

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

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

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS)

Publicazione trimestrale Volume 10 • Numero 2 • Giugno 2018

RASSEGNE

Statine: interazioni tra farmaci ed eventi avversi correlati

La farmacovigilanza veterinaria

ARTICOLO ORIGINALE

**Epidemiologia del mieloma multiplo e caratteristiche cliniche
dei pazienti**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

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.

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

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 10 • Numero 2 • Giugno 2018

Sommario

► **RASSEGNE**

Statine: interazioni tra farmaci ed eventi avversi correlati

Stefano Bellosta, Alberto Corsini

5

La farmacovigilanza veterinaria

Matteo Piero Gavinelli

14

► **ARTICOLO ORIGINALE**

Epidemiologia del mieloma multiplo e caratteristiche cliniche dei pazienti

Lorenza Scotti, Vittorio Montefusco, Elena Paola Lanati, Vito Luigi Orlando,
Arianna Iorio, Valeria Verdini

23

► **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**

► **Reazioni avverse da statine: percezione vs evidenze**

► **Deprescrizione nel paziente anziano: il punto di vista del medico**

► **Ruolo del farmacista nella sfida all'antibiotico-resistenza**

Elena Tragni, Manuela Casula

31

► **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA**

36

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

Cari colleghi,

il secondo numero del GIFF 2018 vi propone due interessanti rassegne. Nella prima, Bellosta et al. affrontano la problematica delle interazioni farmacologiche che coinvolgono le statine, una classe di farmaci ad ampio utilizzo e prescritte a lungo termine, e le relative reazioni avverse (miopatia ed epatotossicità), con considerazioni speciali sulla polifarmacia nella popolazione anziana, i pazienti HIV, i farmaci cardiovascolari e le tossicità epatiche. La seconda rassegna, di Gavinelli, introduce la farmacovigilanza in veterinaria, un'attività relativamente recente ma di grande interesse, anche alla luce dell'impatto dei farmaci veterinari non solo sull'animale trattato (da compagnia o da allevamento), ma anche sull'uomo e sull'ambiente.

La rivista ospita anche il contributo originale di Scotti et al., che hanno analizzato l'epidemiologia del mieloma multiplo nel contesto italiano, in termini di caratteristiche dei pazienti e di approccio terapeutico.

Infine, in questo numero, nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati tre degli elaborati conclusivi del corso post-laurea. Nel primo progetto, svolto presso la ASST Spedali Civili di Brescia, Salvatore ha analizzato le evidenze disponibili in letteratura e le segnalazioni di sospette reazioni avverse dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza e da Eudravigilance relative alla vasculite associata a rivaroxaban, descrivendo anche un caso sospetto di vasculite indotta dal farmaco verificatosi nella stessa struttura ospedaliera che ha ospitato il progetto. Il secondo, svolto da Sarno presso la ASST-Fatebenefratelli-Sacco di Milano, ha riguardato l'esperienza dell'attività di riconciliazione terapeutica, offerta tramite *counselling* su richiesta dei medici della struttura, evidenziandone le potenzialità nella prevenzione delle reazioni avverse da farmaci e nel miglioramento della gestione dei trattamenti farmacologici in un gruppo di pazienti ad alto rischio di inappropriatezze, quali quelli psichiatrici. Nel terzo progetto, condotto presso la ASL 5 Spezzino - Stabilimento Ospedaliero "San Bartolomeo" di Sarzana (SP), Cargioli ha indagato le differenze di genere nelle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci pervenute alla struttura, in termini di tasso di segnalazione, eventi segnalati e farmaci sospetti.

Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

STATINE: INTERAZIONI TRA FARMACI ED EVENTI AVVERSI CORRELATI

Statins: drug interactions and related adverse reactions

Stefano Bellosta^{1,2}, Alberto Corsini¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

²IRCCS MultiMedica, Milano

Keywords

Elderly patients
HIV patients
Liver toxicity
Pharmacogenomics
Polypharmacy

Abstract

Statins reduce the risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with or at risk for cardiovascular disease and their use is expanding, especially in people older than 65 years. Statins are prescribed on a long-term basis and may undergo pharmacokinetic drug-drug interactions (DDIs). The risk of DDIs varies among different statins affecting differently their safety and tolerability, increasing the risk of statin-associated myopathy and hepatotoxicity. Polypharmacy and pharmacogenetic variability are potential causes of DDIs with statins. Thus, the safety of statins, particularly in patients receiving multiple medications and at risk of DDIs, is a matter of special concern.

The purpose of this manuscript is to give an update on the potential statin DDIs and related adverse drug reactions (myopathy and hepatotoxicity), with special considerations on polypharmacy in elderly population and HIV patients.

A better understanding of the incidence and clinical significance of statin DDIs will help physicians in fine-tuning the lipid-lowering therapeutic intervention, thus providing their patients an evidence-based, safe, and cost-effective clinical support.

Introduzione

Le statine sono una classe di farmaci ben caratterizzata per il trattamento dell'ipercolesterolemia, con un ottimo profilo di sicurezza a lungo termine. Le statine riducono il rischio di morbilità e mortalità in pazienti con o a rischio di patologie coronariche [1]. L'uso delle statine è in continua crescita e circa il 25% della popolazione mondiale con più di 65 anni assume una statina a lungo termine, sia come prevenzione primaria sia come prevenzione secondaria della patologia aterosclerotica [2]. Le recenti raccomandazioni da parte dell'*Adult Treatment Panel IV* (ATP IV) [3] e delle Società Europee di Cardiologia (ESC) e per lo Studio dell'Aterosclerosi (EAS) [1] hanno ulteriormente supportato l'utilità della terapia con statine per la prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari. Per questo, la sicurezza e gli effetti avversi delle statine, soprattutto nei pazienti trattati con diversi farmaci e che quindi sono a rischio di interazioni tra farmaci (*drug-drug interactions*, DDI), sono oggetto di una particolare attenzione. La terapia con statine da sole in genere è ben tollerata, anche se pazienti che ricevono un altro trattamento farmacologico concomitante hanno un maggior rischio di sviluppare un evento avverso, tra cui crampi muscolari o altri sintomi muscolari associati alle statine.

Una DDI in genere si sviluppa quando la farmacocinetica o la farmacodinamica di un farmaco viene modificata dalla precedente o contemporanea somministrazione di un altro farmaco, con conseguente alterazione dell'effetto atteso quando i farmaci in questione vengono somministrati da soli [4]. Questo può causare un cambiamento della efficacia o della tossicità di uno o di entrambi i farmaci che interagiscono [5]. Molte delle DDI con un significato clinico hanno un'origine farmacocinetica, e spesso sono conseguenti alla induzione o all'inibizione dell'attività di enzimi in grado di metaboliz-

Corrispondenza: Stefano Bellosta, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: stefano.bellosta@unimi.it

zare i farmaci e/o di proteine trasportatrici coinvolte nell'assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci [6]. Farmaci che sono in grado di indurre l'attività degli enzimi della famiglia del citocromo P450 (CYP) possono ridurre la concentrazione plasmatica di un farmaco metabolizzato tramite questa via, mentre inibitori degli enzimi CYP, in particolare del CYP3A4 (enzima in grado di metabolizzare fino al 50-60% di tutti i farmaci metabolizzati), aumentano il rischio di DDI quando vengono co-somministrati con statine metabolizzate tramite questa via. Le statine sono inibitori molto selettivi dell'HMGCoA riduttasi e in genere non mostrano un'affinità significativa verso altri enzimi o sistemi recettoriali [5]. Questo implica che, a livello farmacodinamico (cioè al loro sito d'azione), le statine non interferiscono con l'azione di altri farmaci. Ad ogni modo, le statine disponibili hanno importanti differenze farmacocinetiche, tra cui emivita, esposizione sistemica, picco di concentrazione plasmatica massima (C_{max}), biodisponibilità, legame alle proteine, lipofilia, vie metaboliche, presenza di metaboliti attivi e vie di escrezione [5].

Le statine subiscono un importante effetto di primo passaggio e questo spiega la loro bassa biodisponibilità sistemica. La maggior parte delle statine va incontro ad un profondo metabolismo a livello dei microsomi da parte degli enzimi CYP (**Figura 1**), mentre la pravastatina è biotrasformata per via enzimatica nel citosol epatico. Il CYP3A4 metabolizza lovastatina, simvastatina e atorvastatina, mentre la fluvastatina è metabolizzata principalmente dall'enzima CYP2C9, e in minor modo da CYP3A4 e CYP2C8 [5]. Lovastatina e simvastatina sono substrati più sensibili del CYP3A4 di quanto lo sia la atorvastatina, e quindi sono più soggetti alla inibizione del CYP3A4. Pravastatina e rosuvastatina non vengono metabolizzate in modo significativo dal sistema dei CYP, anche se la rosuvastatina può interagire con il CYP2C9 [5] (**Figura 1**). La pitavastatina non subisce il metabolismo da parte del CYP3A4, in quanto è protetta dal sostituito ciclopropilico presente sulla sua struttura chimica, e viene metabolizzata solo marginalmente dal CYP2C9 e CYP2C8 [7] (**Tabella 1** e **Figura 1**).

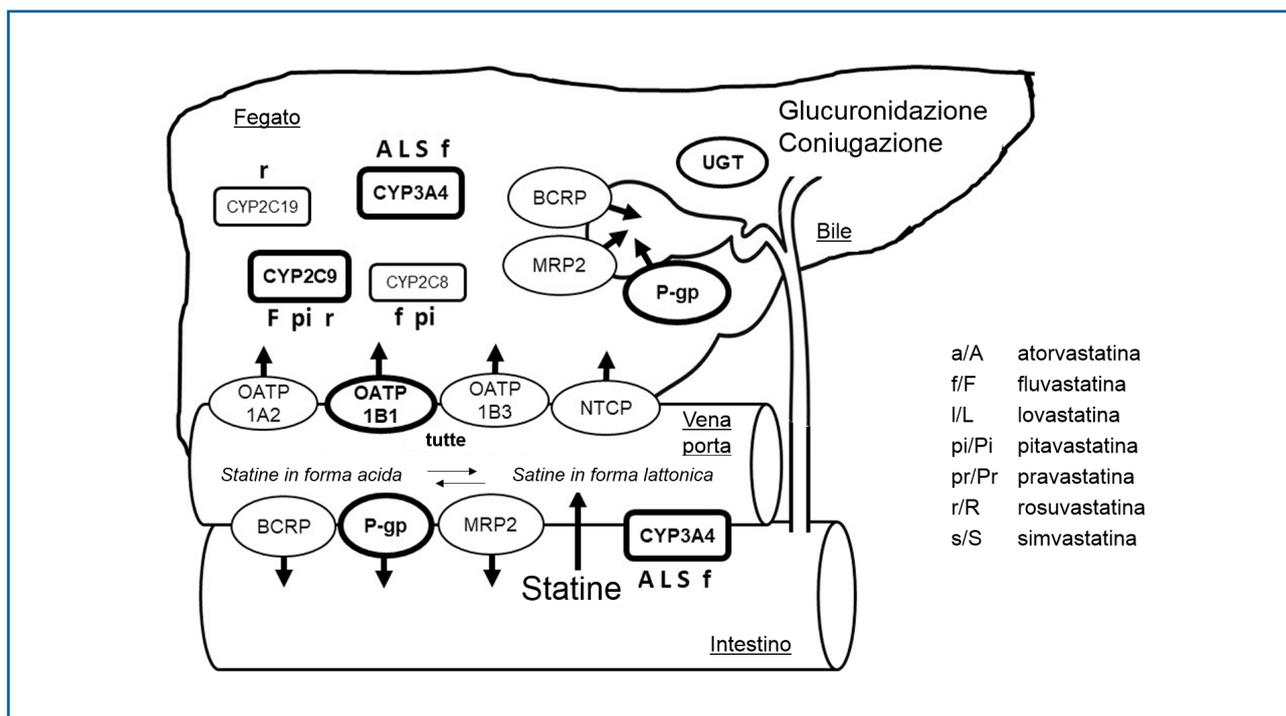


Figura 1 Fattori che possono influenzare la biodisponibilità delle statine.

In grassetto, sono evidenziati i fattori più rilevanti in grado di influenzare il metabolismo/disponibilità delle statine. L'iniziale del nome della statina in lettera maiuscola indica un maggior coinvolgimento del singolo fattore nel metabolismo/disposizione della statina stessa. Per semplicità, ulteriori dettagli sono riportati in **Tabella 1**.

BCRP: proteina di resistenza del cancro alla mammella; CYP: citocromo P450; MRP2: proteina di resistenza multifarmaco 2; NTCP: polipeptide di co-trasporto del taurocolato sodio-dipendente; OATP: polipeptide di trasporto degli anioni organici; P-gp: P-glicoproteina; UGT: uridine glucuroniltransferasi.

Le statine vengono inoltre riconosciute da trasportatori proteici presenti nel fegato, intestino e reni che modulano l'assorbimento e l'eliminazione e rappresentano un potenziale meccanismo di DDI (**Tabella 1** e **Figura 1**). Il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1B1 (OATP1B1, nome del gene *SLCO1B1*) media la captazione epatica di tutte le statine [8]. Altri sistemi di trasporto coinvolti nella captazione e nell'efflusso delle statine comprendono OATP1B3 (*SLCO1B3*), OATP2B1 (*SLCO2B1*), proteine di resistenza multifarmaco come la p-glicoproteina (P-gp, *ABCB1*), MRP2 (*ABCC2*), la proteina di resistenza al tumore mammario (BCRP, *ABCG2*) e il polipeptide di co-trasporto del taurocolato sodio-dipendente (NTCP, *SLC10A1*).

Tabella 1 Enzimi e trasportatori che riconoscono le statine (modificata da Bellosta et al. [9]).

	Atorva	Fluva XL	Lova	Pitava	Prava	Rosuva	Simva
Metabolismo mediato da CYP	CYP3A4	CYP2C9/2C8	CYP3A4	Biliare, CYP2C9/2C8 (minore)	Solfonazione	Biliare, CYP2C9/2C19 (minore)	CYP3A4
Metabolismo mediato da UGT1/1A3	+	+	+	+	+	+	+
Trasportatori proteici							
NTCP	+	+	?	+	+	+	+
OATP1B1	+	+	+	+	+	+	+
OATP1B3	+	+	na	+	+	+	+
OATP1A2	na	na	+	na	+	+	na
OATP2B1	+	+	na	+	+	+	na
OAT3	na	+	+	na	+	na	+
BCRP	+	+	na	+	+	+	+
MDR1/P-gp	+	-	+	+	+	+	+
MRP2	+	na	na	+	+	na	+
BSEP	?	+	?	na	+	?	?

na: non applicabile; ?: sconosciuto; +: sì; -: no BCRP: proteina di resistenza del cancro alla mammella; BSEP: pompa di efflusso dei sali biliari; CYP: citocromo P450; MDR: resistenza multifarmaco; MRP: proteina di resistenza multifarmaco; NTCP: polipeptide di co-trasporto del taurocolato sodio-dipendente; OATP: polipeptide di trasporto degli anioni organici; P-gp: P-glicoproteina; UGT: uridine glucuroniltransferasi; XL extended-release.

Interazioni farmaco-farmaco con le statine

Il rischio di DDI varia tra le diverse statine e influenza la loro sicurezza e tollerabilità.

Nell'esperienza clinica con le statine sono state descritte molte DDI. Il rischio di DDI varia tra i diversi principi attivi, tanto da influenzarne in modo diverso la sicurezza e la tollerabilità [6]. Gli eventi avversi che avvengono durante il trattamento con le statine in associazione con altri farmaci in genere dipendono da un aumento delle concentrazioni plasmatiche sistemiche della statina stessa, e questo è stato descritto come un indice di potenziali effetti avversi a livello dei tessuti periferici [5]. In particolare, le DDI con un farmaco che aumenta l'esposizione alla statina può causare un aumento del rischio di eventi avversi a livello muscolare, come comparsa di mialgia, miopatia e, molto più raramente e gravemente, rhabdomiolisi [10].

I farmaci in grado di ridurre il metabolismo delle statine in seguito alla inibizione degli enzimi CYP (principalmente il CYP3A4) o di interferire con i trasportatori dei farmaci, tipo OATP1B1 e P-gp (vedi **Tabella 2**) possono causare un aumento dell'esposizione sistemica alla statina e aumentare il rischio di miopatia [6, 10, 11]. Le diverse caratteristiche fisicochimiche e farmacocinetiche delle statine possono spiegare le differenze significative nel loro potenziale di interazione, influenzando assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci.

Tabella 2 Inibitori e induttori degli enzimi coinvolti nel metabolismo delle statine (modificata da Bellosta et al. [9]).

Enzima o sistema di trasporto	Substrato	Inibitori	Induttori
CYP2C8	Fluvastatina Pitavastatina	Fluvoxamina, gemfibrozil, ketoconazolo, trimetoprim	Rifampicina
CYP2C9	Fluvastatina Pitavastatina Rosuvastatina	Amiodarone, capecitabina, cotrimoxazolo, etravirina, fluvoxamina, ketoconazolo, fluconazolo, metronidazolo, miconazolo, oxandrolone, sulfafenazolo, tigeciclina, voriconazolo, zafirlukast	Aprepitant, bosentan, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, iperico, rifampicina

>Segue

Enzima o sistema di trasporto	Substrato	Inibitori	Induttori
CYP3A4	Atorvastatina Lovastatina* Simvastatina*	Acido fusidico, alprazolam, amiodarone, amlodipina, amprenavir, antidepressivi triciclici, aprepitant, atazanavir, azitromicina, bicalutamide, boceprevir, cilostazolo, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, conivaptan, corticosteroidi, crizotinib, ciclosporina, danazol, darunavir, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fluoxetina, fluvoxamina, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazide, itraconazolo, ketoconazolo, lapatinib, lopinavir, mibefradil, midazolam, nefazodone, nelfinavir, nilotinib, pazopanib, posaconazolo, ranitidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, sertralina, sildenafil, sirolimus, succo di pompelmo, tacrolimus, tamoxifen, telaprevir, telitromicina, ticagrelor, venlafaxina, verapamil, voriconazolo, warfarin, zileuton	Aprepitant, armodafinil, barbiturici, carbamazepina, ciclofosfamide, desametasone, fenobarbital, fenitoina, iperico, omeprazolo, pioglitazone, prednisone, rifampicina, vemurafenib
MDRP o P-gp	Atorvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Simvastatina	Chinidina, ciclosporina, elacridar, eritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, verapamil	Iperico, rifampicina
OATP1B1	Tutte le statine	Claritromicina, ciclosporina, eritromicina, gemfibrozil, gemfibrozil-O-glucuronide, indinavir, rifampicina, ritonavir, roxitromicina, saquinavir, telitromicina	
UGT	Atorvastatina Lovastatina Pravastatina Simvastatina	Ciclosporina, gemfibrozil	Rifampicina

CYP, citocromo P450; MDRP, proteina associate alla resistenza multi-farmaco; OATP, polipeptide di trasporto degli anioni organici; P-gp, P-glicoproteina; UGT, uridina glucuroniltransferasi.

* Più sensibili all'inibizione del CYP3A4.

Molti farmaci hanno il potenziale di causare interazioni di tipo farmacocinetico con le statine aumentando il rischio di miopatia e rhabdmiolisi (**Tabella 3**). Diventa quindi importante considerare la capacità di causare DDI quando viene selezionata una statina per un particolare paziente. Un altro potenziale rischio di DDI è rappresentato dalle preparazioni di nutraceutici che contengono derivati del riso rosso, che ha un'azione ipolipemizzante. Il riso fermentato con un lievito di colore rosso (*Monascus purpureus*) contiene quantità variabili di monacolina K (un composto chimicamente non distinguibile dalla lovastatina), ed effetti avversi simili a quelli osservati con le statine sono stati descritti in alcuni pazienti che assumevano questo nutraceutico. Infatti, le recenti linee guida non raccomandano la combinazione di riso rosso con le statine a causa del rischio aumentato di DDI e miopatia [1].

Tabella 3 Farmaci che possono aumentare il rischio di miopatia e rhabdmiolisi quando co-somministrate con le statine (modificata da Bellosta et al. [9]).

Inibitori/Substrati del CYP3A4	Altri
Acido fusidico Amiodarone Antifungini azolici (fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo) Calcio antagonisti (mibefradil, diltiazem, verapamil) Ciprofloxacina Colchicina Danazol Farmaci antiretrovirali (anti-HIV); amprenavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, delavirdina, efavirenz, elvitegravir, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, rilpivirina, ritonavir, saquinavir) Farmaci contro il virus dell'epatite C (boceprevir, telaprevir) Immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) Macrolidi (azitromicina, claritromicina, eritromicina, telitromicina) Midazolam Nefazodone Sildenafil Sitagliptin Succo di pompelmo* Ticagrelor Warfarin	Digossina Fibrati (gemfibrozil) Niacina

*Succo di pompelmo: dovrebbe essere evitato in combinazione con simvastatina e lovastatina.

Statine nell'anziano

Tutte le fasi farmacocinetiche vengono influenzate dall'invecchiamento, aumentando così il rischio di DDI.

Dal momento che molti dei pazienti trattati con le statine sono anziani e/o soffrono di co-morbilità cardio-metaboliche, questi possono ricevere la prescrizione di diversi farmaci che possono aumentare il rischio di DDI. Circa il 3% dei ricoveri ospedalieri sono causati da una DDI [13] e la prevalenza di DDI nella popolazione anziana è di circa il 50% [14]. Le DDI rappresentano circa il 15% di tutti gli errori di prescrizione evitabili e le loro conseguenze costituiscono un grave problema di salute nell'anziano [15]. Inoltre, gli effetti di queste conseguenze possono essere confusi con l'aggravamento di patologie preesistenti o con una inefficacia del trattamento [16]. Infatti, le DDI sono abbastanza comuni nei pazienti anziani e sono proporzionali al numero di farmaci e di ospedalizzazioni nell'anno precedente [17].

Con l'avanzare dell'età, la maggioranza dei processi fisiologici declina gradualmente, tra cui la funzionalità renale ed epatica [18]. Infatti, tutte le fasi farmacocinetiche, dall'assorbimento alla escrezione, vengono influenzate dall'invecchiamento, aumentando così il rischio di DDI. Inoltre, i pazienti anziani trattati con molti farmaci dovrebbero essere rivalutati regolarmente per evitare il rischio di DDI [7]. D'altra parte, nell'anziano è frequente anche l'under-treatment, per cui è stata stabilita una chiara correlazione con la polifarmacia.

Inoltre, i pazienti anziani sono più facilmente propensi a soffrire di problemi muscolari causati dalle statine, dato che la massa muscolare e l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo e nell'eliminazione dei farmaci si riduce con l'invecchiamento [19]. Tutto considerato, nei pazienti anziani che ricevono terapie multifarmaco, specialmente quei pazienti che sono trattati con farmaci a ristretto indice terapeutico, è importante attivare un sistema di controllo dei farmaci somministrati per raggiungere un modello di prescrizione più appropriato. Una maggiore attenzione nella prescrizione dei trattamenti, una analisi attenta della lista dei farmaci e una rivalutazione delle indicazioni e degli effetti delle prescrizioni sono essenziali per assicurare che la polifarmacia sia ridotta ai minimi termini e che la sicurezza per il paziente sia massimizzata.

Come detto in precedenza, gli evidenti benefici clinici delle statine hanno spinto ad aumentare il loro utilizzo nella pratica clinica nei pazienti con alto rischio cardiovascolare, specialmente nella popolazione anziana che riceve spesso molteplici trattamenti per co-morbilità, aumentando di conseguenza anche il rischio di DDI con le statine stesse. Inoltre, il paziente anziano è il maggiore consumatore di farmaci da automedicazione o da banco, tra cui vitamine, minerali, nutraceutici e alimenti (come ad esempio il succo di pompelmo), che contribuiscono a rendere più complessa la terapia e anche ad aumentare il rischio di reazioni avverse conseguenti alle DDI, inclusi i sintomi muscolari associati alle statine (SAMS) [19-21]. Di conseguenza, l'esposizione di questi pazienti al rischio cardiovascolare rimane elevata. In prospettiva, per migliorare questo scenario clinico, sarà importante definire un approccio più appropriato, ad esempio fornendo ai medici e ai clinici delle linee guida per la prescrizione e sistemi di supporto per la fornitura di protocolli medici efficaci, con una razionalizzazione delle necessità prescrittive ed una efficace comunicazione di quelli che sono i risultati ai pazienti e a tutto il personale sanitario coinvolto.

Reazioni avverse alle statine e DDI: tossicità epatica

L'inibizione e l'induzione dell'attività degli enzimi metabolici sono importanti cause di DDI che portano a lesioni epatiche.

Una domanda, che non ha ancora ricevuto una risposta adeguata, è quale tipo di reazione avversa sia correlata alle DDI con le statine. La miopatia, causata da un aumento dei livelli plasmatici circolanti delle statine in seguito alla co-somministrazione con un inibitore degli enzimi CYP, è un fenomeno molto ben conosciuto e caratterizzato sia dal punto di vista farmacologico [1, 6, 18, 22], sia dal punto di vista pato-fisiologico dei SAMS [19-21, 23]. Al contrario, molto meno si sa circa la relazione tra DDI e altri effetti avversi dovuti alle statine, tra cui l'alterazione dei livelli di glucosio nel sangue e l'incidenza di nuovi casi di diabete, eventi avversi a livello cognitivo, proteinuria e tossicità epatica [1].

L'inibizione e l'induzione dell'attività degli enzimi metabolici sono importanti cause di DDI che portano a lesioni epatiche. Un accumulo di farmaco o dei suoi metaboliti può risultare potenzialmente tossico in seguito ad una inibizione competitiva e portare ad un maggior rischio di eventi avversi. Malgrado la *Food and Drug Administration* (FDA)

americana abbia determinato che gravi lesioni epatiche dovute alle statine sono un evento raro e che un controllo periodico degli enzimi epatici non è necessario [24], le DDI possono alterare il profilo di tossicità di un farmaco e quindi potenzialmente risultare in epatotossicità [25], in particolare in pazienti anziani che possono soffrire di multi-patologie che richiedono la somministrazione di terapie multiple. Ad ogni modo, può essere difficile stabilire una relazione causale in una lesione epatica indotta da un farmaco e l'ultimo farmaco prescritto non può essere sempre il principale o l'unico agente responsabile [26].

Diversi farmaci sono stati identificati come inibitori del CYP3A4, tra cui antibiotici, antifungini, antidepressivi, calcio antagonisti, steroidi e antiretrovirali (**Tabella 2**). È stato di recente descritto un caso di epatite colestatica ricorrente in un paziente trattato con l'antifungino voriconazolo, inizialmente con lansoprazolo e in seguito con simvastatina [27]. Il CYP2C19 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo del voriconazolo, sebbene CYP3A4 e CYP2C9 possano anch'essi contribuire [28]. Il voriconazolo inoltre è un forte inibitore *in vivo* del CYP3A4 [12] (**Tabella 2**). Sulla base della sequenza degli eventi, molto probabilmente la simvastatina, che è un inibitore e substrato del CYP3A4, ha aumentato le concentrazioni di voriconazolo, che ha causato l'epatite colestatica. Infatti, l'incidenza di alterazioni degli enzimi epatici indotte da voriconazolo è direttamente proporzionale alle concentrazioni plasmatiche del voriconazolo stesso [29].

Anche i farmaci antiretrovirali, come gli inibitori della proteasi (PI), gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici e gli inibitori dell'integrasi dell'HIV possono inibire o indurre il CYP3A4 [30] (**Tabella 2**). Pertanto, il potenziale per DDI ed epatotossicità dovrebbero essere considerati con attenzione durante le co-somministrazioni di questi farmaci e statine. Un paziente sieropositivo trattato con diversi farmaci antiretrovirali, come darunavir (un PI e un inibitore del CYP3A4), ritonavir (un PI utilizzato come potenziatore farmacocinetico, e un inibitore del CYP3A4, BCRP e P-gp), lamivudina (un inibitore della trascrittasi inversa) e raltegravir (un inibitore dell'integrasi che non interferisce con alcun enzima che metabolizza i farmaci), ha sviluppato insufficienza renale indotta da rhabdmiolisi e tossicità epatica quando la atorvastatina è stata sostituita dalla simvastatina [31]. È importante sottolineare che il paziente era in trattamento anche con acido valproico che è un potente inibitore di diversi enzimi CYP [32]. Le DDI che portano a tossicità epatica sono importanti anche nei pazienti soggetti a trapianto d'organo, che spesso sono trattati con regimi immunosoppressivi basati su inibitori della calcineurina, tipo la ciclosporina, che aumentano in modo significativo le concentrazioni plasmatiche della statina attraverso l'inibizione di OATP1B1, ABCB1 e CYP3A4 [25]. Un paziente ha sviluppato una grave epatotossicità dopo l'introduzione di atorvastatina in un regime immunosoppressivo basato sulla ciclosporina. Dopo la sospensione del trattamento con atorvastatina, e la sostituzione della ciclosporina con everolimus, gli enzimi epatici sono ritornati ai livelli normali [33].

Interazioni con le statine in pazienti sieropositivi

Uno dei problemi principali nel trattare l'iperlipidemia nei pazienti con HIV è la selezione del farmaco ipolipemizzante.

Grazie ai miglioramenti nella terapia antiretrovirale, l'infezione da virus dell'HIV è diventata una condizione cronica. L'incidenza di infarto del miocardio e patologie cardiovascolari è maggiore [34] come conseguenza dell'azione infiammatoria diretta del virus sulla parete arteriosa e dell'iperlipidemia secondaria indotta dalla terapia, aspetti osservati di frequente nei pazienti con HIV, a prescindere dal trattamento a cui sono sottoposti [35]. Il trattamento antiretrovirale causa un marcato aumento dei livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi e una predominanza di piccole particelle di lipoproteine a bassa densità, mentre i livelli di HDL rimangono bassi [1]. Il co-trattamento con farmaci ipolipemizzanti è comune nei pazienti in trattamento per l'infezione da HIV e le statine dovrebbero essere utilizzate per abbassare i livelli di colesterolo LDL, ma questa terapia presenta diversi problemi a causa delle possibili DDI tra gli agenti antiretrovirali e i farmaci ipolipemizzanti [1, 30]. Uno dei problemi principali nel trattare l'iperlipidemia nei pazienti con HIV è quindi la selezione del farmaco ipolipemizzante che dovrà agire in modo efficace e sicuro per raggiungere i livelli di lipidi circolanti ottimali. I PI come amprenavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir sono tutti inibitori del CYP3A4 (**Tabella 2**), e indinavir e saquinavir sono anche inibitori di MDR1 e/o OATP1B1. Il ritonavir è

anche un inibitore del CYP2D6 a dosaggi terapeutici ed è un potente attivatore del recettore X del pregnano, quindi è in grado di indurre un grande numero di enzimi che metabolizzano farmaci clinicamente importanti, come il CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e glucuroniltransferasi [36]. Inoltre, è un induttore e un inibitore della P-gp [37, 38]. La cosomministrazione di ritonavir più saquinavir aumenta l'esposizione sistemica di simvastatina e atorvastatina (fino a 30 volte), mentre l'esposizione della pravastatina viene ridotta [39]. I PI non dovrebbero essere somministrati con le statine in forma lattonica (simvastatina e lovastatina) [39]. Fluvastatina e pravastatina sono considerate una terapia di prima linea quando è necessario somministrare una statina a pazienti in terapia potenziata con ritonavir [1, 40]. La fluvastatina è metabolizzata del CYP2C9, mentre pravastatina e rosuvastatina non subiscono un metabolismo CYP-dipendente significativo [5]. Comunque, l'esposizione alla pravastatina è ridotta del 50% quando viene co-somministrata con saquinavir e ritonavir, presumibilmente in seguito all'induzione del suo metabolismo³⁹. La terapia con lopinavir potenziata da ritonavir raddoppia l'esposizione alla rosuvastatina, molto probabilmente per l'effetto inibitorio del lopinavir su OATP1B1 [40].

Quando vengono somministrati con le statine, gli inibitori della proteasi dell'HIV e del virus dell'epatite C (HCV) possono potenziare i livelli ematici delle statine. Questo potrebbe portare allo sviluppo di miopatia e scatenare la rhabdmiolisi. Sulla base di questi dati, la FDA ha revisionato le etichette di alcune statine come pure di PI dell'HIV o HCV per avvertire i pazienti delle possibili interazioni che potrebbero aumentare il rischio di miopatia e insufficienza renale [12]. L'avviso della FDA elenca lovastatina e simvastatina come controindicate e richiede cautela nell'uso o suggerisce delle limitazioni di dosaggio nel caso di atorvastatina e rosuvastatina, a seconda dell'esatta combinazione di statina e PI. La FDA non fornisce alcuna limitazione di dosaggio nel caso di pitavastatina e pravastatina [12]; la fluvastatina sembra essere sicura quando somministrata in combinazione con i PI [30]. Le interazioni degli inibitori della trascrittasi inversa con le statine sono molto meno gravi di quelle dei PI, mentre gli inibitori dell'integrasi, inibitori della fusione e del recettore 5 delle chemochine non hanno alcuna interazione di significato clinico con le statine [30]. Per i pazienti che non tollerano le statine, l'uso di ezetimibe potrebbe essere una efficace opzione terapeutica [1].

La farmacogenetica influenza le interazioni con le statine

L'attività degli enzimi delle famiglie dei CYP e dei trasportatori ha una variabilità interindividuale.

La disponibilità delle statine varia e coinvolge l'azione di enzimi metabolici e di trasportatori proteici, rendendo la previsione delle DDI alquanto difficile. Inoltre, è stata descritta una variabilità interindividuale nell'attività degli enzimi delle famiglie dei CYP e dei trasportatori e studi molecolari hanno evidenziato l'esistenza di diverse varianti genetiche che possono modulare la disponibilità delle statine e le loro DDI [41, 42]. La presenza di varianti polimorfiche nei geni che codificano per i trasportatori deputati all'efflusso e alla captazione dei farmaci è correlata allo sviluppo di effetti avversi causati da un alterato passaggio della statina attraverso le membrane cellulari [41]. I dati disponibili sembrano indicare che la tossicità muscolare dovuta alle statine sia meglio correlabile con la variante allelica T521C di *SLCO1B1* (conosciuta anche come aplotipi *SLCO1B1**5, *15, *16, *17) che è stata consistentemente associata ad elevati livelli circolanti di statine, misurati come AUC o Cmax, probabilmente causati da una ridotta captazione epatica [43, 44]. Su questa linea, in uno studio trasversale in pazienti trattati con glimepiride e rosuvastatina, non sono state osservate interazioni ed entrambi i farmaci hanno dimostrato un profilo di sicurezza tollerabile in tutti i pazienti. Ad ogni modo, pazienti con il polimorfismo *SLCO1B1* T521C avevano Cmax e AUC della glimepiride significativamente più elevati con la combinazione con rosuvastatina rispetto a quelli trattati con la sola glimepiride [45]. Un'altra variante di *SLCO1B1* (A388G) è stata associata a livelli più elevati di rosuvastatina, ma a livelli più bassi di atorvastatina [46]. Una disfunzione genetica del trasportatore di efflusso ABCG2 porta ad un marcato aumento dell'esposizione sistemica a varie statine [47], molto probabilmente a causa del conseguente aumento della biodisponibilità. Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina in pazienti cinesi con la variante 421C>A di *ABCG2* è associata ad un aumento dell'effetto ipolipemizzante e all'uso di dosi più ridotte della statina [48].

Quindi, una analisi farmacogenetica potrebbe rappresentare una buona opportunità per uno studio più approfondito dei polimorfismi genici che modulano la disponibilità delle statine e potrebbe fornire nuovi strumenti per migliorare la previsione e la gestione delle DDI con le statine.

Conclusioni

L'uso clinico delle statine si sta allargando, particolarmente nei pazienti anziani che sono spesso trattati con terapie multifarmaco per diverse patologie concomitanti, esponendoli così ad un aumentato rischio di eventi avversi da farmaco in seguito a una interazione tra i farmaci stessi, tra cui sintomi muscolari [19-21] ed epatotossicità indotte dalle statine [49]. Al momento le evidenze di lesioni epatiche indotte da statine dopo una DDI sono scarse ma di potenziale rilevanza clinica in popolazioni di pazienti particolari. Ulteriori studi sono necessari per definire meglio questo importante effetto. Un'altra interessante domanda che dovrà essere ulteriormente esplorata in futuro è la potenziale interazione delle statine con le proteine terapeutiche come gli anticorpi monoclonali. Il diverso comportamento farmacologico di queste due classi di farmaci indica che il rischio di DDI potrebbe essere limitato e che la co-somministrazione dovrebbe portare ad un buon profilo di sicurezza.

Le differenze che esistono tra i profili farmacocinetici delle diverse statine possono influenzare la loro capacità di causare eventi avversi [5, 6, 22]. Questo potrebbe diventare un aspetto cruciale quando viene considerato il rischio di interazioni tra farmaci nel momento in cui è necessario decidere quale farmaco somministrare a pazienti che sono già in trattamento con statine. Comunque, saranno necessari altri studi clinici a lungo termine prima di poter giungere ad una conclusione definitiva sulla sicurezza di questa combinazione. Infine, sono disponibili solo pochi dati clinici sulle DDI con le statine in popolazioni speciali, quali i pazienti con ipercolesterolemia familiare, pazienti pediatriche e in popolazioni di diversa etnia [19] e più informazioni saranno necessarie per meglio definire i problemi di sicurezza delle statine stesse.

Tutto considerato, anche se le statine sono una classe di farmaci disponibili nella pratica clinica per più di 25 anni, l'allargamento del loro utilizzo tra i pazienti lascia aperte diverse importanti domande che sono ancora in attesa di una risposta chiara e definitiva. Solo una migliore e più profonda conoscenza del potenziale di interazioni tra le statine e altre opzioni terapeutiche potrà aiutare il medico e il clinico a selezionare il trattamento più efficace e più sicuro per i propri pazienti. È necessario procedere con cautela per bilanciare i potenziali benefici clinici con il rischio di un trattamento con statine, e migliorare il risultato complessivo fornendo ai pazienti un supporto basato sulle evidenze, sicuro e costo-efficace.

Bibliografia

- [1] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Hear J* 2016; 37: 2999-3058.
- [2] Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK. Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. *NCHS Data Brief* 2014; 177: 1-8.
- [3] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-45.
- [4] Wiggins BS, Saseen JJ, Page 2nd RL, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e468-e495.
- [5] Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-428.
- [6] Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 933-946.
- [7] Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1551-1562.
- [8] Ieiri I, Higuchi S, Sugiyama Y. Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 703-729.
- [9] Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17:25-37
- [10] Botorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006; 97: 27C-31C.
- [11] Corsini A, Bellosta S. Drug-drug interaction with statins. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 105-113.
- [12] FDA. Food and Drug Administration. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. 2012. Disponibile al sito: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm>

- [13] Shapiro LE, Shear NH. Drug-drug interactions: how scared should we be? *CMAJ* 1999; 161: 1266-1267.
- [14] Venturini CD, Engroff P, Ely LS, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clin (Sao Paulo)* 2011; 66: 1867-1872.
- [15] Santos TRA, Silveira EA, Pereira L V, et al. Potential drug-drug interactions in older adults: A populationbased study. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17: 2336-2346.
- [16] Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 364-377.
- [17] Hanlon JT, Perera S, Newman AB, et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 228-233.
- [18] Kinirons MT, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 302-312.
- [19] Kellick KA, Bottorff M, Toth PP, The National Lipid Association's Safety Task F. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S30-46.
- [20] du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther* 2017; 175: 1-16.
- [21] Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol* 2016; 32: S35-65.
- [22] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Hear J* 2015; 36: 1012-1022.
- [23] Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 745-754.
- [24] FDA. Cholesterol-lowering drugs get labeling changes. 2015. Disponibile sul sito: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/specialfeatures/ucm290856.htm>
- [25] Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 463-474.
- [26] Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 477-505.
- [27] Lopez JL, Tayek JA. Voriconazole-Induced Hepatitis via Simvastatin- and Lansoprazole-Mediated Drug Interactions: A Case Report and Review of the Literature. *Drug Metab Dispos* 2016; 44: 124-126.
- [28] Groll AH, Kolwe H, Ehler K, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and ciclosporin A following allogeneic bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 113-114.
- [29] Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 235-243.
- [30] Wiggins BS, Lamprecht Jr. DG, Page 2nd RL, Saseen JJ. Recommendations for Managing Drug-Drug Interactions with Statins and HIV Medications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 375-389
- [31] Bastida C, Also MA, Pericas JM, et al. Rhabdomyolysis and severe hepatotoxicity due to a drug-drug interaction between ritonavir and simvastatin. Could we use the most cost-effective statin in all human immunodeficiency virus-infected patients?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 579-582.
- [32] Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-356.
- [33] Ivandic E, Basic-Jukic N. Liver damage caused by atorvastatin and cyclosporine in patients with renal transplant. *Acta Med Croat* 2014; 68: 175-178.
- [34] Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 614-622.
- [35] Malvestutto CD, Aberg JA. Management of dyslipidemia in HIV-infected patients. *Clin Lipidol* 2011; 6: 447-462.
- [36] Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 52-60.
- [37] Drewe J, Gutmann H, Fricker G, et al. HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 1147-52.
- [38] Perloff MD, Von Moltke LL, Marchand JE, Greenblatt DJ. Ritonavir induces P-glycoprotein expression, multidrug resistance-associated protein (MRP1) expression, and drug transporter-mediated activity in a human intestinal cell line. *J Pharm Sci* 2001; 90: 1829-1837.
- [39] Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1195-1211.
- [40] Josephson F. Drug-drug interactions in the treatment of HIV infection: focus on pharmacokinetic enhancement through CYP3A inhibition. *J Intern Med* 2010; 268: 530-539.
- [41] Arrigoni E, Del Re M, Fidilio L, et al. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 104.
- [42] Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 415-421.
- [43] Hou Q, Li S, Li L, et al. Association between SLC01B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Med* 2015; 94: e1268.
- [44] Oshiro C, Mangravite L, Klein T, Altman R. PharmGKB very important pharmacogene: SLC01B1. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 211-216.
- [45] Kim CO, Oh ES, Kim H, Park MS. Pharmacokinetic interactions between glimepiride and rosuvastatin in healthy Korean subjects: does the SLC01B1 or CYP2C9 genetic polymorphism affect these drug interactions? *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 503-512.
- [46] DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6:400-408.
- [47] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 130-133.
- [48] Lee HK, Hu M, Lui Ss, et al. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLC01B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1283-1294.
- [49] Benes LB, Bassi NS, Davidson MH. The Risk of Hepatotoxicity, New Onset Diabetes and Rhabdomyolysis in the Era of High-Intensity Statin Therapy: Does Statin Type Matter? *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59: 145-152.

LA FARMACOVIGILANZA VETERINARIA

Veterinary Pharmacovigilance

Matteo Piero Gavinelli

Medico veterinario, libero professionista, Arcore (MB)

Keywords

Veterinary pharmacovigilance
CVMP
EVvet
VeDDRA
MRL

Abstract

The veterinary pharmacovigilance, compared to the human one, conceptually regards wider aspects of safety: in addition to a safe therapy in the target species, it is necessary to consider the safety of the health workers, the safety of the environment and the safety of consumers of food-stuffs of animal origin. For this reason, despite being an instrument that is little known and little exploited in its potential, the veterinary pharmacovigilance is a complex subject as the pharmacovigilance in human medicine. The European legislation provides for a multilevel structure with legislative and control bodies, both at central level and at national level.

The numbers of spontaneous reporting, the only type of pharmacovigilance applicable to veterinary medicine, are unfortunately extremely reduced, in fact the most important problem affecting veterinary pharmacovigilance is the sub-reporting. The causes of the sub-reporting are numerous and the major could be the lack of awareness concerning pharmacovigilance by veterinarians.

Introduzione

Se la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano è una disciplina ben consolidata, la farmacovigilanza veterinaria può essere considerata una disciplina relativamente nuova anche per gli stessi medici.

Il mercato dei farmaci e dei dispositivi medico veterinari, se confrontato con quello dei farmaci e dispositivi medici ad uso umano, è decisamente più limitato in termini di fatturato globale. Nonostante ciò, rappresenta un settore complesso, in continua espansione con una normativa specifica molto sviluppata.

La farmacovigilanza dei medicinali per uso umano è una disciplina ben consolidata, tant'è che le segnalazioni spontanee di eventi avversi, uno dei metodi principali per l'individuazione di reazioni avverse causate dai medicinali, non sono una novità né per i pazienti, né tantomeno per gli operatori sanitari; infatti le segnalazioni in Italia sono sempre cresciute negli ultimi 10 anni, arrivando nel 2014 a 856 segnalazioni spontanee per milione di abitanti [1]. Al contrario, la farmacovigilanza veterinaria, intesa come la disciplina che studia gli eventi avversi potenzialmente associati all'uso di un prodotto medicinale veterinario, al fine di assicurare e mantenere un rapporto beneficio/rischio favorevole, può essere considerata un termine relativamente nuovo anche per gli stessi medici veterinari [2].

I numeri in questione, soprattutto per quanto riguarda il numero delle segnalazioni spontanee di farmacovigilanza, non sono nemmeno paragonabili ai numeri che si generano in sanità umana: in parte perché il farmaco in fase di sviluppo viene testato direttamente sulle specie bersaglio, al dosaggio e con le modalità desiderate, in parte perché manca una cultura appropriata da parte dei veterinari e degli altri operatori sanitari coinvolti. Sono invece di tutto rispetto i numeri che caratterizzano la task force per la medicina veterinaria in Europa, contando 243.000 veterinari che si occupano di 157 milioni di animali da compagnia e 342 milioni tra bovini, ovini, suini e caprini [3] e i dati italiani, risalenti al 2013, parlano di 30 mila professionisti registrati agli ordini veterinari [4].

In accordo con le normative della *European Medicine Agency* (EMA), la farmacovigilanza dei prodotti medico-veterinari (PMV) ha l'obiettivo di garantire la sicurezza negli animali e negli alimenti di origine animale, nonché la sicurezza per gli operatori sanitari che vengono a contatto con i medicinali veterinari e la sicurezza per l'ambiente [5].

Sulla base delle linee guida contenute nel Volume 9B, elaborato dalla Commissione Europea in collaborazione con l'EMA e gli Stati Membri, un evento avverso si verifica durante e/o dopo l'uso di un PMV quando si osserva:

- un effetto sfavorevole e non voluto negli animali trattati, sia nel caso il PMV venga impiegato seguendo le indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, sia quando impiegato al di fuori delle condizioni autorizzate;
- una mancanza di efficacia del PMV impiegato;
- un incidente ambientale in seguito alla somministrazione di un PMV ad uno o più animali;
- una violazione del tempo di attesa, ossia il lasso di tempo che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione di un PMV ad un animale e il suo utilizzo per scopi alimentari;
- una reazione avversa nell'uomo in seguito all'uso di un PMV su un animale o in seguito ad auto-somministrazione accidentale;
- una violazione del regolamento CE n. 37/2010, ossia un eccesso di concentrazione massima ammessa per le sostanze farmacologicamente attive negli alimenti di origine animale.

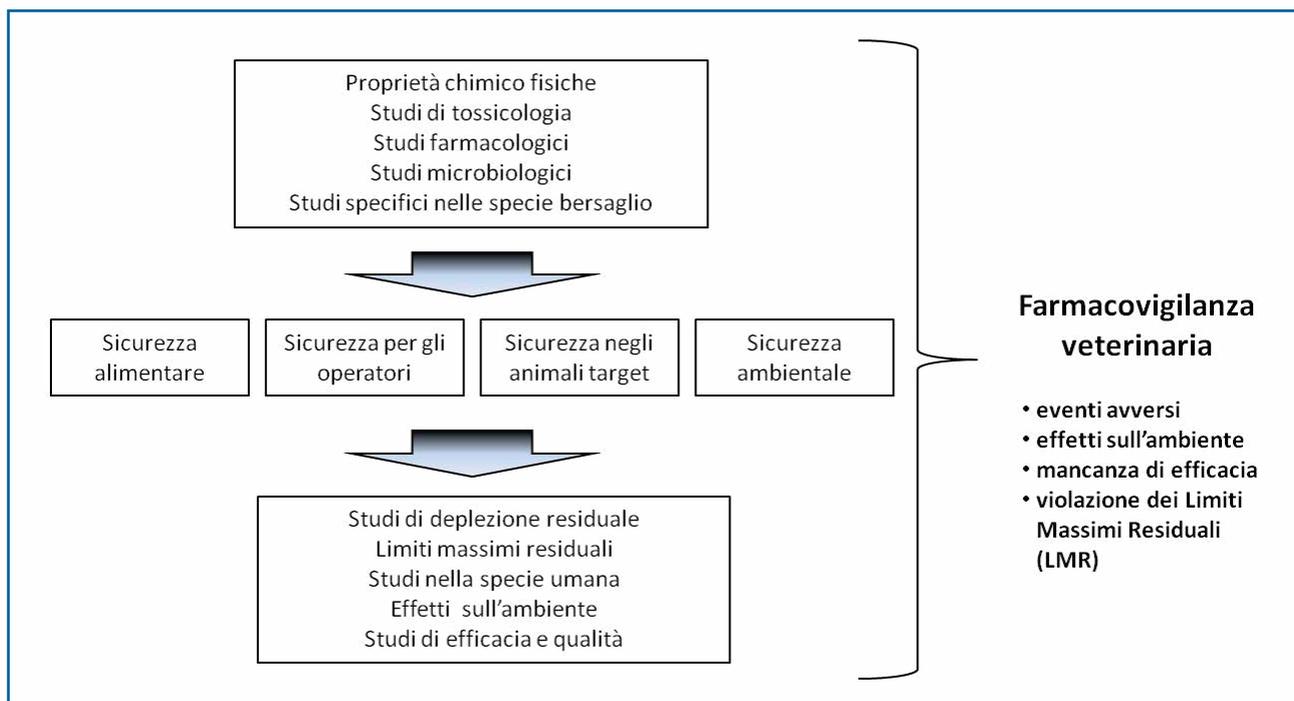


Figura 1 Struttura e caratteristiche della farmacovigilanza veterinaria

Struttura della farmacovigilanza veterinaria

A livello centrale, il Committee for Veterinary Medicinal Products dell'EMA svolge un ruolo fondamentale nel monitoraggio della sicurezza dei medicinali veterinari e ove necessario raccomanda alla Commissione Europea modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale autorizzato, la sua sospensione o il suo ritiro dal mercato.

Il sistema di farmacovigilanza veterinaria ha un'organizzazione multilivello, composta da strutture decentralizzate a livello nazionale, ai cui vertici troviamo le rispettive agenzie regolatorie nazionali o direttamente il governo, come nel caso dell'Italia, tramite il Ministero della Salute, e da una struttura centralizzata a livello europeo che è quindi interconnessa con ciascuno stato membro al fine di coordinarne le attività.

A livello centrale è EMA l'organo europeo deputato al coordinamento delle attività di farmacovigilanza veterinaria degli Stati membri, tramite il gruppo di lavoro per i medicinali veterinari, il *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CVMP). Il CVMP svolge un ruolo fondamentale nell'autorizzazione dei PMV nell'Unione Europea. Nella procedura centralizzata, il CVMP è responsabile della valutazione iniziale delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e della valutazione di eventuali modifiche o estensioni (variazioni) a un'AIC esistente, e ciò include il monitoraggio della sicurezza dei medicinali veterinari, e ove necessario raccomanda alla Commissione Europea modifiche all'AIC di un medicinale autorizzato, la sua

sospensione o il suo ritiro dal mercato [6]. Di fatto, il CVMP ha approvato il 20 giugno 1995 la creazione del gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza veterinaria, il *Pharmacovigilance Working Party-Veterinarian* (PhVWP-V), che con competenze di tipo tecnico e operativo orienta le scelte in materia di farmacovigilanza e fornisce consulenza in relazione a specifici medicinali veterinari, in particolare per i medicinali veterinari autorizzati a livello centrale. I membri di PhVWP-V, uno per Stato membro, sono esperti nominati dalle agenzie regolatorie nazionali, che operano in collaborazione con i membri del CVMP sulla base delle loro competenze. Le attività del PhVWP-V sono illustrate nel **Box 1**.

Inoltre, conformemente alle disposizioni previste dal regolamento n. 726/2004 Art.53, il PhVWP-V garantisce il miglior uso delle risorse di farmacovigilanza disponibili nell'Unione Europea svolgendo un'azione di consiglio per il CVMP e gli Stati membri [6].

Box 1 Principali attività del PhVWP-V.

Il PhVWP-V:

- valuta i segnali provenienti dal database centrale, l'*EudraVigilance Veterinary* (EVVet)
- fornisce consulenza per la gestione dei rischi
- emette relazioni sulla sicurezza e promuove gli studi sulla sicurezza nella fase precedente o successiva all'autorizzazione (su richiesta del CVMP o degli Stati membri)
- aggiorna le linee guida sulla farmacovigilanza (su richiesta del CVMP)
- definisce gli standard per procedure e metodologie in farmacovigilanza
- fornisce consulenza per l'armonizzazione della terminologia da utilizzare per la segnalazione degli eventi avversi (ad esempio con l'uso del dizionario *Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities*, VeDDRA) e la codifica dei PMV
- fornisce consulenza nei negoziati internazionali sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei PMV

Un linguaggio condiviso per il database veterinario dell'Unione Europea

L'utilizzo di una terminologia coerente e omogenea che possa consentire un confronto tra i medicinali veterinari è giustificata dai 174 medicinali veterinari approvati per via centralizzata in UE dal 1995 ad oggi. Per questo è stato sviluppato il *Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities* (VeDDRA), un dizionario per le attività regolatorie in medicina veterinaria, concettualmente simile a quello utilizzato in medicina umana. Attualmente è utilizzato per la farmacovigilanza nella UE e non solo [7]; infatti sempre più spesso è utilizzato anche a livello internazionale, grazie all'impegno per l'armonizzazione condotto dal *Veterinary International Conference for Harmonization* (VICH), un programma trilaterale lanciato nel 1996 che coinvolge UE, Giappone e USA [8].

Il dizionario, come per il più noto in uso in ambito umano, ha una struttura multilivello di tipo gerarchico a quattro livelli che consente una codifica sistematica e univoca, nonché l'analisi degli eventi avversi immessi nel database centrale della UE, la *EudraVigilance Veterinary* (EVVet). La banca dati europea EVVet, che è stata istituita con il Regolamento (UE) n 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio, è ora giunta alla seconda versione. Per garantire il monitoraggio periodico di tutti gli eventi avversi per tutti i prodotti autorizzati a livello centrale, questa versione prevede il rilevamento del segnale utilizzando le *query* del *Data Warehouse* che sono state sviluppate in modo specifico. Al 2015 sono state registrate oltre 2000 relazioni periodiche di analisi del segnale.

Il monitoraggio continuo di tutti i dati di farmacovigilanza disponibili, effettuato tramite il rilevamento del segnale, è svolto alternativamente dalle autorità nazionali competenti o dall'EMA. Infatti, la responsabilità per ciò che riguarda la sorveglianza e la valutazione dei report dipende dall'autorità responsabile dell'autorizzazione del medicinale veterinario specifico. L'EMA, il CVMP e quindi il PhVWP-V sono responsabili della farmacovigilanza dei PMV autorizzati a livello centrale, mentre per le registrazioni di altro tipo (nazionali, decentrate e mutuo riconoscimento) sono competenti le rispettive agenzie nazionali [9].

I numeri della farmacovigilanza veterinaria

Nel 2016 vi sono state oltre 18.000 segnalazioni di farmacovigilanza relative all'uso di medicinali veterinari autorizzati a livello centrale. Purtroppo, come anche in medicina umana, la sottosegnalazione in farmacovigilanza continua a rappresentare un grosso ostacolo al monitoraggio della sicurezza dei farmaci veterinari.

Diversamente dalla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, dove solitamente un report di farmacovigilanza corrisponde ad un evento avverso che si verifica in un singolo soggetto, un report veterinario può riguardare un gruppo di soggetti, soprattutto nel caso di animali da allevamento. Infatti, nel bollettino pubblico dell'EMA rilasciato a febbraio 2016 che analizza tutti i casi registrati dal momento dell'istituzione della EVVet, sono presenti 205.540 segnalazioni di eventi avversi che coinvolgono più di 100 milioni di animali (119.300 segnalazioni provengono dall'interno della UE/Spazio Economico Europeo [SEE] e 80.600 sono extra UE/SEE, per la maggior parte da Stati Uniti e Canada). I report di eventi avversi negli esseri umani legati all'uso di un PMV sono 11.500 [10].

Il numero dei report di farmacovigilanza per ciascuna specie animale è mostrata in **Tabella 1**, mentre la loro provenienza, per quanto riguarda i report generati all'interno della UE è mostrata in **Figura 2**. Nel 2016 vi sono state 18.413 segnalazioni di farmacovigilanza relative all'uso di medicinali veterinari autorizzati a livello centrale: 554 gli eventi avversi occorsi nell'uomo e 17.859 occorsi negli animali. Di questi ultimi 14.729 segnalazioni riguardavano animali da compagnia (specie canina con 11.657 segnalazioni e felina con 3072 segnalazioni). Le segnalazioni che riguardavano gli animali da reddito sono state 3130 e in totale sono stati coinvolti 142 prodotti veterinari, pari a circa l'80% del totale dei prodotti autorizzati con procedura centralizzata [11]. Purtroppo, come accade anche in medicina umana, la sottosegnalazione in farmacovigilanza continua a rappresentare un grosso ostacolo al miglioramento dei PMV. Il problema riguarda in particolar modo i medicinali destinati agli animali da reddito; non a caso, sebbene i medicinali veterinari registrati per l'uso in questi animali rappresentino il 47% del totale, solo il 13% di tutte le segnalazioni di eventi avversi che avvengono in veterinaria hanno questa origine [12].

Tabella 1 Numero di segnalazioni in UE per ciascuna specie animale (fonte: bollettino EMA 2016 [11]).

Specie	Numero di report	Numero di animali
Canidae	101.006	114.026
Felidae	37.693	50.374
Bovidi	21.906	349.410
Caprinae	6450	286.715
Suidi	4986	1.067.432
Equidi	4855	8739
Leporidi Europei	3049	194.386
Altre specie	2682	25.681.866
Gallus	660	70.122.275

Organizzazione della farmacovigilanza veterinaria

In medicina veterinaria, il segnalatore di un evento avverso occorso in un animale può essere un comune cittadino (il veterinario, il proprietario, o l'allevatore) e la segnalazione può essere inviata sia all'autorità nazionale competente, sia al titolare dell'AIC [14]. Nel primo caso, l'autorità nazionale inserisce i dati nel database EVVet e invierà i report sugli eventi avversi a tutti i titolari delle AIC i cui prodotti sono stati inclusi. Nel secondo caso, il titolare dell'AIC del prodotto veterinario sospettato di aver generato un evento avverso occorso all'interno della UE e che ha ricevuto una segnalazione invierà il report entro 15 giorni dall'acquisizione sia all'organo competente dello Stato membro sul cui territorio si è verificato l'evento e sia alla banca dati EVVet. Inoltre, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene a conoscenza di eventi avversi imprevisti, di eventi avversi sull'uomo o di una sospetta trasmissione di agenti infettivi che si sono verificati in un Paese terzo, ha l'obbligo di inserire i dati direttamente in EVVet; in accordo con quanto riportato sul sito di EMA, non vi è alcuna distinzione tra farmaci veterinari approvati per via centralizzata o con altre modalità.

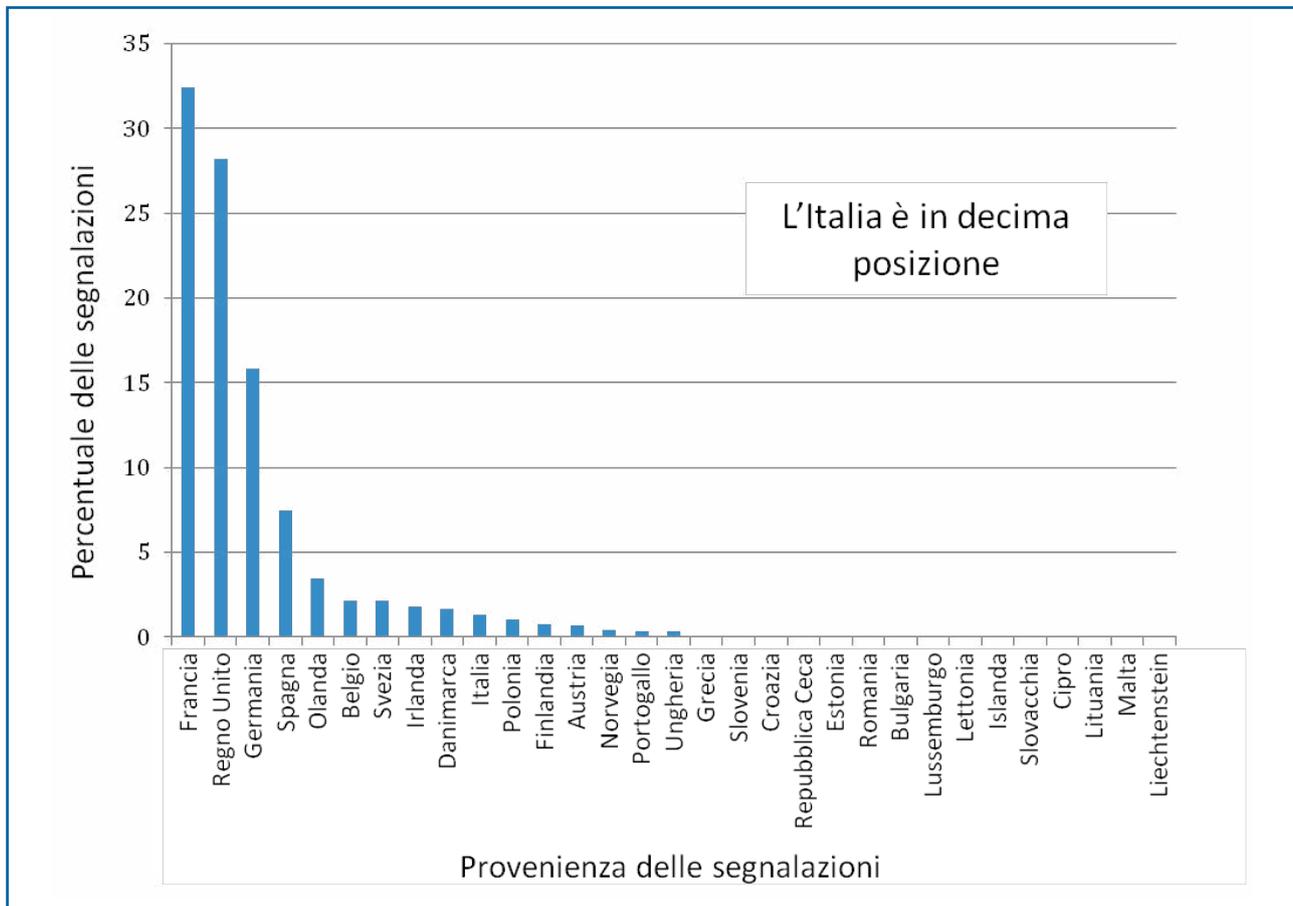


Figura 2 Provenienza dei report di farmacovigilanza in ambito UE (fonte: EMA [13]).

I limiti massimi residuali

I farmaci veterinari possono essere un potenziale rischio per la sicurezza alimentare e per l'ambiente, dovrebbero perciò essere utilizzati con cautela e in accordo con le linee guida proposte dalle buone pratiche veterinarie [15]. Diversi residui di farmaci veterinari infatti possono essere presenti nei prodotti alimentari destinati al consumo umano, a seguito di terapie farmacologiche negli animali da allevamento o in seguito alla somministrazione di mangimi medicati, alimenti medicamentosi ottenuti da una miscela di uno o più medicinali veterinari contenuti in una premiscela medicata e somministrati senza ulteriori trasformazioni. Va precisato che le premiscele da cui si ottengono i mangimi medicati sono medicinali veterinari e di conseguenza la loro produzione, commercializzazione e utilizzo viene regolata anche dalle normative dei farmaci veterinari.

Soprattutto nel caso in cui vengano utilizzati mangimi medicati, dal momento che il dosaggio e la somministrazione per singolo soggetto è approssimativo, risulta fondamentale seguire scrupolosamente le indicazioni e i tempi di sospensione, i quali rappresentano il lasso di tempo necessario a garantire che il farmaco utilizzato non permanga come residuo nelle derrate alimentari. In altre parole e in accordo con quanto previsto dalle normative nazionali ed europee, il tempo di sospensione di un farmaco è il lasso di tempo minimo che deve intercorrere tra il momento dell'ultima somministrazione di una sostanza farmacologicamente attiva ad un animale produttore di alimenti e il momento del suo consumo [16]. La durata del tempo di sospensione è legata essenzialmente al tipo di farmaco impiegato, al metabolismo della specie animale a cui viene somministrato e alla via di somministrazione impiegata. Oltre a ciò, è opportuno considerare anche l'eventuale uso di farmaci e di promotori della crescita vietati che possono comportare residui pericolosi per la salute umana nelle carni, nel latte o nelle uova (semplici esempi sono i residui di nitrofurani nei gamberetti o di cloramfenicolo

nel latte in polvere).

Al fine di tutelare la sicurezza del consumatore, l'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare o *European Food Safety Agency*, EFSA ha stabilito dei limiti di concentrazioni massimi tollerabili negli alimenti condivisi a livello comunitario: i Limiti Massimi Residuali (LMR). Gli LMR rappresentano la concentrazione massima ammessa di residui pericolosi per il consumatore che si possono rintracciare in un alimento di origine animale, che nel corso della sua vita ha ricevuto un medicinale veterinario o che è stato esposto a un prodotto biocida utilizzato in allevamento [16].

L'Unione Europea ha classificato i possibili residui in due categorie. La prima, denominata categoria A, comprende i prodotti con effetto anabolico e le sostanze proibite che sono quindi utilizzate fraudolentemente per migliorare le prestazioni degli animali. Per questa categoria non sono previsti LMR dal momento che non dovrebbero essere rintracciate negli animali da reddito. Si parla quindi di tolleranza zero e il limite accettato è il limite analitico delle strumentazioni utilizzate in laboratorio per le analisi.

La seconda categoria, denominata categoria B, comprende tre famiglie di sostanze: le prime due famiglie sono i farmaci veterinari autorizzati nel trattamento del bestiame, per i quali l'Unione Europea ha definito LMR specifici per ciascuna molecola che non possono essere superati. Invece la terza famiglia di sostanze prende in considerazione i contaminanti ambientali come i composti organici clorurati, i metalli pesanti e le sostanze che, assorbiti dall'ambiente e inseriti nella catena alimentare, possono essere rilevati nelle parti commestibili degli animali. Le sostanze che possono essere utilizzate sono elencate nella tabella n°1 allegata al regolamento (UE) n. 37/2010 della Commissione.

La situazione in Italia

Il mercato dei medicinali veterinari

In Italia, il sistema di farmacovigilanza veterinaria è appannaggio del Ministero della Sanità, che ha istituito e gestisce i 4 centri regionali di farmacovigilanza veterinaria.

Analizzando i dati macroeconomici italiani del settore farmaceutico veterinario, si evince che nonostante la profonda crisi economica di questi ultimi anni che ha coinvolto praticamente ogni settore produttivo, il bilancio è stato archiviato in positivo. L'ultimo anno contabile si è chiuso con un fatturato globale di circa 586 milioni di euro, pari a una crescita di circa il 4%. Il settore dei farmaci destinati agli animali da compagnia ha visto un +7,7% con un fatturato di 293 milioni di euro, a dimostrazione della presenza diffusa degli animali domestici in Italia e dell'impegno crescente che i proprietari mostrano verso i loro animali, con anche una maggiore propensione all'assistenza veterinaria (sondaggio AISA/EDRA) [17].

La situazione del settore farmaceutico degli animali da allevamento e delle pre-miscelate medicate è stabile rispetto agli anni precedenti, registrando una chiusura del +1,5% a € 215 milioni, anche se analizzando meglio questi ultimi dati è possibile osservare che vi è il perdurare del calo dei farmaci somministrati per via orale, con un bilancio negativo del -1,5%. Quest'ultimo dato, di per sé finanziariamente negativo, potrebbe dimostrare tuttavia una tendenza verso un uso più responsabile e prudente dei farmaci negli allevamenti, in particolare per quanto riguarda gli antimicrobici che spesso sono somministrati come coadiuvanti delle performance a tutti gli animali di un allevamento [17].

La farmacovigilanza in Italia e il ruolo delle Aziende Sanitarie Locali

In Italia, a differenza della farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il sistema di farmacovigilanza veterinaria è appannaggio del Ministero della Sanità, che ha istituito e gestisce i 4 centri regionali di farmacovigilanza veterinaria (Decreto legislativo 193/2006 - Titolo VII Farmacovigilanza articolo 91-99). Sono presenti in Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana e Campania [18], mentre le restanti regioni fanno capo a questi centri. Fino a poco tempo fa, i report, le segnalazioni spontanee, nonché le valutazioni generate dai centri regionali di farmacovigilanza veterinaria erano processati dall'ufficio 4 del Ministero della Salute, che successivamente li trasmetteva alla banca dati dell'EMA. Con la nuova legislazione (2014/0257 COD) in merito ai medicinali veterinari, che è stata proposta dal Parlamento europeo e dal Consiglio, vi è un considerevole cambiamento nel flusso delle informazioni (proposta

di regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai medicinali veterinari [2014/0257 (COD)] e adottata il 10 settembre 2014). Infatti, in questo modo il flusso delle informazioni può essere incentrato sul sistema di farmacovigilanza dell'Unione Europea e quindi sul database EVVet. Inoltre, è prevista l'implementazione del sistema informatico con collegamenti di tipo hyperlink tra la EVVet e il database dell'Unione riguardante i dati di vendita e le informazioni essenziali dei PMV (come: SPC, master file di farmacovigilanza, *qualify person*, ecc.), in modo da poter interpolare facilmente i dati.

Il servizio veterinario presente nelle Aziende Sanitarie Locali (denominate in modo diverso a seconda della Regione considerata) è capillare ed è uno dei più estesi in Europa per quanto riguarda le attività svolte. A livello locale, i servizi veterinari afferiscono al Dipartimento di prevenzione delle aziende sanitarie locali e sono articolati in tre aree dotate di autonomia tecnico-funzionale e organizzativa: sanità animale, igiene degli alimenti di origine animale e igiene degli allevamenti e delle produzioni zootecniche [19]. L'area di sanità animale, quella che si occupa maggiormente del farmaco veterinario, svolge attività di farmacovigilanza più che di farmacovigilanza, che è invece appannaggio dei Centri Regionali di Farmacovigilanza veterinaria. Le attività di farmacovigilanza veterinaria delle Aziende Sanitarie Locali sono l'insieme delle azioni di controllo a carattere preventivo esercitate nell'ambito della produzione, della distribuzione, della detenzione, della fornitura e dell'impiego dei medicinali veterinari e sono illustrate in dettaglio nel **Box 2**.

Box 2 Attività di farmacovigilanza delle ATS [20]

- Verifica dei registri di carico e scarico dei PMV presso i distributori all'ingrosso
- Verifica delle prescrizioni e delle richieste di fornitura presso le farmacie
- Controllo presso i centri di cura veterinaria e gli allevamenti dei registri di carico e scarico dei medicinali usati, delle scorte, dei campioni gratuiti o scaduti
- Verifica, negli allevamenti, della registrazione separata e distinta delle sostanze con un'azione ormonale
- Valutazione dell'adeguatezza in termini di quantità e di qualità dei farmaci presenti negli stock rispetto alle reali esigenze dell'attività professionale (per tipologia, consistenza dell'allevamento o per malattie tipiche)
- Controllo del regime di dispensazione del farmaco

Il problema maggiore: la sotto-segnalazione

Il sistema di farmacovigilanza veterinaria si basa essenzialmente sulla segnalazione spontanea degli eventi avversi; infatti, in ambito veterinario, una farmacovigilanza di tipo attivo spesso non è attuabile per motivi economici e pratici. Nonostante ciò, la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco non viene riportata. Questo fenomeno, solitamente chiamato sotto-segnalazione, non è però omogeneo tra i vari stati dell'Unione Europea. Ad esempio, in Francia il fenomeno è molto meno evidente che in Italia o in Spagna, come confermato anche dai dati del database EVVet. Negli stati in cui è presente, l'obbligo legale da parte del veterinario a inviare le segnalazioni di eventi avversi non sembra influire sulla quantità totale dei report [21].

Una causa possibile che porta il medico veterinario a non segnalare un evento avverso è il fatto che talvolta non si sente sicuro di ciò che ha osservato, ossia se si tratta realmente di una reazione avversa o se si tratta piuttosto di un errore terapeutico. Anche se andrebbe segnalato anche quest'ultimo tipo di evento, il veterinario che ha in cura l'animale potrebbe sentirsi emotivamente ed intellettualmente in difetto. Infatti, se il percorso diagnostico è molto più costoso che la stessa terapia o se la disponibilità economica del proprietario dell'animale è scarsa, è possibile che il veterinario, senza una diagnosi esaustiva, faccia affidamento ad un trattamento empirico, instaurando una terapia non adeguata. Pertanto, quando si osserva una mancanza di efficacia o un altro tipo di evento avverso, potrebbe essere difficile distinguere tra una reale mancanza di efficacia, un evento non voluto o una diagnosi errata [12].

In medicina umana, ma ugualmente anche in campo veterinario, la sottosegnalazione è stata sovente associata a:

- eccessiva fiducia, ossia la convinzione che gli eventi avversi gravi siano già ben documentati dal momento in cui un farmaco viene commercializzato;
- insicurezza, ossia la convinzione che sia quasi impossibile determinare se un medicinale sia o meno responsabile di un particolare evento avverso;
- diffidenza, ossia la convinzione che una segnalazione andrebbe fatta solo se esiste la certezza che l'evento sia correlato all'uso di un particolare farmaco;
- indifferenza, ossia la convinzione che un singolo caso di un singolo medico non può contribuire alle conoscenze mediche;
- ignoranza, ossia la convinzione che sia necessario riportare solo gli eventi avversi gravi o inattesi;
- paura per le conseguenze medico-legali in caso di errore medico o terapeutico [22].

Per quanto riguarda la situazione italiana, oltre alle possibili cause già citate, la sotto-segnalazione in farmacovigilanza veterinaria può essere causata da carenze formative dello stesso medico veterinario. Infatti i veterinari, sia liberi professionisti che dipendenti delle Aziende Sanitarie Locali, non conoscono pienamente l'importanza della farmacovigilanza a causa di un percorso accademico incompleto. Infatti, nel corso degli studi universitari in medicina veterinaria, l'insegnamento della farmacovigilanza, quando presente, è limitato a 1 o 2 ore di teoria incluse nel settore disciplinare della farmacologia e della tossicologia veterinaria (VET07) o della clinica medica veterinaria (VET08). Il Professor Luigi Intorre dell'Università di Pisa e membro della Società Italiana di Scienze Veterinarie, durante il suo intervento al Workshop sulla Farmacovigilanza Veterinaria svoltosi presso il Ministero della Salute il 16 novembre 2017, ha sottolineato questa lacuna suggerendo alcune possibili soluzioni. Secondo il Professore Intorre, lo studente andrebbe maggiormente coinvolto nella pratica clinica, e quindi, con l'insegnamento della farmacovigilanza inserito in un contesto pratico, si potrebbe ottenere una piena comprensione dell'importanza e del valore delle segnalazioni di farmacovigilanza [23]. Considerando quest'ultimo aspetto e le altre possibili cause citate precedentemente, nonostante il fatto che i dati numerici della forza lavoro e del numero di animali siano di tutto rispetto, è possibile comprendere facilmente come i numeri delle segnalazioni di farmacovigilanza siano così esigui. Probabilmente non esiste un'unica ricetta vincente, piuttosto sono auspicabili azioni sinergiche: maggior formazione e sensibilizzazione da un lato e maggior coinvolgimento del medico veterinario dall'altro. Infatti la possibilità di fornire un feedback ai report di farmacovigilanza inviati dal medico veterinario, che è il maggior attore coinvolto per quanto riguarda il numero e la qualità delle segnalazioni inviate, fornisce lo stimolo adeguato affinché sia più propenso e più coinvolto a inviare nuovamente segnalazioni di eventi avversi, anche quando si tratterà di reazioni comuni o già note [24].

Conclusioni

La farmacovigilanza veterinaria è uno strumento molto potente ed il suo campo di azione si estende oltre le competenze della farmacovigilanza applicata alla medicina umana, comprendendo anche gli aspetti di sicurezza legati all'ambiente, agli operatori sanitari e ai consumatori.

La complessità normativa, l'elevato numero di operatori sanitari coinvolti e i milioni di animali di svariate specie coinvolte dimostrano che il settore del medicinale veterinario è florido. Nonostante ciò, l'esiguo numero di segnalazioni di farmacovigilanza, particolarmente evidente per alcune nazioni europee, rimane un grosso ostacolo al miglioramento del benessere animale e al progresso scientifico. I veterinari, che sono in prima linea per quanto riguarda l'utilizzo e la scelta dei medicinali, sono tra i principali responsabili della sotto-segnalazione in farmacovigilanza. La ricetta vincente per risolvere questo problema sembra essere un loro maggior coinvolgimento, con l'invio dei feedback e con una sensibilizzazione ad hoc sull'argomento.

Ringraziamenti

Ringrazio i colleghi veterinari della ATS Monza e Brianza per la collaborazione, il sostegno e l'amicizia.

Un grazie particolare a tutti i docenti e gli organizzatori del Master in farmacovigilanza Sefap per avermi fornito le competenze e le nozioni necessarie per poter comprendere e analizzare in modo critico la farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] Moretti U. Lo stato dell'arte del programma dei farmacovigilanza in Italia. XXXVI Congresso Nazionale SIFO 2015. Atti di congresso.
- [2] Kevin W. Veterinary Pharmacovigilance: Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products. John Wiley & Sons. 2009
- [3] Lane F. FVE Survey of the Veterinary Profession in Europe. Mirza & Nacey Research. Disponibile al sito http://www.fve.org/uploads/publications/docs/fve_survey_contents_tforce_ex_summary.pdf. Ultimo accesso il 14 maggio 2018.
- [4] Nomisma. La professione medico veterinaria prospettive future Rapporto 2014. Agra 2014.
- [5] European Commission. EudraLex Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use. 2011.
- [6] European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
- [7] European Medicines Agency. VICH GL30 on pharmacovigilance of veterinary medicinal products: controlled list of terms. Adopted at step 7 of the VICH process, implementation by 31st December 2015.
- [8] The parties of VICH. Disponibile al sito <http://www.vichsec.org/structure/the-parties-to-vich.html>. Ultimo accesso il 14 maggio 2018.
- [9] Council of the European Union, European Parliament. Directive 2001/82/EC of the European parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
- [10] EudraVigilance Veterinary. Disponibile al sito <http://eudravigilance.ema.europa.eu/veterinary.html>. Ultimo accesso il 14 maggio 2018.
- [11] Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Veterinary pharmacovigilance 2016, Public bulletin. European Medicines Agency.
- [12] De Briyne N, Gopal R, Diesel G et al. Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. Veterinary Record Open 2017.
- [13] European Medicines Agency. EudraVigilance Veterinary / Signal Detection and on-going related Veterinary-IT projects. 8 September 2016.
- [14] Eudralex. Overview of comments received on Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use.
- [15] World Health Organization, Food and Agriculture Organization. Animal Feed Impact on Food Safety: Report of the FAO/WHO Expert Meeting. October 2017.
- [16] European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC.
- [17] Associazione Imprese Salute Animale. Panel Congiunturale AISA Dicembre 2015. Disponibile al sito <http://aisa.federchimica.it>. Ultimo accesso 14 maggio 2018.
- [18] Capiello S. Workshop di Farmacovigilanza veterinaria. Ministero della Salute 2017. Atti di congresso. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_2_1_1_stampa.jsp?id=490. Ultimo accesso il 12 giugno 2018.
- [19] D. lgs. n. 30 dicembre 1992, n. 502. Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art.1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421.
- [20] Federazione Nazionale Ordini Veterinari Italiani. Farmacosorveglianza: ruolo primario per il Medico Veterinario. Disponibile al sito <https://www.fnovi.it/sites/default/files/Dossier.pdf>. Ultimo accesso 12 giugno 2018.
- [21] French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. 2016 Annual Report.
- [22] Vallano A, Cereza G, Pedròs C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. Br J Clin Pharmacol 2005; 60(6):653-8.
- [23] Intorre L. Workshop di Farmacovigilanza veterinaria. Ministero della Salute 2017. Atti di congresso. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_2_1_1_stampa.jsp?id=490. Ultimo accesso il 12 giugno 2018.
- [24] Good veterinary pharmacovigilance practice guide. International Federation for Animal Health. April 2011.

EPIDEMIOLOGIA DEL MIELOMA MULTIPLO E CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI

Epidemiology of multiple myeloma and clinical characterization of patients

Lorenza Scotti¹, Vittorio Montefusco², Elena Paola Lanati³, Vito Luigi Orlando⁴,
Arianna Iorio⁴, Valeria Verdini⁵

¹Research Associate, Department of Statistics and Quantitative Methods, University of Milan-Bicocca;

²Medical Director of Haematology Department, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan,

³Managing Director, MA Provider, Milan, Italy;

⁴Value Manager, MA Provider, Milan, Italy;

⁵RWE Manager, MA Provider, Milan, Italy

Keywords

Multiple myeloma
Drug utilization
Treatment lines
Comorbidity

Abstract

Background Although the epidemiology of multiple myeloma (MM) is widely described, no clinical information is available on Italian MM patients. Having the opportunity to access administrative and clinical sources, this study analysed the characteristics of patients with MM and their pattern of drug use.

Methods A retrospective analysis of an administrative database (ADB) from the Lombardy region (years 2010-2012) was carried out, as well as of a clinical database (CDB) from IRCCS National Cancer Institute (INT) (years 2010-2015). Patients with a first MM diagnosis were identified, and demographic characteristics, MM drug therapies and related treatment lines, and co-morbidities were described.

Results The two analysed databases included 794 (ADB) and 166 (CDB) patients with first diagnosis of MM, respectively. The MM population of Lombardy region had a mean age at diagnosis of 71 years (median 72, range 29-95), and 29% were aged <65 years; mean age was 63 years (median 65, range 34-87) and 55% were aged <65 years for patients attending INT. While in ADB only symptomatic patients could be identified, in CDB 17% of patients were asymptomatic and thus pharmacologically untreated. Twenty-six percent of ADB patients had had prior cardiovascular or renal events (22.7% cardiovascular and 7.9% renal) versus 16% of CDB patients (11.4% cardiovascular and 6.0% renal). In both databases, first-line treatments were multiple therapies based on bortezomib and/or thalidomide; experimental therapies were recorded in 24% of CDB patients. Due to relapse or resistance to therapy, 31% of patients went to a second line in ADB vs 38% in CDB, 2% vs 11% to third line, and 1% vs 11% to fourth or later.

Conclusions MM is confirmed as a disease that affects elderly adults, characterized by quite frequent cardiovascular and renal co-morbidities. The transition to treatment lines after the first one concerns at least one patient in three. The two analyzed databases show differences justified by the younger age and by the use of experimental therapies in the CDB as compared the ADB.

Introduction

Multiple myeloma (MM) is a relatively rare disease, representing about 1% of all cancers and 10% of all hematologic malignancies worldwide [1, 2]. MM is a disease of advanced age: in fact, the median age at diagnosis is 68 years, about 2% of patients at onset is less than 40 old, while 38% of patients are over 70 years [2].

Chromosome 17 deletions are detected in 10% of MM patients at diagnosis and are a hallmark of high-risk MM: these patients have a more aggressive disease, characterized by a shorter time to relapse, extramedullary disease and central nervous system involvement. Deletion of 17p13 is the single most powerful genetic marker for risk stratification [3].

In Italy, MM represents 1.2% of all cancers diagnosed among men and 1.3% among women; MM is more frequent in male subjects, the average incidence being 9.5 cases per 100,000 men every year and 8.1 per 100,000 women. The estimates of the

AIRTUM (Italian Association of Cancer Registries) indicated in 2006 a total of 2,315 new cases diagnosed among males and 2,098 among females, with fairly homogeneous incidence rates in the country [4]. In 2010, EUCAN (<http://eco.iarc.fr/eucan/>) - a project of the European Cancer Observatory developed at the International Agency for Research on Cancer - estimated for Italy 2,775 new cases for men and 2,587 for women [5]. The most recent publication AIOM-AIRTUM estimates for 2017 a total of 3,100 new cases diagnosed among males and 2,700 among females [6]. Mortality is slightly decreasing, with an improvement in relative survival: 80% one year from diagnosis, 51% at 5 years from diagnosis, with no differences between genders. The 5-year relative survival recorded an increase of 10 percentage points in fifteen years; however, the impact of the disease on the reduction of life expectancy is relevant, especially in the young patient compared to the healthy subject of the same age and sex: 20 years of life lost if the diagnosis occurs at 50 years of age, 9 years of life lost if the diagnosis occurs at the age of 70. The MM therefore remains a chronic pathology with a poor prognosis in most cases of symptomatic disease [7]. Finally, the estimated prevalence in 2010 was 22,688 subjects, of which only 146 (0.6%) cured, with a regional distribution of MM in line with the distribution of the general population. 59% of prevalent subjects had received the diagnosis of MM in the previous 5 years and 15% more than 10 years earlier [8].

Treatment for MM is indicated in the patient with the presence of symptoms and signs related to the disease [9]. The aim of treatment is to control the pathology, improve the quality of life and survival, which can be achieved by combining effective treatments with adequate supportive care. Until the 2000s, standard therapy for MM was melphalan-prednisolone and vincristine-doxorubicin-dexamethasone regimens [1]. The introduction of new drugs into the MM therapeutic listing (such as bortezomib, thalidomide and lenalidomide, often in combination with dexamethasone) resulted in improved survival, both in newly diagnosed and relapsing patients.

For patients with symptomatic MM younger than 65-70 years of age, with good performance status and without co-morbidities, the therapy of choice is stem cell transplantation (SCT). The procedure involves a first induction phase aiming to reduce the neoplastic mass, a phase of mobilization and collection of stem cells, a conditioning phase and a final phase of re-infusion of the stem cells. The induction phase with bortezomib and lenalidomide (to a lesser extent with thalidomide), in combination with steroids or other chemotherapeutics, has led to an increase in the clinical response compared to traditional chemotherapeutic agents. To promote hematopoietic stem cell collection, cyclophosphamide and growth factors are used as promoters of medullary proliferation. During the conditioning phase, patient undergoes chemotherapy with melphalan, and subsequently the stem cells are reinfused.

For patients not eligible to SCT, first-line therapies are based on bortezomib (often in combination with melphalan and prednisone) or lenalidomide or thalidomide in combination with dexamethasone. Patients with resistance to therapy or relapsing disease are initiated on second line therapy or subsequent lines. In this case 2 or 3 drugs therapy schemes are used: bortezomib in combination with dexamethasone, bortezomib in combination with dexamethasone and liposomal doxorubicin, lenalidomide in association with dexamethasone are rescue therapy schemes already registered since several years in relapsed MM [2].

Beyond what is indicated by the guidelines [2], data on the characteristics of patients with MM and treatment in the clinical practice (real world data) are scarcely available and there are no specific publications on Italian data if not pooled in European multi-centre studies [10, 11]. Having the opportunity to access administrative and clinical sources, it was decided to analyse the characteristics and the pattern of use of drugs for Italian MM patients, comparing data of patients treated in an Italian Centre of Excellence for MM and data from a regional administrative database, which includes all treated resident patients.

Methods

We carried out a retrospective analysis on two different sources: an administrative database (ADB) from the Lombardy region containing data of resident patients in the region (years 2010-2012), and a clinical database (CDB) of the IRCCS National Cancer

Institute (INT) Foundation containing data of patients attending the Department of Hematology (years 2010-2015). In both cases, patients with a first diagnosis of MM were identified, and demographic characteristics, MM drug therapies and use patterns were described. Given the high frequency of co-morbidities in MM patients [12] and given their relevance in determining their eligibility for SCT, analyses were also performed in patients with previous cardiovascular and renal events.

Administrative database (ADB) analysis

Lombardy region covers around 10 million people. Administrative databases include: demographic data, hospital discharges, pharmaceutical prescriptions, and outpatient claims. Retrospective analysis of a Lombardy regional database was conducted first to evaluate the treatment of patients admitted to hospital with a diagnosis of MM. The information contained in the regional databases were analysed to establish the clinical characterisation of MM patients, highlighting age, sex, renal and cardiovascular comorbidity, and to evaluate the treatment pattern of patients admitted to hospital for MM. The retrospective analysis focused on the following cohort characteristics: cardiovascular and renal co-morbidities as well as exposure to treatment.

All patients admitted to hospital in 2010 with a principal or secondary MM diagnosis (ICD-9, 203.00) were selected. The date of discharge after the first admission for MM during the period (index hospitalisation) was the “index date”.

The following patients were excluded:

- i) those not resident in Lombardy;
- ii) those admitted to hospital with a haematopoietic tumour (ICD-9 200.XX-208.XX) in the 10 years prior to the index date;
- iii) those who died during the index hospitalisation;
- iv) those whose treatment did not begin with one of the drugs of interest.

Each member of the cohort was monitored from the index date until the date of death, emigration or end of follow-up (31.12.2012), whichever was the earliest.

To evaluate prior history of renal events and heart disease in the patients included in the cohort, we recorded whether the patients had been hospitalised at least once with a principal or secondary diagnosis of kidney disease (ICD-9 584.XX, 585.XX, 586.XX) or heart disease (ICD-9 410.XX-414.XX, 420.XX, 423.XX-429.XX) in the 10 years prior to entry into the cohort.

The following drugs were considered to be of interest for the analysis:

- Cyclophosphamide (ATC L01AA01)
- Melphalan (ATC L01AA03)
- Bendamustine (ATC L01AA09)
- Vincristine (ATC L01CA02)
- Doxorubicin (ATC L01DB01)
- Bortezomib (ATC L01XX32)
- Thalidomide (ATC L04AX2)
- Lenalidomide (ATC L04AX4).

All the oncological drugs of interest administered during the follow-up were identified from the hospital's pharmaceutical database (file F). Beginning with the first-line treatment (first drug administered), if the next administration was tried less than 8 months after the first, patients were classified into two groups depending if (i) they received the same drug, or (ii) the patient received a different drug.

Clinical database (CDB) analysis

The database of the Department of Hematology of IRCCS Foundation - National Cancer Institute (INT) of Milan was analyzed. The original data were anonymous, identified only by an alphanumeric code. The entire database population diagnosed from MM between 2010 and 2015 has been analysed.

Assessed variables:

- date of birth
- sex
- date of diagnosis of MM
- co-morbidities recorded at diagnosis
- received medicines

- start and end date of each therapeutic line received from patient
- deletions of chromosome 17

Cardiovascular events were already recorded into the database. Renal failure was identified by creatinine value was >2 mg/dL.

Statistical analysis

The analyses on the two databases (ADB and CDB) were descriptive and were performed using SAS statistical software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

In 2010, 2,263 patients were hospitalised for MM in Lombardy. 152 patients were excluded because they were not resident in the Lombardy Region, 1,266 because they had previously been hospitalised with a diagnosis of haematopoietic cancer, and 51 because they died during the index hospitalisation. The final cohort consisted of 794 patients with a first admission for MM in 2010, who were resident in the Lombardy and alive at the end of the hospitalisation period. In the treatment pattern analysis, the cohort was limited to 334 patients, as no information about post-admission treatment was available for 298 patients, and a further 162 did not begin treatment with one of the drugs of interest.

All 794 patients included into the cohort have been analysed to describe main characteristics. Demographic data are shown in **Table 1**. Subjects' mean age was approximately 71 years (median 72, minimum 29 - maximum 95) and about 30% of patients were less than 65-years old. There was no difference in gender distribution (49.5% males vs 50.5% females). In 7.9% of subjects there was at least one hospitalization for renal event (acute or chronic renal failure) in the 10 years preceding the first admission for MM, while 22.7% of patients had at least one heart disease event (coronary artery disease, cardiomyopathies, arrhythmias, heart failure or other heart conditions). A total of 209 patients (26.31%) had been admitted to hospital with a diagnosis of heart disease or renal disease in the 10 years prior to admission for MM. Of the 794 patients included in the cohort, 6.4% died within one month of discharge while 73.1% had survival longer than one year (**Table 1**). Regarding treatments following the admission for MM, only 334 were treated with drugs of interest.

Table 1 Frequency distribution of demographic characteristics of cohort subjects included in the administrative database of the Lombardy region, Italy.

Subjects, N		794
Sex, N (%)	M	393 (49.5)
	F	401 (50.5)
Age at diagnosis (years)	Mean ± SD	70.66 ± 11.13
	Median (min–max)	72 (29-95)
Age classes at diagnosis (years), N (%)	<60	139 (17.51)
	60-64	94 (11.84)
	65-69	110 (13.85)
	70-74	156 (19.65)
	75-79	145 (18.26)
	≥80	150 (18.89)
Survival (days), N (%)	≤30	51 (6.42)
	31-60	35 (4.41)
	61-180	71 (8.94)
	181-365	57 (7.18)
	≥365	580 (73.05)
Comorbidities, N (%)	Hospitalisation for renal event	63 (7.9)
	Heart disease event	180 (22.7)
	Hospitalisation for heart or renal disease	209 (26.3)

Primarily, the frequency distribution of the initial treatment was evaluated (i) on the entire cohort and (ii) after stratifying for the presence or absence of kidney or heart disease prior to admission to the cohort. In the cohort at a whole (334 patients), almost all began treatment with bortezomib (67.4%) or thalidomide (20.1%) or lenalidomide (9.3%). The same distribution is obtained by stratifying for the presence or absence of prior heart or kidney disease. Of those 334 patients, 28 had a single prescription, 201 had more than one prescription and did not change treatment line during the follow-up, the remaining 105 (31.4%) had one or more line changes. In the cohort of 70 patients with cardiovascular-renal comorbidity, 44 had a single prescription or did not change treatment line, 25 had one change of line, and 1 had 2 changes of line (patients changing one or more lines: 37.14%). The frequency distribution of treatment line changes on the whole cohort and after stratification for prior kidney and heart disease is reported in **Table 2**. Of those who changed treatment, 93 (27.8%) only had one change of treatment and 9 (2.7%) only 2, while 3 (0.9%) had 3 or more. Patients with prior kidney disease seemed to have a higher propensity towards a treatment line change vs patients with heart disease (35.7% vs 25.7%), although the difference was not significant (z test p-value 0.058).

Table 2 Frequency distribution of treatment lines and adverse events.

Number of changes, N (%)	Total N=334	Cardiovascular or renal event	
		No N=264	Yes N=70
0*	229 (68.56)	185 (70.07)	44 (62.86)
1	93 (27.84)	68 (25.76)	25 (35.71)
2	9 (2.69)	8 (3.03)	1 (1.43)
3 or more	3 (0.91)	3 (1.14)	0 (0.00)

* 28 of these patients had only one available prescription.

Frequency distributions of changes from first- to second-line treatment for the entire cohort is shown in **Table 3**. Most frequent changes were from thalidomide to bortezomib (29.9%), bortezomib to lenalidomide (27.1%) and lenalidomide to bortezomib (25.8%).

Table 3 Frequency distribution of changes to second-line treatment in the cohort of the administrative database of the Lombardy region, Italy.

N (%)	Second-line treatment									Total
	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide and vincristine	Vincristine	Cyclophosphamide and bortezomib	Melphalan	Melphalan and bortezomib	Bortezomib	Thalidomide	Lenalidomide	
Cyclophosphamide	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.0089)
Cyclophosphamide and vincristine	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.0089)
Vincristine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cyclophosphamide and bortezomib	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.0029)
Melphalan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.33)	0 (0)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0)	3 (0.0089)
Melphalan and bortezomib	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.0029)
Bortezomib	0 (0)	0 (0)	1 (0.44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	155 (68.89)	8 (3.56)	61 (27.11)	225 (0.67)
Thalidomide	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (29.85)	42 (62.69)	5 (7.46)	67 (0.2)
Lenalidomide	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (25.81)	0 (0)	23 (74.19)	31 (0.092)
Total	3 (100)	3 (100)	1 (0.44)	1 (100)	1 (33.33)	1 (100)	184 (157.88)	51 (99.58)	89 (108.76)	334

The first-line treatments are shown in the rows and the second-line treatments in the columns. The diagonal shows the patients with no change of line.

In the clinical database from INT, 166 patients were diagnosed between 1st Jan 2010 and 31st Dec 2015, of whom 17% were asymptomatic, more males (54.2%) than females. The mean age at diagnosis was 63 years (median: 65; minimum 34 - maximum 87) and 93 patients (56.0%) were less than 65 years old (**Table 4**).

Given the database structure, 1-year survival could not be evaluated. However, on 31st Dec 2015, 84% of patients were alive, having on average 2.89 years from diagnosis date. About 16.3% of 166 patients had cardiovascular and/or renal comorbidities. 19 (11.5%) had been hospitalised at least once for one of the cardiovascular comorbidities: 9 patients for arrhythmias, 9 patients for coronary heart disease and 1 for stroke (cases of hypertension, thrombosis and valve defects were excluded). Renal failure was diagnosed in 10 patients (6.0%) while patients with both cardiovascular and renal comorbidity amounted to 1% of total patients (**Table 4**). Chromosome 17 deletion was analysed on a sample of 111 patients who underwent the cytogenetic test, and 11 patients (9.91%) presented chromosome 17 deletion.

As in **Table 4**, 38% of treated patients had one or more changes (vs 31% in ADB). 85 patients (61.6%) received a first-line therapy and did not change it during the follow-up, the remaining 53 had one or more line changes: 23 (16.7%) only had one change of treatment, 15 (10.9%) two changes, while 15 (10.9%) had 3 or more. The most frequent changes were from bortezomib to lenalidomide and *viceversa*, thalidomide to bortezomib, experimental drugs (carfilzomib, ixazomib) to lenalidomide.

Table 4 Frequency distribution of demographic characteristics of cohort subjects from the clinical database from the National Cancer Institute, Milan, Italy.

Subjects		166
Sex N (%)	M	90 (54.22)
	F	76 (45.78)
Age at diagnosis (years)	Mean \pm SD	63.01 + 11.65
	Median (min -max)	65 (34-87)
Age classes at diagnosis (years)	<60	62 (37.50)
	60-64	29 (17.50)
	65-69	27 (16.25)
	70-74	24 (14.38)
	75-79	7 (4.38)
	\geq 80	17 (10.00)
Number of changes for treatment lines N (%)	0	85 (61.59)
	1	23 (16.67)
	2	15 (10.87)
	3	15 (10.87)
Comorbidities N (%)	Cardiovascular or renal disease	27 (16.27%)
	Hospitalisation	19 (11.45%)
	Arrhythmia	9 (5.42%)
	Coronary heart disease	9 (5.42%)
	Stroke	1 (0.60%)
	Renal failure	10 (6.02%)

The analysis of the first-line treatment, conducted on the whole sample of 166 patients, found first that asymptomatic patients (28, 16.9% of whole sample) were not treated, as recommended by guidelines. Of 138 patients receiving a first-line treatment, 76 patients (55.1%) received a bortezomib-based regimen, while 23.9% of patients received an experimental therapy (**Table 5**).

Table 5 First-line treatments.

		N (%)
Total patients		166 (100)
Untreated (asymptomatic patients)		28 (16.9)
Treated patients		138 (83.1)
of whom, regimen with:	Bortezomib	76 (55.1)
	Talidomide	5 (3.6)
	Lenalidomide*	23 (16.6)
	Carfilzomib**	7 (5.1)
	Ixazomib**	3 (2.2)
	Others	23 (16.7)
	NA	1 (0.7)

* first-line experimental therapy until 2016

** experimental therapy

Discussion

This real world study on management of MM patients in two representative realities, one of the general population and the other one of centres of excellence, adds new information to what is publicly available, with differences between the two examined populations that deserve a detailed analysis.

The study confirms that MM is a disease affecting adults of both sexes, slightly more frequently in males, and in old age. However, the analysis highlighted a rather marked difference: while the mean age of ADB patients (71 years) is in line with what reported in the literature [2, 4, 7, 8], the mean age of patients attending the Department of Hematology of the National Cancer Institute (INT) is much lower (63 years). Considering that age below 65-70 is a criterion of eligibility for SCT and that INT is a reference centre in Italy for transplantation, we could explain the relative young age of CDB patients with patients transplanted or in induction therapy.

Differences between the two populations also emerge in relation to co-morbidities. ADB patients have a higher cardiovascular and renal disease rate (26%) than CDB patients (16%). Also in this case the difference in age between the two groups could explain this further difference. Moreover, given that important comorbidities such as cardiovascular and renal are exclusion criteria for transplantation, it is likely that the INT population is *a priori* selected.

In the clinical practice, first-line and subsequent therapy for MM is in line with recommendations made by scientific guidelines [2], preferring bortezomib-based regimens. It is interesting to note how the thalidomide-based regimens (with a lower tolerability than lenalidomide) are less frequent in CDB patients where a high rate of experimental therapies (24%) has been recorded. At least one patient out of three goes to treatment lines after the first, indication of a relapsing disease: 31% of patients in the ADB changed two or more treatment lines vs 38% of CDB patients. To explain this difference, it can be hypothesized that patients referring to INT are more severe than the average. Drugs that are used in the subsequent lines are also in line with recommendations of guidelines [2].

It was not possible to compare survival between the two populations but still interesting to examine the one-year net survival of ADB patients (73%) compared to what was recently published by AIRTUM (80%) [7]. This difference could be explained by the absence of asymptomatic patients in the ADB (considered instead in the tumour registries) and by AIRTUM more recent data (while the ADB analyses 2010-2012 years). The most important limitation of this study lies in the different structure of the two databases that did not allow a complete comparability of the two populations and the patterns of drug use. In addition, the ADB, like any administrative database, does not allow identifying asymptomatic patients, with the loss of information on a potentially large sample. Finally, transplants were not analysed as non-pharmacological treatment; however, the analysis would provide relevant information on the real-life management of the patient with MM, since it is the treatment of choice for patients under age 70.

MM is confirmed as a disease that affects elderly adults, with cardiovascular and renal co-morbidities quite frequent. The transition to treatment lines after the first one concerns at least one patient in three, a sign of a disease that relapses, despite the new generation therapies. The two databases analysed show differences justified by the younger age and by the use of experimental therapies in patients attending a research centre.

Acknowledgments

This study was funded by Bristol–Myers Squibb. The views expressed here are those of the authors and not necessarily those of the funders.

References

- [1] Saunders G. Overview of drug therapy for multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract*. 2005; 11(3): 83-100.
- [2] Linee guida AIOM, Mieloma, Edizione 2017, <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1,413,1,#TopList>. Last accessed on March 21, 2018.
- [3] Qazilbash MH, Saliba RM, Ahmed B, et al. Deletion of the short arm of chromosome 1 (del 1p) is a strong predictor of poor outcome in myeloma patients undergoing an autotransplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13(9): 1066-1072.
- [4] I tumori in Italia - Rapporto AIRTUM 2006. *Epidemiol Prev* 2006, anno 30, gennaio-febbraio 2006 supplemento 2.
- [5] EUCAN Factsheets, Italy, Multiple Myeloma. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=380>. Last accessed on March 21, 2018.
- [6] I numeri del cancro in Italia 2017. Rapporto AIOM-AIRTUM. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3081. Last accessed on March 21, 2018.
- [7] I tumori in Italia - Rapporto AIRTUM 2016. *Epidemiol Prev* 2017, 41 (3), Suppl 1 doi: 10.19191/EP17.2S1.P001.017.
- [8] I tumori in Italia – Rapporto AIRTUM 2014. *Epidemiol Prev* 2014; 38(6), (Suppl. 1): 1-144.
- [9] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-548.
- [10] Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 2014; 22(2): 417-426.
- [11] Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016; 175(2): 252-264.
- [12] Corradini P, Corso A, Mantovani LG, et al. Treated Multiple Myeloma Patients: Demographic Characteristics, Incidence Rate and Mortality in Lombardy during the 2003-2009 Period. *Blood*. 2014; 124: 1329.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Reazioni avverse da statine: percezione vs evidenze

ADVERSE EFFECTS OF STATIN THERAPY: PERCEPTION VS. THE EVIDENCE – FOCUS ON GLUCOSE HOMEOSTASIS, COGNITIVE, RENAL AND HEPATIC FUNCTION, HAEMORRHAGIC STROKE AND CATARACT

Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al.

Eur Heart J, pubblicato on line il 27 aprile 2018

RIASSUNTO

Introduzione

Le statine (inibitori di 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reductasi [HMGCoA]) sono raccomandate come trattamento di prima linea per la gestione dell'ipercolesterolemia e dell'iperlipidemia combinata dalle linee guida Europee per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (*cardiovascular disease*, CVD) e per la gestione dei livelli lipidici. L'efficacia di questi agenti nella riduzione del colesterolo LDL (LDL-C), un fattore causale nella fisiopatologia della malattia cardiovascolare aterosclerotica, e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari primari e ricorrenti (in presenza o meno di diabete di tipo 2), è indiscutibile. Grandi trial randomizzati controllati (*randomized clinical trial*, RCT) hanno stabilito chiaramente il rapporto rischio/beneficio di questo trattamento. Poiché diversi studi stanno valutando gli effetti di una "polipilola" contenente statine sui fattori di rischio modificabili, è probabile che l'uso di questa classe di farmaci si diffonderà ulteriormente nella popolazione. Di conseguenza, è necessaria una valutazione critica dei possibili effetti indesiderati della terapia a lungo termine con statine, da un lato per valutarne accuratamente l'incidenza, e dall'altro per porre nella giusta prospettiva percezioni di effetti avversi spesso esagerate tra pazienti, popolazione generale e operatori sanitari.

Sintomi muscolari associate alle statine

I sintomi muscolari associati alle statine (*statin-associated muscle symptoms*, SAMS) sono gli effetti avversi predominanti che si riscontrano nella pratica clinica e impattano sull'aderenza e, in definitiva, sugli esiti clinici. Un problema molto dibattuto riguarda il fatto che i SAMS possano o meno essere un effetto nocebo. L'effetto nocebo è causato da aspettative negative sugli effetti del trattamento, derivanti da informazioni fornite dai medici e/o dai media riguardo a possibili effetti indesiderati, che portano a tassi di segnalazione più elevati di sospette ADR (*adverse drug reaction*). L'*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm* (ASCOT-

LLA) *Study Group* ha affrontato questo problema confrontando l'incidenza di quattro diversi tipi di eventi avversi, compresi i sintomi muscolari, durante terapia con statine, sia in una fase in cieco controllata con placebo sia in una fase successiva di estensione *open-label* dello studio, concludendo che l'effetto nocebo può spiegare la maggiore incidenza di SAMS negli studi osservazionali rispetto che nei RCT. Per queste motivazioni i clinici dovrebbero essere cauti nell'attribuire prematuramente i sintomi muscolari alla terapia con statine senza ulteriori indagini sulla loro causa.

Effetti sull'omeostasi del glucosio

È noto che la terapia con statine sia associata a un lieve incremento dei livelli di glucosio nel sangue a digiuno. In una metanalisi di 13 RCT che ha coinvolto 91.140 soggetti senza diabete mellito di tipo 2 (DM2) al basale, il trattamento con statine ha portato a un aumento di DM2 di circa il 9%, il che indica un caso di diabete in più ogni 1000 pazienti per anno di esposizione (12,23 casi con statina vs 11,25 casi con controllo), ma ha anche prevenuto 5 casi di eventi CVD primari. Il rischio di DM2 incidente durante il trattamento con statine cresce all'aumentare del numero di componenti della sindrome metabolica, come dimostrato da analisi *post hoc* degli studi JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), TNT (*Treating to New Targets*), IDEAL (*Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*) e SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels*), specialmente nei soggetti che presentano i più alti livelli di glicemia a digiuno all'inizio della terapia con statine; questo effetto potrebbe essere sostanzialmente più alto nelle donne rispetto che negli uomini.

Nella coorte *Metabolic Syndrome in Men* (METSIM) in 8749 uomini (2142 in trattamento con statina) di età compresa tra 45 e 73 anni con caratteristiche di sindrome metabolica ma senza diagnosi di diabete al basale, il trattamento con statine ad alta intensità era associato ad un aumento del 46% di DM2 incidente (11,2% vs 5,8% in quelli non in trattamento con una statina; $p < 0,001$) in oltre 5,9 anni di follow-up, che significa 10 nuovi casi ogni 1000 pazienti per anno di esposizione. Questi soggetti erano più anziani, più obesi, meno attivi fisicamente e presentavano livelli più bassi di colesterolo HDL (HDL-C) e livelli più alti di trigliceridi, glicemia a digiuno ed emoglobina glicata (HbA1c). Per contestualizzare questi risultati, il tasso di insorgenza di DM in soggetti con compromessa tolleranza al glucosio non in trattamento con una statina è stato di 110 su 1000 soggetti per anno di esposizione nel *Diabetes Preven-*

tion Program e 200 su 1000 partecipanti giapponesi per anno di esposizione nel trial J-PREDICT. Tra i pazienti ad alto rischio che hanno sviluppato DM2 di nuova insorgenza, il rischio di eventi CVD è stato inferiore durante la terapia con statine a supporto del fatto che, almeno entro la scala temporale di questi studi, i potenziali effetti avversi dell'iperglicemia non annullano i benefici della riduzione di LDL-C.

Effetti cognitivi

È importante valutare se il trattamento con statine abbia un possibile effetto sulla funzione cognitiva, specialmente a fronte di un elevato numero di soggetti affetti da dislipidemia associata a DM2 e insulino-resistenza da un lato, e dall'altro lato a fronte di un cambiamento demografico che influenza la prevalenza di demenza. Studi epidemiologici hanno documentato un'associazione tra alti livelli di colesterolo e aumentato rischio di Morbo di Alzheimer, suggerendo che un miglioramento della funzione vascolare mediante trattamento con statine potrebbe portare a un beneficio nel contesto di patologie severe che causano demenza. D'altra parte, è stato suggerito che la riduzione dei livelli di colesterolo con la terapia statinica possa essere potenzialmente dannosa per la funzione cognitiva. La visione che le statine influenzino direttamente il cervello è però semplicistica, data la presenza della barriera ematoencefalica e il fatto che il cervello sia ampiamente autosufficiente rispetto alla sintesi del colesterolo endogeno. La qualità variabile dei dati relativi a questo aspetto è problematica. La maggior parte dei trial clinici si basa sull'autovalutazione da parte del paziente di sintomi neurologici quali i problemi di memoria, ma non sono stati incorporati test oggettivi rigorosi per la funzione cognitiva. Inoltre, le popolazioni in studio avevano un basso rischio di declino cognitivo e la durata dello studio potrebbe non essere stata sufficiente per osservare un effetto cognitivo. In una revisione della letteratura pubblicata, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha concluso che non vi è alcuna evidenza che le statine aumentino l'incidenza di demenza, lieve deterioramento cognitivo o declino delle prestazioni cognitive. Nonostante ciò, gli stampati delle statine sono stati modificati per includere effetti avversi cognitivi come la perdita di memoria e la confusione, anche se la FDA ha sottolineato che i benefici cardiovascolari delle statine compensano questi possibili effetti avversi.

Cataratta

L'opacità dell'occhio legata all'età (cataratta) è la causa principale della perdita della vista nella popolazione più anziana. Desto particolare preoccupazione il fatto che le statine possano aggravare questo rischio. La ricerca riguardo a questa questione, tuttavia, è stata ostacolata da problemi metodologici, come la mancanza di una definizione standardizzata di cataratta come esito, così come dall'incapacità di tenere conto dell'impatto dell'aderenza delle statine e della frequenza di check-up oftalmologici. Dati osservazionali e studi preclinici limitati hanno sug-

gerito una possibile associazione tra uso di statine e cataratta. Un'analisi appaiata per *propensity score* su un set di dati amministrativi statunitensi di 46.249 soggetti, compresi 13.262 utilizzatori di statine, ha mostrato che il rischio di cataratta è leggermente superiore (+9%) durante il trattamento con statine. Inoltre, lo studio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE)-3 e uno studio retrospettivo caso-controllo innestato hanno entrambi mostrato un aumento del rischio di intervento chirurgico per cataratta durante l'uso di statine. D'altra parte, le prove fornite dai RCT forniscono rassicurazione riguardo a questa questione. Nello studio *Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin* (EXCEL) su 8032 pazienti randomizzati in trattamento con lovastatina (40 mg o 20 mg una o due volte al giorno) o placebo, non si sono osservate differenze significative in termini di opacità oculare, acuità visiva o rimozione della cataratta con un follow-up di 48 settimane. Il trial *Oxford Cholesterol Study Group* non ha mostrato differenze negli *outcome* visivi o nel grado di cataratta dopo 18 mesi di trattamento in 539 pazienti randomizzati a simvastatina (40 mg o 20 mg al giorno) o placebo. Allo stesso modo, lo studio *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS) in 1873 pazienti con stenosi aortica asintomatica e nessuna storia di DM2, malattia coronarica o altre gravi comorbilità (follow-up medio di 4,3 anni) ha rilevato che il rischio di cataratta era significativamente inferiore con l'uso di simvastatina ed ezetimibe rispetto a placebo (*hazard ratio* 0,56, IC 95% 0,33-0,96). Una successiva metanalisi di 313.200 pazienti di studi di coorte (n=6, durata del follow-up fino a 5 anni), studi caso-controllo (n=6, durata del follow-up fino a 5 anni) e RCT (n=5, durata del follow-up 0,9-5,4 anni) non ha mostrato alcuna associazione tra l'uso di statine e lo sviluppo di cataratta.

Conclusioni

La percezione pubblica degli effetti avversi delle statine è spesso esagerata, in parte come conseguenza dei report dei media. Anche se le statine generalmente presentano un profilo di sicurezza accettabile, sono aumentate i quesiti in merito a possibili effetti indesiderati. Gli autori concludono affermando che il trattamento con statine è decisamente sicuro. Sebbene vi sia un modesto rischio (circa un nuovo caso ogni 1000 pazienti per anno di esposizione) di DM2 di nuova insorgenza con trattamento a lungo termine, vi è il vantaggio di 5 eventi CVD risparmiati. I pazienti con sindrome metabolica o prediabete sono a più alto rischio di DM2. In assenza di studi di confronto diretto, tuttavia, non è possibile fare affermazioni certe sul fatto che una qualsiasi delle statine si differenzi nei suoi effetti sull'omeostasi del glucosio. L'uso di statine non è associato ad effetti avversi sulla funzione cognitiva e non aumenta il rischio di cataratta. È importante sottolineare che, rafforzando le raccomandazioni delle recenti linee guida europee sulla prevenzione delle CVD e la gestione dei lipidi, il gruppo di esperti sottolinea che i benefici cardiovascolari ottenuti dalla terapia con statine superano di gran lunga il rischio di tali effetti avversi.

Deprescrizione nel paziente anziano: il punto di vista del medico

HOW CONFIDENT ARE PHYSICIANS IN DEPRESCRIBING FOR THE ELDERLY AND WHAT BARRIERS PREVENT DEPRESCRIBING?

Djatche L, Lee S, Singer D, et al.

J Clin Pharm Ther, pubblicato on line il 22 aprile 2018

RIASSUNTO

Introduzione

La deprescrizione è definita come “il processo di sospensione o di riduzione della dose di farmaci considerati inappropriati in un individuo”, processo che può ridurre il carico di farmaci e migliorare gli *outcome* di salute tra gli anziani. Esistono evidenze del fatto che la deprescrizione possa ridurre il rischio di eventi avversi, quali ricoveri ospedalieri correlati ai farmaci, cadute e diminuzione delle funzioni cognitive.

Nonostante i potenziali benefici, molti ostacoli impediscono ai medici di applicare la deprescrizione. La ricerca suggerisce che alcuni medici non siano inclini a interrompere i farmaci a causa di mancanza di tempo, difficoltà nel comunicare e stabilire obiettivi di cura con i pazienti e/o altri operatori sanitari, e mancanza di linee guida malattia-specifiche sulla sospensione di alcuni farmaci. Queste barriere rappresentano una sfida nel far progredire la pratica della deprescrizione. Una migliore comprensione di come i medici percepiscono questi impedimenti potrebbe fornire gli strumenti per affrontarli efficacemente nella pratica.

Questo studio ha cercato di determinare il punto di vista dei medici riguardo alla deprescrizione nei pazienti anziani e di valutare i potenziali ostacoli percepiti tra i medici dell'Azienda Unità Sanitaria Locale (AUSL) di Parma, in Emilia-Romagna.

Metodi

Centosessanta medici (il 57% del numero totale dei medici di base di Parma) hanno partecipato a una sessione formativa legata alla deprescrizione e sono stati invitati a compilare in modo anonimo un questionario cartaceo. Ai partecipanti è stato chiesto di valutare il loro livello di accordo su nove item relativi alla percezione della deprescrizione e dei potenziali fattori che influenzano questo processo, utilizzando una scala di tipo Likert a sette punti. È stato calcolato un coefficiente di correlazione per valutare l'associazione tra la familiarità (*confidence*) dei medici con la deprescrizione e le attitudini o gli ostacoli ad essa associati.

Risultati e discussione

Tutti i 160 medici partecipanti alla sessione formativa tenuta dalla AUSL di Parma hanno completato il sondaggio. Il 72% degli intervistati concordava sul sentirsi sicuro con la deprescrizione nei pazienti anziani. Circa i

tre quarti dei medici (77,6%) erano a favore della deprescrizione dei farmaci di prevenzione nei pazienti anziani con scarsa aspettativa di vita, mentre circa la metà dei medici (53,8%) ha convenuto che sarebbe opportuno prendere in considerazione la deprescrizione di agenti terapeutici in anziani con scarsa aspettativa di vita. Il 39% degli intervistati era d'accordo sul fatto che la mancanza di evidenze riguardanti la sospensione dei farmaci e la paura di eventi avversi conseguenti alla loro interruzione rappresentavano degli ostacoli nel deprescrivere, mentre circa un quarto degli intervistati (27,5%) ha convenuto che fosse un impedimento la mancanza di tempo da dedicare ai pazienti anziani. Circa la metà degli intervistati (58,7%) ha risposto di non avere alcuna difficoltà a deprescrivere i farmaci inizialmente prescritti da un altro medico. Circa i tre quarti degli intervistati (72,5%) concordavano sul fatto di non avere difficoltà a motivare e coinvolgere i propri pazienti anziani nel processo di deprescrizione dei farmaci. Circa la metà (54%), inoltre, ha concordato di non avere problemi con la deprescrizione dei farmaci anche quando i pazienti e/o altri operatori sanitari ritengono necessario continuare la terapia.

Nel complesso, non c'era una forte correlazione tra la *confidence* dei medici nella deprescrizione e la loro attitudine o percezione degli ostacoli ad essa associati. C'era una moderata correlazione della *confidence* con la sospensione dei farmaci di prevenzione e una debole correlazione con la paura degli effetti dovuti all'interruzione della terapia. I modelli di regressione logistica non hanno rivelato un'associazione significativa tra le caratteristiche demografiche degli intervistati e i singoli item dell'indagine.

I risultati di questo studio suggeriscono che c'è ancora un divario tra la familiarità dei medici con la deprescrizione e la loro capacità di deprescrivere. Anche se la maggior parte di essi si sente sicura sulla deprescrizione nei pazienti anziani, le risposte relative al loro atteggiamento e agli ostacoli percepiti nella pratica hanno dimostrato come molte circostanze condizionino la loro capacità di impegnarsi efficacemente nel processo di deprescrizione. Ciò potrebbe indicare che tale processo non viene messo in atto come dovrebbe. La maggior parte dei medici ha riportato di essere favorevole alla deprescrizione di farmaci di prevenzione, mentre un numero inferiore alla deprescrizione di terapie raccomandate dalle linee guida in pazienti con scarsa aspettativa di vita. Una spiegazione potrebbe essere la paura degli effetti avversi da sospensione. Molti medici hanno inoltre segnalato esitazione nel deprescrivere i farmaci inizialmente prescritti da un altro medico. Avere più medici che si prendono cura di un paziente, e al contempo una scarsa comunicazione tra i vari professionisti, è stata identificata come un fattore che limita la deprescrizione e aumenta il rischio di polifarmacia. I medici possono essere restii a rivedere o modificare decisioni prese da altri specialisti o a deviare dalle linee guida terapeutiche raccomandate ma prodotte per popolazioni più giovani.

Per affrontare questi ostacoli, possono essere adottate

diverse misure. In primo luogo, una maggiore consapevolezza tra i medici attuali e futuri riguardo alla deprescrizione li aiuterebbe ad apprezzare la portata dell'uso inappropriato dei farmaci come problema di salute della popolazione e a riconoscere le barriere che possono incontrare durante la cura del paziente. Workshop educativi su come deprescrivere efficacemente possono aiutare i medici a capire meglio come comunicare con altri esperti e come far fronte alle preoccupazioni dei pazienti. In secondo luogo, l'utilizzo di strumenti di deprescrizione farmaci- o classe-specifici, con un piano di monitoraggio, potrebbe aiutare i clinici a facilitare il processo decisionale. Terzo, è fondamentale che i medici si prendano il tempo necessario per condurre una revisione completa (*medication review* o ricognizione terapeutica) dei farmaci che i loro pazienti stanno assumendo, compresi quelli prescritti da altri professionisti e/o autoprescritti. Questo è particolarmente rilevante per i pazienti anziani, che talvolta continuano ad assumere farmaci prescritti nel passato, quando il loro stato di salute era diverso; in questi casi, la sospensione o la riduzione dei dosaggi sono possibilità da considerare.

Conclusioni

I risultati di questo studio hanno evidenziato che, sebbene molti medici della AUSL di Parma si sentano fiduciosi riguardo alla deprescrizione, ci sono molti ostacoli che li scoraggiano dal mettere in pratica questo processo. Poiché la popolazione mondiale continua ad invecchiare, la gestione adeguata dei farmaci negli anziani è fondamentale per contribuire a ridurre la polifarmacia e l'uso inappropriato. Pertanto, è importante riconoscere le barriere che attualmente ostacolano gli sforzi di deprescrizione e sviluppare strategie che incoraggeranno i medici a ridurre, limitare o sospendere i farmaci, per ottenere migliori *outcome* di salute per gli anziani.

Ruolo del farmacista nella sfida all'antibiotico-resistenza

ENHANCING PHARMACISTS' ROLE IN DEVELOPING COUNTRIES TO OVERCOME THE CHALLENGE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE: A NARRATIVE REVIEW

Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ
Antimicrob Resist Infect Control 2018; 2:63

RIASSUNTO

Introduzione

L'antibiotico-resistenza (*antimicrobial resistance*, AMR) è un'importante sfida per la salute globale. Si prevede che entro il 2050 si verificheranno più di dieci milioni di morti all'anno attribuiti all'AMR. Inoltre, si stima che il maggior numero di questi decessi avverrà nei Paesi in via di sviluppo. Alla luce di questo dato allarmante, diventa prioritario intervenire per ridurre al minimo l'insorgenza di antibiotico-resistenza.

La gestione dello sviluppo e della diffusione della AMR richiede un approccio complesso, che preveda il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari. Il primo obiettivo del piano d'azione globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per diminuire l'antibiotico-resistenza è evitare l'uso eccessivo e improprio di questi farmaci, attraverso una comunicazione, un'istruzione e una formazione efficaci degli operatori sanitari affinché comprendano appieno e in modo consapevole questa problematica. In questo contesto, gli operatori sanitari hanno un ruolo chiave per ottimizzare l'uso di antibiotici nella comunità. I farmacisti sono membri importanti del team sanitario e svolgono una funzione chiave nel promuovere l'utilizzo appropriato dei farmaci, soprattutto grazie al rapporto diretto che hanno con il paziente, sia in comunità che in ospedale. Questa revisione ha voluto indagare il ruolo dei farmacisti nell'uso appropriato degli antibiotici e identificare come tale ruolo possa essere potenziato per combattere la resistenza antimicrobica nei Paesi in via di sviluppo.

Metodi

Sono stati utilizzati i database MEDLINE, EMBASE, Web of Science e Google Scholar per ricercare articoli pubblicati tra il 2000 e la fine di agosto 2017 che hanno coinvolto studi sul ruolo dei farmacisti nei Paesi in via di sviluppo e in quelli sviluppati e il loro impatto sull'uso degli antibiotici.

Risultati e discussione

Nei Paesi in via di sviluppo, la funzione dei farmacisti nell'assistenza ai pazienti è relativamente limitata. I principali ostacoli a questo tipo di servizio comprendono la carenza di farmacisti, la mancanza di programmi di formazione/aggiornamento sulle terapie e ostacoli di tipo istituzionale. Nel contempo, nei Paesi sviluppati, il ruolo dei farmacisti si è ampliato per fornire svariati servizi

di assistenza ai pazienti, con conseguente miglioramento degli esiti sanitari dei servizi clinici e riduzione dei costi. I risultati positivi derivanti da programmi attuati dal farmacista per contrastare l'antibiotico-resistenza dimostrano che farmacisti adeguatamente formati possono ricoprire un ruolo strategico nella sfida globale all'AMR. Essi possono istruire i pazienti ad un uso più appropriato degli antibiotici e possono fornire indicazioni ad altri operatori sanitari su una prescrizione adeguata di questi farmaci.

Inoltre, negli ultimi decenni si sono verificati progressi significativi nell'assistenza sanitaria da parte dei farmacisti. È in atto un cambiamento notevole: dalla semplice dispensazione di farmaci ai servizi centrati sul paziente finalizzati a migliorare l'uso razionale dei farmaci e in definitiva migliorare la qualità della vita. In molti Paesi sviluppati, molti anni fa sono stati introdotti servizi di assistenza farmaceutica; questi Paesi stanno ora sperimentando gli esiti positivi dell'ampliamento dei servizi offerti dai farmacisti sulla salute del paziente e su un utilizzo appropriato dei farmaci. Tuttavia, in molti Paesi in via di sviluppo la funzione del farmacista si limita alla pratica tradizionale, quale la dispensazione dei farmaci e la preparazione di farmaci galenici. Pertanto i risultati positivi che si riscontrano nei Paesi sviluppati, dove il farmacista ricopre un ruolo importante e non più limitato e marginale all'interno dell'attuale sistema sanitario in rapida evoluzione, e le conseguenti ricadute benefiche, potrebbero essere determinanti nello sviluppo dei sistemi sanitari nei Paesi in via di sviluppo.

Uno dei principali risultati di questa politica è l'uso più appropriato degli antibiotici da parte degli operatori sanitari, dei pazienti in diversi contesti di cura e dei consumatori in generale. L'importanza dei programmi di gestione del farmaco antibiotico guidati dal farmacista è stata a lungo riconosciuta nelle nazioni sviluppate. L'istituzione di farmacisti qualificati e costantemente aggiornati nei Paesi in via di sviluppo potrebbe contribuire in modo significativo a ridurre l'utilizzo eccessivo ed improprio degli antibiotici. Nei Paesi sviluppati, i farmacisti hanno maggiori responsabilità e offrono una varietà di servizi, tra cui attività di farmacovigilanza, gestione della malattia, riconciliazione terapeutica a pazienti ambulatoriali e ospedalieri, gestione della dimissione e supporto al paziente, revisioni delle terapie del paziente anziano in assistenza domiciliare e residenziale, supporto alla prescrizione del medico nel contesto della medicina generale e di centri specialistici. L'accettazione da parte dei medici e degli altri operatori sanitari di questa funzione diversificata e ampliata dei farmacisti ha portato ad esiti significativi nell'assistenza ai pazienti. Tra gli altri, il contributo dei farmacisti all'uso ottimale degli antibiotici è una componente essenziale nella lotta contro l'aumento dell'antibiotico-resistenza. Molti Paesi sviluppati hanno raggiunto il successo in questo senso con l'attuazione di programmi amministrativi sull'utilizzo degli antibiotici (*antimicrobial stewardship*, AMS) che coinvolgono attivamente i farmacisti. Un esempio degno

di nota in tal senso è la funzione dei farmacisti nella cura dei pazienti critici affetti da malattie infettive ricoverati presso le Unità di Terapia Intensiva (ICU), che contribuisce a migliori risultati clinici ed economici.

Conclusioni

Questa revisione evidenzia che i farmacisti adeguatamente formati e integrati nel sistema sanitario possono avere un impatto significativo nel ridurre al minimo l'uso inappropriato di antibiotici nei Paesi in via di sviluppo. Rafforzare e aumentare la diversificazione delle funzioni e delle responsabilità dei farmacisti in questi Paesi avrà un impatto positivo sulla questione globale dell'antibiotico-resistenza.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

VASCULITE ASSOCIATA A RIVAROXABAN: UN'ANALISI DEI CASI PUBBLICATI E DELLE SEGNALAZIONI RIPORTATE NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA E IN EUDRAVIGILANCE

Rivaroxaban-associated vasculitis: an analysis of the published cases, the Italian Pharmacovigilance Network reported cases, and Eudravigilance publicly accessible cases

Alberto Salvatore, Daria Bettoni¹

Progetto di stage svolto presso ¹ASST Spedali Civili di Brescia, Italia

Keywords

Vasculitis
Small vessel vasculitis
Leukocytoclastic vasculitis (LCV)
Drug-induced vasculitis (DIV)
Rivaroxaban

Abstract

Background Vasculitis is a serious disorder with multiple aetiologies including autoimmune diseases, infections, medications and malignancies. The diagnosis of drug-induced vasculitis (DIV) is difficult for several reasons but the recognition of the subset of DIV is important because the treatment strategy and prognosis are different from that of the idiopathic forms. Many therapeutic agents have been implicated in DIV, including different anticoagulants.

Objectives The intention of this project was to analyse the available literature evidence, Italian Pharmacovigilance Network individual case safety reports (ICSRs) and Eudravigilance publicly accessible ICSRs relative to the suspected emergent adverse reaction vasculitis and to the active substance rivaroxaban. The suspected case of rivaroxaban-induced vasculitis reported to the Italian Pharmacovigilance Network by our hospital was also compared with the published evidence.

Materials and methods The Italian Pharmacovigilance Network and Eudravigilance (EV) ICSRs relative to rivaroxaban as suspected medication were selected on the basis of the adverse reactions MedDRA Preferred terms (PT) "hypersensitivity vasculitis", "cutaneous vasculitis", "diffuse vasculitis", "vasculitis". Exclusion criteria included exception of cases where there was another drug in addition to rivaroxaban indicated as suspected, dechallenge of suspected drug was not performed, outcome of vasculitis was not reported, the vasculitis didn't improve despite treatment discontinuation, treatment duration with rivaroxaban or rivaroxaban indication was not specified. Published case reports about suspected rivaroxaban-induced vasculitis were searched in the databases PubMed (NCBI) and Google Scholar using the following keywords: "rivaroxaban-associated vasculitis", "rivaroxaban-induced vasculitis", "rivaroxaban and vasculitis".

Results A total of eleven ICSRs and four published cases of suspected vasculitis attributed to rivaroxaban were found in EV, the Italian Pharmacovigilance Network, PubMed and Google Scholar. The mean patient age of the 11 ICSRs was 78.5 years, while the median age was 81 years. The treatment duration before withdrawal ranged from a minimum of 8 days to a maximum of 140 days with a mean duration of 31.2 days and a median of 15 days. Vasculitis duration before complete resolution (where reported) ranged from a minimum of 19 days to a maximum of 90 days. Applying the Naranjo's algorithm for causality assessment to the published cases and our case, two cases were classified as possible (score: 3) and the other three as probable (score: 5).

Conclusions Vasculitis is an emergent suspected adverse reaction to rivaroxaban that has not yet been reported among the adverse reactions included in the Summary of Product Characteristics (SPC) of rivaroxaban. Rivaroxaban-associated vasculitis, if confirmed, might represent an example of a rare ADR not identified during the clinical trials that led to product authorization but which came to light only later, in the post-marketing period. Clinicians should be aware of this potential adverse reaction to rivaroxaban when performing the differential diagnosis of vasculitis.

Introduzione

Classificazione

Le vasculiti sono un gruppo non comune ed eterogeneo di malattie che condividono il tratto distintivo patologico della infiammazione e necrosi dei vasi sanguigni [1, 2]. Ciò determina una ampia varietà di presentazioni cliniche [1]. La classificazione delle vasculiti rimane problematica. Uno schema comunemente impiegato per la loro classificazione è il sistema di nomenclatura relativo alla Conferenza di Chapel Hill (CHCC) [1-3]. Sulla base dell'ultima versione di questa classificazione (adottata nel 2012), le vasculiti sono classificate in sette macro-categorie: vasculite dei grandi vasi (LVV), vasculite dei vasi di medio calibro (MVV), vasculite dei piccoli vasi (SVV), vasculite con diametro variabile dei vasi (VVV), vasculite che interessa un singolo organo (SOV), vasculite associata con malattia sistemica e vasculite associata con eziologia probabile (**Tabella 1**). Quest'ultima comprende le sotto-categorie della vasculite mediata da complessi immuni associata a medicinali e della vasculite correlata a medicinali associata agli anticorpi ANCA. La vasculite dei piccoli vasi interessa principalmente i piccoli vasi, ma possono essere interessati anche le vene e le arterie di medie dimensioni, anche se la vasculite dei piccoli vasi mediata da complessi immuni raramente interessa le arterie [4].

Tabella 1 Classificazione delle vasculiti sulla base della Conferenza Internazionale di Chapel Hill del 2012 sulla nomenclatura delle vasculiti (modificato da Grau et al. [1]).

Vasculite dei grandi vasi (LVV)
Arterite di Takayasu (TAK)
Arterite a cellule giganti (GCA)
Vasculite dei vasi di medio calibro (MVV)
Poliarterite nodosa (PAN)
Malattia di Kawasaki (KD)
Vasculite dei piccoli vasi (SVV)
<i>Vasculite associata ad anticorpi diretti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA) (AAV)</i>
Poliangite microscopica (MPA)
Granulomatosi con poliangite (Wegener's) (GPA)
Granulomatosi eosinofila con poliangite (Churg-Strauss) (EGPA)
<i>SVV associate a complessi immuni</i>
Malattia della membrana basale antiglomerulare (anti-GBM)
Vasculite crioglobulinemica (CV)
Vasculite IgA (Henoch- Schönlein) (IgAV)
Vasculite ipocomplementemica orticarioide (HUV) (vasculite antiC1q)
Vasculite con diametro variabile dei vasi (VVV)
Malattia di Behçet (BD)
Sindrome di Cogan (CS)
Vasculite che interessa un singolo organo (SOV)
Angite cutanea leucocitica
Arterite cutanea
Altre
Vasculite associata con malattia sistemica
Vasculite associata a Lupus
Vasculite reumatoide
Vasculite sarcoide
Altre

>Segue

Vasculite associata con eziologia probabile

Vasculite crioglobulinemica associata ad epatite C
Vasculite associate a virus dell'epatite B
Aortite associata a sifilide
<i>Vasculite farmaco-indotta associata a complessi immuni</i>
<i>Vasculite correlata a medicinali associata agli anticorpi ANCA</i>
Vasculite associata a tumori
Altre

Vasculite farmaco-indotta

La vasculite farmaco-indotta (DIV) è stata definita da Merkel come “qualunque caso di vasculite infiammatoria nella quale viene stabilito che un farmaco specifico (incluse tossine) sia l'agente causale della malattia quando vengano escluse altre forme di vasculite [1].

La vasculite dei piccoli vasi, anche nota come vasculite leucocitoclastica (LCV), è la forma più comunemente riportata di vasculite farmaco-indotta e rappresenta il 10-20% delle reazioni cutanee a farmaci [1]. Le manifestazioni cliniche della vasculite cutanea farmaco-indotta sono simili a quelle della vasculite cutanea primaria e possono includere sia segni cutanei che un coinvolgimento sistemico [2]. La vasculite cutanea dei piccoli vasi solitamente si presenta come porpora simmetrica palpabile degli arti inferiori e altre aree del corpo. Le lesioni tipicamente si sviluppano in gruppi e possono essere associate a prurito, dolore e bruciore [3]. Nella maggior parte dei casi di vasculite cutanea dei piccoli vasi, sono improbabili manifestazioni sistemiche significative [5].

La vasculite tende a comparire da 7 a 10 giorni dopo l'esposizione ad un farmaco o ad un trigger infettivo ed in media 6 mesi dopo la comparsa di una condizione medica sottostante. Nella pratica, tuttavia, il range e la tempistica di comparsa varia ampiamente [5]. I medici dovrebbero cercare le informazioni sull'utilizzo di farmaci relative ad almeno 6 mesi prima della presentazione clinica [6]. Le cause comuni di vasculite cutanea dei piccoli vasi sono elencate nella **Tabella 2**.

Tabella 2 Cause comuni di vasculite cutanea dei piccolo vasi (modificato da Goeser et al. [3]).

Malattie autoimmune del tessuto connettivo

Lupus eritematoso
Artrite reumatoide
Sindrome di Sjögren

Condizioni infiammatorie

Malattia infiammatoria intestinale
Crioglobulinemia (tipi II e III)
Vasculite associata ad anticorpi ANCA
Malattia di Behçet

Infezioni

Streptococcus pyogenes
Virus epatite B e C
HIV

Medicinali

Antibatterici (β -lattamici, sulfamidici, minociclina)
Farmaci anti-infiammatori non steroidei
Fattore di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF)
Propiltiouracile
Antagonisti del fattore di necrosi tumorale α
Cocaina contaminate da levamisole

Tumori maligni

Ematologici
Organi solidi

Eziologia

Anche se circa metà dei casi di LCV è idiopatica, altre possibili eziologie includono infezioni (15-20%), malattie autoimmuni del tessuto connettivo o condizioni infiammatorie (15-20%), reazioni di ipersensibilità a medicinali (10-15%), disordini linfoproliferativi o tumori maligni (5%) [5-7]. Quando la vasculite è idiopatica (ossia non ci sono evidenze di infezioni, medicinali o altre cause identificabili) è denominata vasculite primaria [3]. Può risultare difficile determinare una causa specifica, soprattutto nell'ambiente ospedaliero, dove molti pazienti hanno sia una storia di infezione recente che una esposizione a numerosi medicinali [5].

Patogenesi

La patogenesi della vasculite farmaco-indotta è poco compresa. Sembra essere multifattoriale e richiede un trigger ambientale che porti ad auto-reattività in un individuo con predisposizione genetica [1]. La maggior parte dei farmaci sono sostanze a basso peso molecolare e richiedono la formazione di un complesso (ad esempio tramite l'attacco ad una macromolecola) o una modifica per stimolare la formazione di anticorpi e quindi per indurre una risposta immune [1-6]. Diversi agenti possono produrre un quadro clinico tipico insieme ad un profilo autoimmune simile, suggerendo un meccanismo comune per la vasculite farmaco-indotta [1-6]. Si ritiene che la maggior parte delle vasculiti farmaco-indotte siano causate dalla deposizione di complessi immuni (IC) nei vasi interessati. Gli antigeni circolanti derivanti da medicinali, infezioni, malattie del tessuto connettivo o neoplasie sono legati da anticorpi, formando complessi immuni che rimangono intrappolati nei piccoli vasi. Questi complessi, a loro volta, attivano il complemento e inducono una risposta infiammatoria che porta a distruzione dei vasi e allo stravasamento degli eritrociti [2-5].

Agenti terapeutici

Un sorprendente numero di agenti terapeutici sono stati implicati nella DIV, molti sulla base di singoli *case report*, spesso con informazioni limitate a supporto della relazione [1]. Il farmaco più comunemente implicato negli articoli pubblicati è il propiltiouracile, fatto che può derivare dalle prescrizioni più frequenti nella pratica clinica, dal momento che il propiltiouracile è un comune farmaco anti-tiroideo ampiamente usato in tutto il mondo [6]. Gli agenti biologici utilizzati nei pazienti reumatici, inclusi gli inibitori del TNF, il rituximab ed altri anticorpi monoclonali, sono implicati sempre più di frequente nella DIV [1]. La LCV è stata anche associata con differenti anticoagulanti, inclusi il warfarin [8-9], il dabigatran [10, 11], l'acenocoumarolo [12], e l'eparina a basso peso molecolare [13].

Diagnosi differenziale e trattamento

La diagnosi di vasculite dovrebbe tipicamente essere confermata negli adulti con una biopsia cutanea. L'istopatologia della vasculite cutanea dei piccoli vasi classicamente rivela un infiltrato polimorfonucleare, che interessa primariamente le venule post-capillari, con depositi fibrinoidi all'interno e attorno alla parete dei vasi, edema endoteliale e stravasamento degli eritrociti (ossia, vasculite leucocitoclastica) [3]. La vasculite cutanea dei piccoli vasi, in quanto diagnosi di esclusione, richiede un'attenta valutazione per eliminare le molte possibili cause, riassunte nella **Tabella 2** [7]. Dopo una attenta anamnesi, revisione dei sistemi ed esame fisico, dovrebbe essere effettuato un check-up di laboratorio sistematico e mirato [5]. Non c'è un marker univoco clinico-patologico o laboratoristico per discriminare tra le forme di vasculite farmaco-indotte e altre vasculiti, ma esistono marker di laboratorio che possono aiutare a distinguere le forme di vasculite farmaco-indotte dalle malattie autoimmuni [6]. I principali obiettivi della valutazione laboratoristica sono cercare una causa sottostante ed escludere un coinvolgimento sistemico [3].

Come menzionato sopra, la diagnosi differenziale di DIV include infezioni, neoplasie e vasculite idiopatica, che dovrebbero essere considerate per prime. In seguito bisognerebbe effettuare una attenta storia medica prestando attenzione ai medicinali da banco e alle sostanze d'abuso. È importante considerare la relazione temporale tra l'inizio dell'assunzione dell'agente terapeutico e la presentazione clinica [1]. La diagnosi di

vasculite farmaco-indotta è complicata e difficile per molte ragioni, incluse:

- a) i medici spesso non riconoscono la sindrome come farmaco-indotta (diagnosi inappropriata);
- b) il tempo tra inizio della terapia e comparsa dei sintomi iniziali di vasculite è variabile e spesso prolungato;
- c) vi è incapacità di valutare test di laboratorio ed invasivi appropriati [6].

Il riconoscimento della sottocategoria di DIV è importante poiché la strategia di trattamento e la prognosi sono differenti da quelle delle forme idiopatiche, con un *outcome* nel complesso migliore se riconosciute precocemente. La semplice sospensione dell'agente colpevole nella maggior parte dei casi può portare ad una risoluzione della malattia. Una gestione aggressiva con glucocorticoidi e/o agenti immunosoppressivi è riservata a pazienti con malattia grave o coinvolgimento grave d'organo, dal momento che gli effetti avversi dell'immunosoppressione sono considerevoli [1]. La maggior parte degli episodi di vasculite dei piccoli vasi cutanea sono auto-limitanti, si risolvono nell'arco di 3-4 settimane con iperpigmentazione residua e non danno recidiva [5].

Anticoagulanti orali indiretti

Gli anticoagulanti sono tra i farmaci più prescritti a livello mondiale. Anche se l'emorragia è l'effetto avverso più comune e preoccupante, esistono anche altre reazioni avverse che possono causare significative morbidità e mortalità, incluse le reazioni cutanee [14]. Rivaroxaban è un anticoagulante orale diretto (DOAC) che, insieme a edoxaban ed apixaban, appartiene al gruppo degli agenti anticoagulanti che hanno come bersaglio il fattore (F) Xa. I DOAC hanno rivoluzionato l'anticoagulazione orale perché sono almeno altrettanto efficaci rispetto al warfarin, ma sono più convenienti da somministrare poiché possono essere somministrati in dosi fisse senza un monitoraggio di routine della coagulazione. Inoltre, come classe, i DOAC sono associati ad una emorragia intracranica significativamente minore del warfarin [15]. Molti *case report* hanno documentato le eruzioni cutanee, la vasculite e l'angioedema come alcuni dei più significativi effetti collaterali dei DOAC. Per via dei vantaggi rispetto a warfarin ed eparina, l'utilizzo dei DOAC è in procinto di aumentare, e nel tempo diverranno evidenti ulteriori reazioni avverse a queste terapie [14].

Obiettivi

L'obiettivo di questo progetto era analizzare le evidenze disponibili in letteratura ed alcune segnalazioni selezionate di sospette reazioni avverse estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e dalla versione pubblicamente accessibile di Eudravigilance relative alla sospetta reazione avversa emergente "vasculite" ed al principio attivo "rivaroxaban". Abbiamo anche confrontato un caso sospetto di vasculite indotta da rivaroxaban riportato nella RNF dal nostro ospedale con i casi pubblicati in letteratura.

Metodi

Selezione dei casi dalla RNF e da Eudravigilance

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse della RNF e di Eudravigilance relative a rivaroxaban come medicinale sospetto sono state selezionate sulla base dei "Preferred term" (PT) del dizionario MedDRA "vasculite da ipersensibilità", "vasculite cutanea", "vasculite diffusa" e "vasculite". Nel caso della RNF, la ricerca è stata effettuata indicando "Xarelto" o "rivaroxaban" rispettivamente nel campo del nome commerciale e della sostanza attiva e selezionando l'opzione "somministrazione sospetta". La ricerca dei casi riportati a livello europeo è stata effettuata nel database pubblicamente accessibile di EV, accessibile al sito web "www.adrreports.eu". Per la ricerca sono stati presi in considerazione i casi riportati in EV e nella RNF tra gennaio 2008 (primo anno dell'autorizzazione di rivaroxaban nell'Unione Europea) e dicembre 2017.

I casi che soddisfacevano questi criteri di inclusione sono stati quindi ulteriormente selezionati tentando di identificare quelli più informativi. In particolare, sono stati esclusi i casi in cui c'era almeno un altro farmaco in aggiunta al rivaroxaban indicato come sospetto, il *dechallenge* del farmaco sospetto non era stato effettuato, l'*outcome* della vasculite non era riportato, non era riportato un miglioramento della vasculite no-

nonostante la sospensione del trattamento, non era specificata la durata del trattamento con rivaroxaban o l'indicazione terapeutica del rivaroxaban (**Tabella 3**). Inoltre, i casi già riportati nella RNF sono stati esclusi dalla selezione dei casi di EV. Per ciascun caso selezionato è stata effettuata una analisi dei medicinali concomitanti, quando riportati, cercando nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ed in letteratura se vi fossero casi riportati noti di vasculite associati a questi medicinali.

Tabella 3 criteri di inclusione ed esclusione dei casi.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Sospette reazioni avverse codificate con i seguenti PT: vasculite da ipersensibilità, vasculite cutanea, vasculite diffusa, vasculite	Indicazione di un altro farmaco sospetto in aggiunta al rivaroxaban
Rivaroxaban indicato come sospetto	Outcome della vasculite non riportato
Casi riportati tra gennaio 2008 e dicembre 2017	Mancata sospensione del rivaroxaban
	Assenza di un dechallenge positivo della vasculite
	Durata del trattamento con rivaroxaban non specificata
	Indicazione terapeutica del rivaroxaban non specificata

Selezione dei casi pubblicati

I *case report* pubblicati relativi alla sospetta vasculite indotta da rivaroxaban sono stati cercati nei database PubMed (NCBI) e Google Scholar impiegando le seguenti parole chiave: "vasculite associata a rivaroxaban", "vasculite indotta da rivaroxaban", "rivaroxaban e vasculite". Per l'analisi sono stati selezionati tutti i casi pubblicati fino alla fine di febbraio 2018. I casi selezionati sono stati descritti e comparati tra di loro e con una sospetta reazione avversa di vasculite indotta da rivaroxaban riportata nella RNF dal nostro ospedale. Per ciascun caso (sia per i casi pubblicati che per quello da noi riportato) è stata effettuata una valutazione di causalità impiegando l'algoritmo di Naranjo [16].

Risultati

Segnalazioni spontanee di Eudravigilance e della RNF

Utilizzando le parole chiave scelte sono stati individuati 79 casi in Eudravigilance. 28 casi erano stati riportati da compagnie farmaceutiche e i rimanenti da autorità regolatorie. In 11 casi c'era almeno un altro farmaco in aggiunta al rivaroxaban indicato come sospetto. Nove casi (indicati come ICSR da 1 a 9) sono stati selezionati in quanto soddisfacevano i criteri di selezione scelti (**Tabella 4** e **Box 1**).

Tra i casi riportati nella RNF fino a dicembre 2017, sono stati identificati 5 casi che soddisfacevano i criteri di inclusione (vedi Materiali e Metodi). Due casi (indicati come ICSR 10 e 11 nella **Tabella 4** e nel **Box 1**) soddisfacevano anche i criteri di esclusione e sono stati descritti in dettaglio, uno dei quali è stato riportato dal nostro ospedale. Quest'ultimo (indicato come ICSR 11) verrà presentato in dettaglio in un paragrafo a parte. Un caso che altrimenti avrebbe soddisfatto i criteri di esclusione non è stato selezionato poiché l'informazione riguardante il *dechallenge* non era disponibile.

Sintesi dei casi descritti

L'età media degli 11 casi era 78,5 anni (DS 7,7), mentre l'età mediana era 81 anni; tutti i pazienti avevano una età ≥ 60 anni. Tre pazienti erano femmine (27%), otto maschi (73%). La durata del trattamento prima della sospensione variava da un minimo di 8 giorni ad un massimo di 140 giorni, con una durata media di 31,2 giorni e una mediana di 15 giorni. La durata della vasculite prima della risoluzione completa (quando riportata) variava da un minimo di 19 giorni ad un massimo di 90 giorni. La più comune indicazione per il rivaroxaban era la fibrillazione atriale (riportata in 8 casi), seguita dalla tromboprofilassi (ICSR 11), la profilassi di eventi cerebrovascolari (ICSR 3) e la sostituzione dell'anca (ICSR 1). L'*outcome* dell'evento era indicato come "miglioramento" in 4 casi e come "risolto" nei rimanenti casi. I medicinali concomitanti non erano specificati in 5 casi ed erano riportati nei restanti casi.

Tabella 4 Overview dei casi selezionati.

N. ICSR	LLT reazione avversa	Età paziente (anni)	Durata del trattamento rivaroxaban (giorni)	Indicazione	Medicinali concomitanti	Durata vasculite (giorni)	Outcome
1	Vasculite, petecchie	62	12	Sostituzione dell'anca	Non riportati	Non applicabile	Miglioramento
2	Vasculite leucocitoclastica, aumento della creatinina, ipertiroidismo latente	86	21	Fibrillazione atriale	Clopidogrel, acido acetilsalicilico, spironolattone	90	Risoluzione
3	Prurito, esantema, vasculite	86	22	Profilassi di accidenti cerebrovascolari	Non specificato	Non specificato	Risoluzione
4	Vasculite allergica	81	9	Fibrillazione atriale	Bisoprololo, enalapril	25	Risoluzione
5	Vasculite, disordine cutaneo	82	15	Fibrillazione Atriale	Non specificato	29	Risoluzione
6	Vasculite, rash	82	8	Fibrillazione Atriale	Non specificato	Non applicabile	Miglioramento
7	Vasculite allergica	83	30	Fibrillazione Atriale	Non specificato	Non disponibile	Risoluzione
8	Reazione allergica, sanguinamento cutaneo, vasculite alle gambe, proteinuria	66	15	Fibrillazione Atriale	Bisoprololo, levotiroxina sodica, amlodipina, enalapril, dimetindene maleato	Non applicabile	Miglioramento
9	Peggioramento funzione renale, iponatriemia, edema periorbitale, edema braccia, ematuria microscopica, dolore articolare, dolore agli arti, vasculite cutanea	78	140	Fibrillazione Atriale	Candesartan cilexetil, idroclorotiazide, bisoprololo, fluvastatina	Non applicabile	Miglioramento
10	Vasculite alle gambe	80	12	Fibrillazione Atriale Persistente	Bisoprololo, repaglinide	19	Risoluzione
11	Vasculite leucocitoclastica	78	59	Tromboprolifassi	Acebutololo, amiloride cloridrato + idroclorotiazide, amlodipina, dutasteride, tamsulosin, pregabalin	40	Risoluzione

ICSR= Individual Case Safety Report; LLT= Lowest Level Term.
I medicinali noti per poter dare vasculite sono riportati in grassetto.

Box 1 - Descrizione dei casi selezionati

ICSR 1

Una donna di 62 anni in trattamento con rivaroxaban 10 mg una volta al giorno per sostituzione dell'anca sviluppò vasculite e petecchie entro 12 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco fu sospeso con miglioramento delle reazioni avverse. I medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 2

Un paziente di 82 anni in trattamento con rivaroxaban 15 mg una volta al di per fibrillazione atriale sviluppò vasculite leucocitoclastica, aumento della creatinina e ipertiroidismo latente entro 21 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco fu sospeso con miglioramento della vasculite, mentre l'*outcome* degli altri eventi fu riportato come "non noto". La durata dell'evento era di 90 giorni e i medicinali concomitanti includevano una doppia terapia antiaggregante con clopidogrel ed acido acetilsalicilico per posizionamento di stent, e spironolattone per insufficienza cardiaca. Il clopidogrel può causare vasculite come reazione avversa molto rara e potrebbe dunque rappresentare una potenziale causa alternativa dell'evento.

ICSR 3

Un paziente di 86 anni in trattamento con rivaroxaban 20 mg una volta al dì per profilassi di eventi cardiovascolari sviluppò prurito, esantema e vasculite entro 22 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco fu sospeso con miglioramento dell'esantema e della vasculite; l'*outcome* del prurito fu riportato come "non noto". I medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 4

Un paziente di 81 anni in trattamento con rivaroxaban 20 mg una volta al dì per fibrillazione atriale sviluppò vasculite da ipersensibilità entro 9 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con risoluzione dell'evento. La durata dell'evento era di 25 giorni e i medicinali concomitanti includevano bisoprololo ed enalapril per ipertensione arteriosa. L'enalapril può causare vasculite e potrebbe dunque rappresentare una potenziale causa alternativa dell'evento.

ICSR 5

Una paziente di 82 anni trattata con rivaroxaban 15 mg una volta al dì per fibrillazione atriale sviluppò vasculite entro 15 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con risoluzione dell'evento. La durata dell'evento era di 29 giorni ed i medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 6

Un paziente di 82 anni in trattamento con rivaroxaban 15 mg una volta al dì per fibrillazione atriale sviluppò vasculite entro 8 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con miglioramento dell'evento. I medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 7

Un paziente di 83 anni trattato con rivaroxaban 15 mg per fibrillazione atriale sviluppò vasculite da ipersensibilità entro 30 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con risoluzione dell'evento. I medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 8

Una paziente di 66 anni in trattamento con rivaroxaban 20 mg una volta al dì per fibrillazione atriale sviluppò vasculite alle gambe, sanguinamento cutaneo e proteinuria entro 15 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con miglioramento degli eventi riportati (vasculite e sanguinamento cutaneo); l'*outcome* della proteinuria fu riportato come "non noto". I medicinali concomitanti includevano bisoprololo per ipertensione, levotiroxina sodica per ipotiroidismo, amlodipina ed enalapril per ipertensione e dimentidene maleato per allergia. L'enalapril e l'amlodipina possono dare vasculite e potrebbero dunque rappresentare delle potenziali cause alternative dell'evento.

ICSR 9

Un paziente di 78 anni in trattamento con rivaroxaban per fibrillazione atriale sviluppò peggioramento della funzione renale, iponatriemia, edema periorbitale, edema alle braccia, ematuria microscopica, dolore articolare, dolore agli arti e vasculite cutanea entro 140 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con miglioramento di tutti gli eventi riportati. I medicinali concomitanti includevano candesartan cilexetil e idroclorotiazide per ipertensione arteriosa, bisoprololo ed acido acetilsalicilico per fibrillazione atriale e fluvastatina per iperlipidemia.

La fluvastatina può causare vasculite come reazione avversa molto rara ed anche l'idroclorotiazide può causare vasculite come reazione avversa rara. Essi potrebbero dunque rappresentare delle potenziali cause alternative di questo evento.

ICSR 10

Un uomo caucasico di 80 anni sviluppò porpora alle estremità inferiori 12 giorni dopo l'inizio della terapia con rivaroxaban 15 mg una volta al dì per fibrillazione atriale persistente. Gli esami autoimmuni erano negativi e la biopsia cutanea, che portò ad una diagnosi di vasculite cutanea, non mostrava segni di immunoglobuline, complemento o depositi di fibrinogeno.

Il rivaroxaban è stato sospeso con risoluzione dell'evento dopo 19 giorni. I medicinali concomitanti includevano bisoprololo e repaglinide 0,5 mg per diabete mellito di tipo II. La repaglinide può causare vasculite e potrebbe dunque rappresentare una causa alternativa dell'evento.

Casi pubblicati

In totale sono stati individuati quattro casi di LCV associata a rivaroxaban in PubMed e Google Scholar utilizzando le parole chiave scelte.

Chaaya et al. [17] hanno riportato il caso di un uomo ispanico di 68 anni con una storia clinica significativa per ipertensione, diabete mellito di tipo II, malattia delle arterie coronarie, insufficienza cardiaca congestizia sistolica, gotta e una trombosi venosa profonda recentemente diagnosticata, ricoverato per un episodio di 3 giorni di rash diffuso esteso ad arti, addome e schiena. I medicinali assunti a domicilio dal paziente comprendevano l'aspirina, il losartan, il carvedilolo, la digoxina, lo spironolattone, la furosemide, l'atorvastatina, la glimepiride, la metformina, l'insulina, l'allopurinolo e il rivaroxaban. La terapia con rivaroxaban era stata iniziata 7 giorni prima della comparsa dei sintomi. Gli esami di laboratorio, che comprendevano l'emocromo completo, il pannello metabolico completo, gli studi di coagulazione, l'analisi delle urine e i livelli di digossina, erano nei limiti normali. Ulteriori indagini, inclusi gli anticorpi anti-nucleo, il fattore reumatoide, gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (citoplasmatici e perinucleari), i livelli del complemento (C3, C4), le crioglobuline sieriche, l'antigene di superficie dell'epatite B, gli anticorpi anti-epatite C e i test per l'HIV, davano risultati normali. E' stata effettuata una biopsia cutanea che ha portato alla diagnosi di LCV. La terapia con rivaroxaban è stata interrotta a seguito del ricovero e al paziente è stata prescritto un ciclo di metilprednisolone per via intravenosa con risoluzione del rash entro una settimana. L'allopurinolo, che il paziente stava assumendo da 5 mesi al momento della comparsa dell'evento, e la metformina sono state associate con la vasculite e potrebbero dunque essere responsabili dell'evento. In aggiunta al rivaroxaban, anche l'allopurinolo è stato sospeso prima della dimissione del paziente.

Hasbal et al. [18] hanno riportato il caso di un uomo di 28 anni trattato con diltiazem e metilprednisolone per via orale per una nefropatia IgA che sviluppò una porpora palpabile bilaterale agli arti inferiori 10 giorni dopo l'aggiunta alla terapia di rivaroxaban 20 mg una volta al giorno per una trombosi venosa profonda nella vena poplitea destra. Gli esami di laboratorio, che comprendevano l'emocromo completo, il pannello metabolico, l'analisi delle urine, gli esami di coagulazione, la sierologia infettiva, il check-up reumatologico e il livello di immunoglobuline E, erano tutti nei limiti normali. Il rivaroxaban è stato sostituito dall'enoxaparina sodica sottocutanea ad un dosaggio di 6000 UI due volte al giorno, con scomparsa delle lesioni cutanee entro una settimana. Due settimane dopo, al paziente è stato prescritto nuovamente rivaroxaban ad una dose di 10 mg al giorno con ricomparsa della porpora bilaterale agli arti inferiori entro tre giorni dal nuovo trattamento. Una biopsia cutanea di questa nuova lesione portò ad una diagnosi di LCV. Il rivaroxaban fu sospeso e l'enoxaparina fu somministrata nuovamente, con risoluzione delle lesioni cutanee. Il paziente era in uno stato clinico stazionario per la nefropatia IgA durante i due episodi di vasculite. Il diltiazem è stato associato con la LCV ma il *rechallenge* positivo dell'evento dopo la risomministrazione del rivaroxaban porta a considerare tale medicinale come il principale sospetto della reazione.

Riley D et al. [19] hanno riportato il caso di una donna di 38 anni, con una storia pregressa di linfedema cronico dell'arto inferiore destro dovuto ad un danno termico occorso durante l'infanzia, che sviluppò una eruzione cutanea purpurica diffusa il quarto giorno dopo l'inizio della terapia con rivaroxaban (15 mg due volte al giorno) e metformina (500 mg una volta al giorno), prescritte rispettivamente per una trombosi venosa profonda e per diabete di tipo II. All'esame fisico le lesioni cutanee sembravano sterili e non erano accompagnate da sintomi sistemici di infezione o disfunzione degli organi interni. Il paziente fu dimesso con l'indicazione a sospendere la terapia con rivaroxaban e fu nuovamente ricoverato una settimana dopo, dopo essere giunto in ospedale lamentandosi di perdite cutanee maleodoranti, eritema ed edema, compatibili con una infezione secondaria delle lesioni cutanee esistenti localizzate all'arto inferiore destro. Il paziente non stava assumendo altri medicinali a domicilio, ad eccezione del rivaroxaban e della metformina. L'emocromo, il pannello metabolico completo e l'esame delle urine erano nei limiti normali. La velocità di eritrosedimentazione e la proteina C reattiva (PCR) erano elevate (rispettivamente 60 mm/h e 3,91 mg/dL). I test

per l'HIV, il pannello dell'epatite, gli anticorpi anti-nucleo (ANA), gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), le crioglobuline, lo screening di farmaci nelle urine, e il complemento sierico erano tutti negativi o entro i limiti normali. Le biopsie "punch" effettuate al braccio superiore destro e alla coscia laterale superiore sinistra portarono a una diagnosi di vasculite. Durante il ricovero, le lesioni purpuriche migliorarono e l'edema all'arto inferiore destro e la raccolta purulenta si risolse completamente con una terapia antibiotica empirica e con eparina, in seguito sostituita da warfarin. A seguito della dimissione, la paziente riprese la terapia con metformina senza avere una recidiva delle lesioni cutanee e continuò la terapia con warfarin al posto del rivaroxaban per la trombosi venosa profonda. All'appuntamento di follow-up 12 settimane dopo la dimissione, riferiva compliance con la sua terapia e non mostrava segni o sintomi di recidiva di LCV. La paziente presentava una infezione cutanea, un'altra causa potenziale di LCV, prima che venisse fatta una diagnosi istologica definitiva, ma la tempistica dei sintomi suggerisce che l'infezione fosse una conseguenza della LCV piuttosto che una causa. Inoltre, la paziente stava assumendo metformina, un altro farmaco raramente implicato come causa di LCV, prima dello sviluppo dei sintomi, anche se non mostrò una recidiva di LCV dopo aver ripreso la terapia con metformina al follow-up a lungo termine successivo alla dimissione.

Laura Sainz-Gaspar et al. [20] hanno riportato il caso di una donna di 81 anni che sviluppò molteplici papule purpuriche agli arti inferiori 3 mesi dopo l'inizio della terapia con rivaroxaban per fibrillazione atriale. Il paziente non riportò sintomi extracutanei o l'utilizzo di altri farmaci. L'esame istopatologico di una delle lesioni portò a una diagnosi di LCV. Gli esami di laboratorio includevano emocromo, biochimica con valutazione della funzionalità epatica, analisi delle urine, livelli del complemento (C3, C4), fattore reumatoide, anticorpi antinucleo, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, crioglobuline sieriche e determinazione dell'immunoglobulina, striscio di sangue, sierologia per HIV, HBV, e HCV, che erano tutti normali. Il rivaroxaban fu sostituito con l'enoaparina (4000 UI due volte al dì) in combinazione con un breve ciclo di prednisone per via orale (0.5 mg/kg/24 h). Dopo 7 giorni la porpora era completamente risolta lasciando solo una iperpigmentazione residua. Il trattamento con corticosteroidi fu interrotto, e al follow-up del 8° mese non furono evidenziate recidive di vasculite.

Il caso da noi segnalato

Presentiamo il caso di un uomo che sviluppò LCV mentre era in trattamento con rivaroxaban per profilassi di eventi tromboembolici.

Un uomo caucasico di 78 anni con una storia pregressa di episodi di tromboembolismo polmonare e venoso e differenti co-morbilità, incluse una sindrome post-trombotica, ipertensione, iperplasia prostatica benigna, steatosi epatica ed emangioma, idronefrosi sinistra secondaria a calcoli all'uretere, fu ricoverato per un episodio di 10 giorni di lesioni cutanee purpuriche agli arti inferiori e superiori e al tronco. L'altro riscontro significativo all'esame fisico oltre la porpora era una ulcera cutanea venosa recidivante all'arto inferiore sinistro secondaria ad un evento traumatico e già presente prima della comparsa dell'evento. I medicinali del paziente includevano acebutololo, amiloride cloridrato + idroclorotiazide, amlodipina, dutasteride, tamsulosina, pregabalin e rivaroxaban 20 mg una volta al dì, quest'ultimo prescritto per profilassi tromboembolica. Il rivaroxaban era l'ultimo farmaco aggiunto alla terapia del paziente prima della comparsa dei sintomi, 7 settimane dopo l'inizio del trattamento. L'emocromo, inclusa la conta degli eosinofili, il pannello metabolico, gli esami della coagulazione, l'esame delle urine e del sedimento urinario, erano nei limiti normali, mentre i marker infiammatori, ossia la proteina C-reattiva (PCR) e la velocità di eritrosedimentazione, erano entrambi elevati (rispettivamente 67,6 mg/L e 70 mm/h). Ulteriori test, incluse le crioglobuline sieriche, gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, i livelli del complemento (C3, C4), l'antigene di superficie dell'epatite B, gli anticorpi anti-epatite C, davano risultati normali o negativi. Gli anticorpi IgM contro il virus Epstein-Barr (EBV VCA-IgM), Parvovirus B19 e Cytomegalovirus erano tutti negativi escludendo la presenza di una infezione attiva. Gli anticorpi anti-nucleo mostravano una debole positività ma il pannello degli antigeni nucleari estraibili (U1RNP, SM, SSB, SCL70, J01, SSA, rRNP, PCNA, PM/ScI) ripor-

tava risultati negativi. La biopsia cutanea “punch” delle lesioni purpuriche mostrava un infiltrato infiammatorio perivascolare ed interstiziale composto in predominanza da neutrofili, leucocitoclasti neutrofilo, necrosi fibrinoide della parete di alcuni vasi e stravasamento degli eritrociti, caratteristiche compatibili con un quadro di vasculite leucocitoclastica. L'infiltrato infiammatorio era anche composto da una diffusa componente eosinofila insieme a quella neutrofila, che è frequentemente presente in associazione con la vasculite farmaco-indotta e potrebbe essere suggestiva di una eziologia iatrogena della malattia [21].

Fu anche effettuato un tampone dell'ulcera cutanea, che risultò positivo per batteri contaminanti (*P.mirabilis* e *E.coli*). La terapia con rivaroxaban fu temporaneamente sospesa in vista della biopsia cutanea, con miglioramento delle lesioni purpuriche, e in seguito fu risomministrata con peggioramento della porpora. La terapia fu quindi sospesa definitivamente e il rivaroxaban fu sostituito dall'enoxaparina per via sottocutanea e in seguito dall'acenocumarolo, un medicinale già assunto in passato dal paziente senza nessun problema riferito. Inoltre, il paziente fu trattato con un ciclo di prednisone per via orale, uno steroide topico, e con la terapia antibiotica orale con ciprofloxacina per l'ulcera cutanea infetta, con scomparsa delle lesioni purpuriche entro 4 settimane.

Confronto tra i casi descritti

Confrontando questi 5 casi, il tempo intercorrente tra l'inizio della terapia e la comparsa dell'evento variava da un minimo di 4 giorni ad un massimo di 3 mesi. La risomministrazione della terapia con rivaroxaban a seguito di una prima sospensione del trattamento con ricomparsa o peggioramento della vasculite (*rechallenge* positivo) fu effettuata in 2 dei 5 casi. Applicando l'algoritmo di Naranjo per la valutazione di causalità ai casi pubblicati e a quello da noi riportato, due sono stati classificati come possibili (score: 3) e gli altri tre come probabili (score: 5). Un esempio di valutazione di causalità usando quest'algoritmo applicata al caso da noi riportato è illustrato nella **Tabella 5**.

In 2 dei 5 casi non sono state intraprese ulteriori azioni per la gestione dell'evento a parte la sospensione del rivaroxaban, mentre negli altri 3 casi è stato effettuato anche un trattamento con corticosteroidi sistemici (**Tabella 6**).

Tabella 5 Valutazione del nesso di causalità del caso da noi riportato fatta utilizzando l'algoritmo di Naranjo [16].

	SI	NO	NON NOTO
1. Ci sono dei rapporti precedenti conclusivi su questa reazione? +1 / 0 / 0		0	
2. L'evento avverso è comparso dopo la somministrazione del farmaco sospetto? +2 / -1 / 0	+2		
3. L'evento avverso è migliorato dopo la sospensione del farmaco o la somministrazione di un antagonista specifico? +1 / 0 / 0	+1		
4. L'evento avverso è ricomparso dopo la risomministrazione del farmaco? +2 / -1 / 0	+2		
5. Ci sono cause alternative? -1 / +2 / 0	-1		
6. La reazione è ricomparsa alla somministrazione del placebo? -1 / +1 / 0			0
7. Il medicinale è stato rilevato nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni note per essere tossiche? +1 / 0 / 0		0	
8. La reazione è stata più grave all'aumento della dose o meno grave alla sua diminuzione? +1 / 0 / 0		0	
9. Il paziente ha avuto in passato una reazione simile allo stesso medicinale o ad un medicinale simile? +1 / 0 / 0		0	
10. L'evento avverso è stato confermato da evidenze oggettive? +1 / 0 / 0	+1		

Tabella 6 Alcune caratteristiche importanti dei casi pubblicati e del caso da noi riportato.

Riferimento bibliografico	Tempo tra inizio della terapia e comparsa dell'evento (Giorni)	Rechallenge	Medicinali concomitanti	Azioni intraprese per la reazione	Valutazione di causalità (algoritmo di Naranjo)
Chaaya et al. [14]	7	Non effettuato	Aspirina, losartan, carvedilolo, digoxina, spironolattone, furosemide, atorvastatina, glimepiride, metformina, insulina, allopurinolo	Sospensione del rivaroxaban, trattamento con un ciclo di metilprednisolone per via intravenosa	3, possibile
Hasbal et al. [15]	10	Effettuato, positivo	Diltiazem e metilprednisolone orale	Sospensione del rivaroxaban	5, probabile
Riley D et al. [19]	4	Non effettuato	Metformina	Sospensione del rivaroxaban	3, possibile
Laura SG et al. [24]	90	Non effettuato	Nessuno dichiarato dal paziente	Sospensione del rivaroxaban, trattamento con un breve ciclo di prednisone per via orale	5, probabile
Il nostro caso (ICSR 11)	48	Effettuato, positivo	Acebutololo, amiloride cloridrato + idroclorotiazide, amlodipina, dutasteride, tamsulosina, pregabalin	Sospensione del rivaroxaban, trattamento con un ciclo di prednisone per via orale e steroide topico	5, probabile

I medicinali noti per dare vasculite sono riportati in grassetto. La valutazione di causalità utilizzando l'algoritmo di Naranjo è indicata come un punteggio associato alla corrispondente valutazione qualitativa (<1, dubbio; 1-4, possibile; 5-8, probabile; ≥9, altamente probabile).

Discussione

La diagnosi di vasculite farmaco-indotta è complicata da molti fattori, inclusi le molteplici eziologie della malattia, il tempo variabile intercorrente tra inizio del trattamento e sviluppo dei sintomi e la presentazione clinica non specifica della malattia. Ciononostante, è molto importante, anche se non semplice, giungere ad una diagnosi di vasculite farmaco-indotta poiché il trattamento e le strategie di gestione della vasculite farmaco-indotta sono significativamente differenti da quelle della vasculite dovuta a cause differenti [1].

Abbiamo trovato 11 casi riportati in EV e nella RNF che soddisfacevano i criteri di selezione (illustrati in **Tabella 4**). La durata mediana del trattamento con rivaroxaban prima della sua sospensione era di 15 giorni. Quindi, pur non avendo accesso alle informazioni riguardanti la tempistica della comparsa dei sintomi per i casi di EV, possiamo ipotizzare che nella maggior parte dei casi la vasculite si sviluppò poco tempo dopo l'inizio del trattamento, fatto consistente con la tempistica di comparsa della vasculite, che tipicamente si sviluppa da 7 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento [5]. In tutti i 6 casi dove i medicinali concomitanti erano riportati, c'era almeno un medicinale noto per poter causare vasculite. Quest'ultimi includevano clopidogrel (ICSR 2), enalapril (ICSR 4,8), amlodipina (ICSR 8,11), repaglinide (ICSR 10), idroclorotiazide (ICSR 9 e 11) e fluvastatina (ICSR 9). Ciò riflette il fatto che la vasculite farmaco-indotta può essere causata da molteplici medicinali, complicando potenzialmente la ricerca del farmaco responsabile della reazione.

Per quanto ne sappiamo, ci sono 4 casi pubblicati di LCV indotta da rivaroxaban [14, 15, 19, 24]. Chaaya et al. [17] hanno riportato il caso di un uomo di 68 anni con molteplici co-morbilità che sviluppò LCV 7 giorni dopo l'inizio del trattamento con rivaroxaban per una trombosi venosa profonda recentemente diagnosticata, mentre Hasbal et al. [18] hanno riportato il caso di un uomo di 28 anni con nefropatia IgA che sviluppò porpora 10 giorni dopo l'aggiunta alla terapia di rivaroxaban una volta al giorno per trombosi venosa profonda e con un *rechallenge* positivo dopo la reintroduzione della terapia con rivaroxaban. Un terzo caso di LCV indotta da rivaroxaban è stato pubblicato da Riley D et al. [19], e descrive una paziente che sviluppò LCV il quarto giorno dopo l'inizio della terapia con rivaroxaban e metformina, prescritte rispettivamente per una trombosi venosa profonda e un diabete di tipo II. Recentemente, è stato pubblicato un quarto caso da Laura SG et al. [20] che descrive una donna di 81 anni che sviluppò LCV dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con rivaroxaban. In 2 dei 4 casi pubblicati la metformina, nota per poter dare vasculite, era presente come medicinale concomitan-

te. In particolare, nel caso descritto da Riley D et al. la vasculite comparve dopo l'inizio della terapia con metformina e rivaroxaban. Anche se l'evento non ricidivò dopo la reintroduzione della terapia con metformina, non possiamo escludere che questo farmaco sia una possibile causa alternativa dell'evento. In aggiunta, nel caso descritto da Chaaya et al. [17], il paziente stava assumendo allopurinolo, un altro farmaco noto per poter dare vasculite, da 5 mesi al momento della comparsa dell'evento ed è stato dimesso con l'indicazione a interromperlo.

Nel nostro caso e in quello descritto da Laura Sainz-Gaspar et al. [20], l'intervallo tra inizio del trattamento e manifestazione dei sintomi della vasculite era più lungo rispetto agli altri 3 casi (i sintomi si presentavano rispettivamente 7 settimane e 3 mesi dopo l'inizio del trattamento), ma la durata di questo intervallo è nota per essere variabile e spesso prolungata, rendendo a volte difficile la diagnosi di vasculite farmaco-indotta [5-6]. Come sottolineato dagli autori, il periodo di induzione di 3 mesi riportato da Laura Sainz-Gaspar et al. rende possibile il fatto che l'associazione possa essere dovuta a una coincidenza e che la vasculite fosse idiopatica ed auto-limitante. La stessa considerazione potrebbe valere anche per il nostro caso. Anche se l'amlodipina è stata associata con LCV [22-23], il paziente del caso da noi descritto la stava assumendo da molti anni al momento della comparsa dei sintomi, e ciò farebbe pensare che non fosse il *trigger* della LCV. In aggiunta, l'infezione cutanea è una altra causa nota di LCV, perciò non possiamo escludere che l'infezione della ulcera cutanea venosa del paziente possa rappresentare una possibile causa alternativa della LCV. Ciononostante, la storia terapeutica del paziente, i risultati di laboratorio negativi, i riscontri istologici, il *rechallenge* positivo e la risoluzione del rash dopo la sospensione del trattamento, suggeriscono che questo sia un caso di probabile LCV indotta da rivaroxaban.

Conclusioni

La vasculite è una sospetta reazione avversa emergente al rivaroxaban che non è ancora stata riportata tra le reazioni avverse incluse nel SPC di questo farmaco a febbraio 2018 [24]. Infatti, gli unici disordini vascolari riportati nella sezione 4.8 del SPC sono ipotensione ed ematoma, eventi che erano già stati evidenziati durante i trial di fase III che portarono all'approvazione del farmaco. La vasculite associata al rivaroxaban, se confermata, potrebbe dunque rappresentare un esempio di una reazione avversa rara non identificata durante i trial clinici registrativi ma venuta alla luce solo in seguito, nel periodo post-marketing. Dal momento che l'uso del rivaroxaban come alternativa alla terapia con warfarin diviene sempre più diffuso, con un conseguente incremento nel numero di individui esposti al farmaco, ulteriori casi di questo evento emergente, raro ma grave, verranno verosimilmente pubblicati e riportati alle autorità regolatorie, migliorando le nostre conoscenze su questa reazione problematica. I medici dovrebbero essere consapevoli di questa potenziale reazione avversa al rivaroxaban quando effettuano la diagnosi differenziale di vasculite.

Bibliografia

- [1] Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(12): 71.
- [2] Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, et al. Drug-induced cutaneous vasculitides. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015; 150(2): 203-210.
- [3] Goeser MR, Lianos V, Wetter DA. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol.* 2014; 15(4): 299-306.
- [4] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 1-11.
- [5] Micheletti RG, Victoria PW. Small vessel vasculitis of the skin. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41(1): 21-32.
- [6] Radi M, Martinovi Kaliterna D, Radi J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med.* 2012; 70(1): 12-17.
- [7] James P, Russel, Lawrence E. Gibson. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. *International Journal of Dermatology* 2006; 45: 3-13.
- [8] Hsu CY, Chen WS, Sung SH. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of literature. *Intern Med.* 2012; 51(6): 601-606.
- [9] Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J.* 2008; 38(4): 281-283.
- [10] Potolidis E, Mandros C, Kotsa K, Mitsiou E, et al. Dabigatran Associated Leukocytoclastic Vasculitis. *Case Rep Med.* 2015; 2015: 616109.
- [11] An J, Garje R, Wanat KA, Leone JP. Dabigatran-related leukocytoclastic vasculitis. *BMJ Case Rep.* 2017; published online 4 January 2017.
- [12] Jiménez-Gonzalo FJ, Medina-Pérez M, Marín-Martín J. Acenocoumarol-induced leukocytoclastic vasculitis. *Haematologica.* 1999; 84(5): 462-463.
- [13] De Bats B, Rivard L, Bellemin B, et al. Leukocytoclastic vasculitis after injection of low-molecular-weight heparin (letter). *Presse Med.* 2000; 29(29): 1604.

- [14] Trang T. Vu TT, Gooderham M. Adverse Drug Reactions and Cutaneous Manifestations Associated With Anticoagulation. *J Cutan Med Surg.* 2017; 21(6):5 40-550.
- [15] Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(5): 1056-1065.
- [16] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239-245.
- [17] Chaaya G, Jaller-Char J, Ghaffar E, Castiglioni A. Rivaroxaban-induced leukocytoclastic vasculitis: A challenging rash. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116(6): 577-578.
- [18] Hasbal NB, Ba türk T, Koç Y et al. Leukocytoclastic Vasculitis Associated with a New Anticoagulant: Rivaroxaban. *Turk J Haematol.* 2017; 34(1): 116-117.
- [19] Riley D, Messer AM, Picket M, Jahan-Tigh R. A case of leukocytoclastic vasculitis caused by novel anticoagulant rivaroxaban. *Dermatology Online Journal* 2017; 23 (11): 19.
- [20] Sainz-Gaspar L, Pita da Veiga G, M. Suárez Peñaranda J et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with rivaroxaban. *Int J Dermatol* 2018; 57(5): 622-624.
- [21] Bahrami S, Malone JC, Webb KG, Callen JP. Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol.* 2006; 142(2): 155-161.
- [22] Meissner M, Kaufmann R. Annular leukocytoclastic vasculitis after the administration of an amlodipine generic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(2): 238-239.
- [23] Del Río Fernández MC, Plagaro Cordero ME, de Frutos Arribas JF et al. Leukocytoclastic vasculitis in relation to amlodipine administration. *Rev Clin Esp.* 1995; 195(10): 738-739.
- [24] Xarelto® Summary of Product Characteristics, available at the EMA website (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WCOB01ac058001d124)



LA RICONCILIAZIONE TERAPEUTICA COME STRUMENTO DI PREVENZIONE DELLE ADR NEI PAZIENTI PSICHIATRICI

Therapeutic Reconciliation as Tool of Prevention of ADRs in Psychiatric Patients

Luca Sarno, Carla Carnovale¹, Marta Gentili¹, Emilio Clementi¹, Sonia Radice¹

Progetto di stage svolto presso ¹Servizio di Farmacovigilanza, Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Università di Milano

Keywords

Appropriateness
Therapeutic reconciliation
Pharmacological counseling
Adverse drug reaction
Pharmacovigilance

Abstract

Background In the last years, the concept of appropriateness earned a great relevance in the asset of the healthcare systems. Personalized medicine is a tool with the potential to pursuit appropriateness applying tailored therapy, enabling each patient to receive earlier diagnoses, risk assessments, and optimal treatments. Therapeutic reconciliation is one of the best methods to pursuit appropriateness and personalized medicine.

Aim To show how pharmacological reconciliation can be integrated and used to improve the quality and safety of prescription in psychiatric patients that may incur the risk of having drug-drug interactions, and other situations that need a critic, thoughtful, and rational approach to guarantee the appropriateness in order to avoid adverse drug reactions and to improve the therapy.

Methods Pharmacological reconciliation has been integrated through a project of pharmacological counseling whose activities are linked to the work operations from the Clinical Pharmacology Unit of the ASST FBF Sacco, following the new guideline of Risk Management - year 2017 (Protocol G1.2016.0039962 del 21/12/2016).

Results 22 patients have been examined. The number of patients with at least one interaction was 17 (77.27%), and only 5 had no interactions (22.73%), the average number of interactions for one single patient (with at least one interaction) was 2.35 ± 1.5 (the highest number of interactions has been 6). The total number of interactions were 42: 23 (54.76%) "moderate" and 19 "major" (45.24%).

Conclusion The present project of therapeutic reconciliation has proven capable of highlighting several drug interactions, which may lead to Prescriptions Potentially Inappropriate (PPIs) in a very wide range of patients, both for treatments and for age. It has also demonstrated the ability of facing patient-specific situations that may need revisions of pharmacological therapy.

Introduzione

Negli ultimi anni, il concetto di appropriatezza ha acquisito grande rilevanza nell'assetto del sistema sanitario nazionale. Nel settore farmaceutico, i sistemi devono far fronte a dinamiche come la limitata presenza di risorse economiche, l'incremento dei costi

delle terapie innovative, il rafforzamento dei sistemi di farmacovigilanza e l'aumento del numero dei pazienti in politerapia. In questo scenario, l'appropriatezza farmacologica può aiutare a contenere i costi farmaceutici e migliorare la qualità della vita di ogni singolo paziente. Le pratiche di medicina personalizzata possono essere utili per affrontare tali ostacoli fornendo strumenti per terapie su misura di paziente, rendendo possibili diagnosi precoci, aiutando le valutazioni di *risk assessment* e ottimizzando le terapie in atto. Le pratiche che rientrano nelle medicina personalizzata hanno le potenzialità di migliorare le prestazioni sanitarie (efficacia, efficienza, sicurezza) diminuendo anche i costi [1]. In ambito ospedaliero-sanitario, la riconciliazione terapeutica è il metodo migliore per assicurare una appropriatezza terapeutica a pazienti complessi per terapia e/o per patologia.

Appropriatezza clinica

Possiamo definire l'appropriatezza clinica come la condizione per la quale i benefici superano i rischi, quindi come una sorta di efficacia individuale legata alla singola complessità del paziente [2]. L'assenza di appropriatezza può portare a *medical error* (ME), definito come il fallimento del processo terapeutico, in grado di ledere il paziente [3]. L'uso dei farmaci rappresenta il più comune intervento sanitario, quindi è cruciale conoscere i punti critici della gestione dei farmaci per prevenire possibili ME. I ME si verificano maggiormente durante le fasi di prescrizione e somministrazione dei farmaci. Relativamente alla prescrizione, è possibile trovare diverse criticità le quali possono portare ad *adverse drug events* (ADE) e, se esiste una correlazione causale fra assunzione del farmaco e ADE, ad *adverse drug reaction* (ADR). Le ADR sono effetti negativi che si verificano dopo la somministrazione di un farmaco, le quali possono anche essere dovute ad errori durante la prescrizione e la somministrazione, l'overdose, il misuse, l'abuso, e l'esposizione professionale. I ME che portano all'insorgenza di ADR nella fase di prescrizione possono essere causati da diversi fattori: le scarse informazioni su gruppi specifici di pazienti (anziani, bambini, donne in gravidanza) dovute all'assenza di specifici trial clinici, la politerapia in pazienti cronici e il massiccio incremento del consumo di integratori alimentari e dispositivi medici complementari ai farmaci che possono portare ad interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche. Pertanto, può diventare complesso per un medico fare una prescrizione che segua i criteri di appropriatezza clinica. Tutte le prescrizioni dove si possono essere verificati ME sono definite come prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) [3]. Nel 2010 in Canada, più di 180.000 pazienti hanno avuto un ricovero ospedaliero ulteriore non pianificato dovuto a PPI entro 30 giorni dalla dimissione, con un costo stimato di \$ 1,8 miliardi [4].

Riconciliazione terapeutica

I principali aspetti della riconciliazione terapeutica sono l'analisi e l'identificazione di: interazioni farmaco-patologie, farmaco-dieta, farmaco-farmaco, farmaco-dispositivi medici complementari, posologie inappropriate, durata inappropriata delle terapie e prescrizioni duplicate [5]. Questo approccio è molto importante per raggiungere la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti nei pazienti più complessi.

La riconciliazione terapeutica può essere suddivisa in due fasi:

- *Ricognizione-Comparazione: è un processo sistematico che raccoglie le informazioni complete sulla terapia del paziente per poterle analizzare*
- *Riconciliazione-Comunicazione: è un processo di rivalutazione della terapia che avviene dopo l'analisi delle informazioni precedentemente effettuata, il quale termina con la stesura di un nuovo schema terapeutico che verrà comunicato al paziente.*

Dato il notevole impatto dei ME, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera e consiglia la riconciliazione terapeutica delle prescrizioni farmacologiche come una delle migliori strategie per prevenirli [6]. In Paesi come il Canada, l'Australia e gli Stati Uniti questo approccio è utilizzato ed è una caratteristica obbligatoria per l'accreditamento delle strutture sanitarie. Per esempio, dal 2005 in Canada le *Required Organizational Practices*, le pratiche *evidence-based* sviluppate con il contributo di esperti sanitari per limitare il rischio nei servizi sanitari, contengono indicazioni per la riconciliazione terapeutica e, nel periodo 2010-2012, il processo di riconciliazione terapeutica è aumentato dal 61% all'82% grazie a un programma nazionale di sorveglianza ed

educazione del personale sanitario. Recentemente, in Italia, il Ministero della Salute (Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione terapeutica delle terapie farmacologiche) ha adottato la riconciliazione terapeutica come caratteristica di accreditamento che Regioni, Province Autonome e strutture sanitarie devono obbligatoriamente garantire [7]. Sono stati definiti i concetti di ricognizione, riconciliazione e comunicazione, sono state definite: le informazioni su come redigere i documenti per la riconciliazione, quali informazioni devono essere presenti, i quali devono essere processate e comunicate e le attività di monitoraggio. Il Ministero ha lasciato alle regioni il compito di definire i dettagli delle caratteristiche del sistema di riconciliazione [8].

Pazienti psichiatrici

Fra il 2011 e il 2030 il costo dovuto ai disturbi psichiatrici, in termini di non produttività lavorativa, è stimato essere di 16 trilioni di dollari, più delle malattie oncologiche, cardiovascolari, respiratorie e del diabete. I costi diretti e indiretti dei disturbi psichiatrici, secondo le statistiche dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OECD), potrebbero superare il 4% del prodotto interno lordo. I disturbi psichiatrici possono anche aumentare i costi dei trattamenti per altre patologie; per esempio le terapie contro il diabete diventano più costose in pazienti che soffrono di depressione, e individui con disturbi psichiatrici hanno maggiori probabilità di sviluppare disturbi cardiovascolari e oncologici [9].

I pazienti con disturbi psichiatrici sono suscettibili a PPI, essendo questi, spesso, disturbi cronici. Inoltre, l'età dei pazienti ha un range molto ampio (tali disturbi colpiscono sia pazienti molto giovani che pazienti anziani) e si possono quindi sviluppare patologie concomitanti che aumentano il rischio di interazioni farmacologiche dovute a regimi di politerapia cronica. In questo scenario, l'appropriatezza prescrittiva nei pazienti psichiatrici diventa un requisito fondamentale.

Scopo del progetto

Lo scopo di questo progetto è stato quello di evidenziare come gli strumenti di riconciliazione terapeutica possano incrementare la qualità e la sicurezza delle prescrizioni farmacologiche nei pazienti psichiatrici. Le peculiarità dei pazienti psichiatrici rendono questi ultimi suscettibili al rischio di incorrere in inapproprietezze terapeutiche, ed è dunque necessario procedere con un approccio razionale e sistematico durante la prescrizione della terapia. Il progetto di riconciliazione terapeutica attraverso il *counselling* farmacologico è stato integrato con le attività del Servizio di Farmacovigilanza dell'Unità di Farmacologia Clinica dell'ASST-FBF- Sacco, seguendo le nuove linee guida di *Risk Management* del 2017 (Protocollo G1.2016.0039962 del 21/12/2016). Le attività sono state condotte su pazienti psichiatrici con caratteristiche molto diverse: pazienti giovani e anziani, pazienti con disturbi cronici concomitanti, pazienti con politerapie farmacologiche e pazienti in allattamento e in gravidanza.

L'attuazione del progetto si è sviluppata su due fasi:

- 1- sviluppo di un sistema di *counselling* capace di prevenire PPI che possano portare ad ADR;
- 2- analisi dei dati per comprendere quali PPI si verificano più frequentemente in ambito psichiatrico.

Metodi

Fasi della Riconciliazione Farmacologica

Il principale strumento di riconciliazione è la "Scheda di *Counselling* Farmacologico", un modulo richiedibile dai medici della struttura che necessitano di un consulto da parte del Servizio di Farmacovigilanza; i medici devono compilare la scheda con le informazioni riguardanti il paziente (dati anagrafici, anamnesi, terapia farmacologica in atto). I motivi che portano alla richiesta di *counselling* possono essere: necessità di introdurre un nuovo farmaco in un contesto politerapico, valutazione di pazienti appartenenti a una popolazione fragile (bambini, anziani, patologie croniche), conciliazione della terapia con condizioni specifiche e particolari del paziente (gravidanza, allattamento, diete).

Effettuata la compilazione della scheda da parte del medico, essa viene inviata al

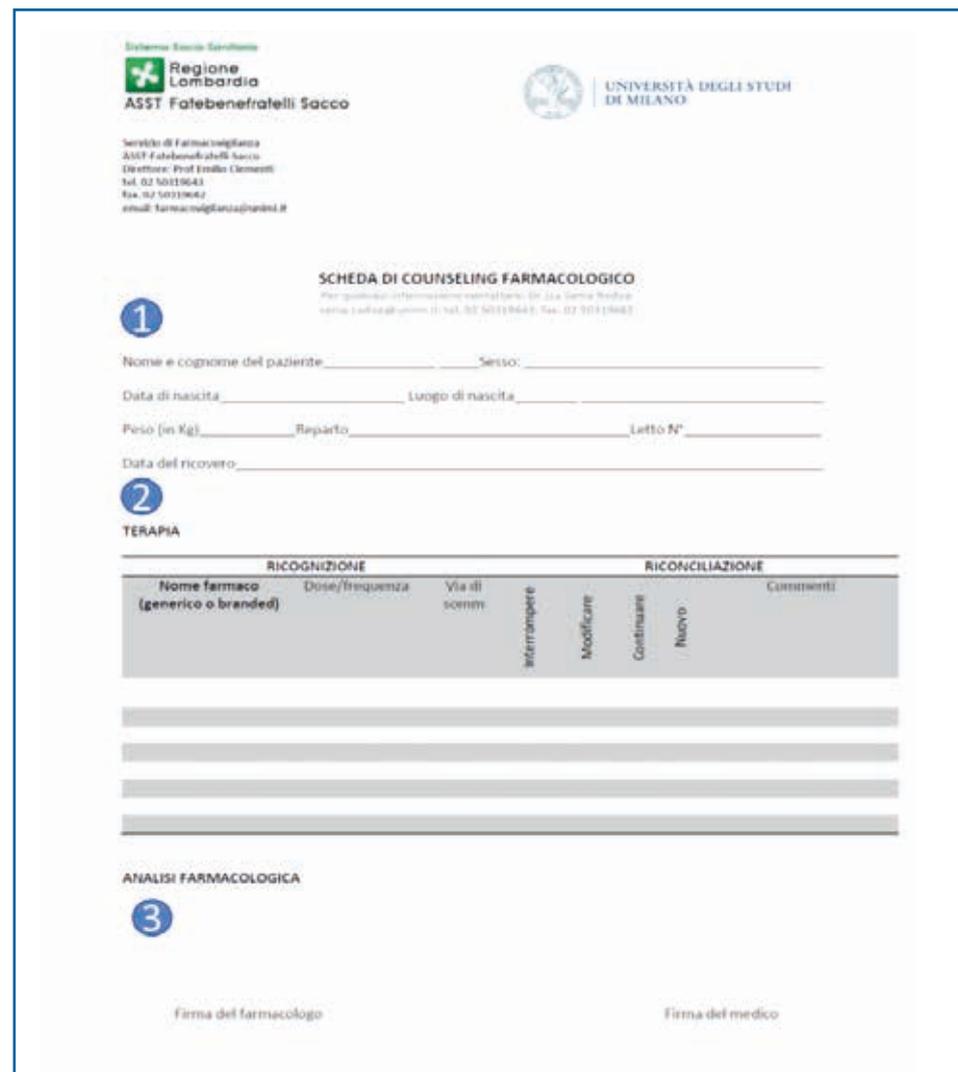
nostro servizio di farmacovigilanza. A questo punto le informazioni relative al paziente vengono valutate utilizzando il supporto della letteratura scientifica, i criteri di appropriatezza (Beers, START-STOPP) e database per l'identificazione di possibili interazioni farmacologiche. Dopo l'analisi, tutte le informazioni specifiche sull'appropriatezza e sulle possibili interazioni farmacologiche vengono riassunte e allegate alla scheda per poi essere rimandate al medico, completando la fase di ricognizione-comparazione. Inizia quindi la fase di riconciliazione-comunicazione: il medico potrà utilizzare le nuove informazioni sull'appropriatezza per valutare le sue prescrizioni e decidere se sospendere, cambiare, sostituire o mantenere le attuali prescrizioni farmacologiche, rimandando poi tale informazione al nostro servizio tramite e-mail. Con la lettera di dimissione, la Scheda di *Counselling* Farmacologico viene affidata al paziente perché la consegni al suo medico di medicina generale.

Fonti e Strumenti

Scheda di Counselling Farmacologico

La **Figura 1** mostra la scheda di *counselling* farmacologico. Nella sezione 1 si inseriscono le informazioni anagrafiche del paziente: nome, sesso, età, data di nascita, luogo di nascita, peso, reparto, data del ricovero e anamnesi. Nella sezione 2 si riportano le informazioni sulla terapia farmacologica: nome del farmaco, posologia, via di somministrazione, azione intrapresa sul farmaco (sospeso, cambiato, sostituito, mantenuto) e i commenti. Nella sezione 3 viene lasciato lo spazio per allegare le informazioni relative alle analisi eseguite dal servizio di farmacovigilanza per il medico richiedente.

Figura 1
Scheda di *Counselling*
Farmacologico.



Sistema Sanitario
Regione Lombardia
ASST Fatebenefratelli Sacco

Servizio di Farmacovigilanza
 ASST Fatebenefratelli Sacco
 Direttore: Prof. Emilio Clementi
 Tel. 02 50119643
 Fax. 02 50119642
 email: farmacovigilanza@asstf.it


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

SCHEDA DI COUNSELING FARMACOLOGICO

Per qualsiasi informazione contattate il Servizio di Farmacovigilanza ASST Fatebenefratelli Sacco
 via Fatebenefratelli 15, tel. 02 50119643, fax. 02 50119642

1

Nome e cognome del paziente _____ Sesso: _____

Data di nascita _____ Luogo di nascita _____

Peso (in Kg) _____ Reparto _____ Letto N° _____

Data del ricovero _____

2

TERAPIA

Nome farmaco (generico o branded)	RICOGNIZIONE			RICONCILIAZIONE			
	Dose/frequenza	Via di somm.		Interrumpere	Modificare	Continuare	Commenti

ANALISI FARMACOLOGICA

3

Firma del farmacologo _____ Firma del medico _____

Criteri di Beers

Sono criteri sviluppati in USA nel 1991 (aggiornati nel 1997, 2003, 2012 e 2015) che descrivono i farmaci/le classi di farmaci che potenzialmente inappropriati negli over 65. Si tratta quindi di un supporto agli operatori sanitari per la corretta prescrizione dei medicinali negli over 65, che si concentra sulla de-prescrizione e conseguentemente sulla possibilità di evitare al paziente anziano possibili reazioni avverse e disagi causati da interazioni tra farmaci.

Criteri STOPP/START

I criteri STOPP (*Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions*) e START (*Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment*) sono stati generati nel 2008 per i pazienti over 65. I criteri STOPP sono 80: identificano farmaci da sospendere nell'anziano perché sbagliati per posologia o durata della terapia o ingiustificati perché mancanti di indicazione clinica. I criteri START sono 34: identificano farmaci con potenziale beneficio per il trattamento o la prevenzione di una malattia. Tuttavia, non esiste una traduzione approvata in italiano di tali criteri.

Database di interazioni farmacologiche

Micromedex® e Clinical Pharmacology® sono stati utilizzati come strumenti per la valutazione di possibili interazioni farmaco-farmaco, farmaco-patologia, farmaco-dispositivi medici complementari, farmaco-dieta, mentre la letteratura di PubMed per le interazioni sospette non registrate nei database. Micromedex® e Clinical Pharmacology® classificano la gravità delle interazioni secondo la seguente scala, in ordine crescente di gravità: “minore - moderata - maggiore - severa/controindicato”. Per le nostre attività abbiamo considerato le interazioni con una gravità compresa fra “moderata” e “controindicato/severa” o quelle identificate come clinicamente rilevanti indipendentemente dal criterio di gravità.

Risultati

I dati raccolti sono relativi a pazienti psichiatrici in cura nell'anno 2017 presso le psichiatrie dell'ASST-FBF-Sacco. Il numero totale dei pazienti per i quali è stato richiesto il *counselling* farmacologico è stato di 22 e la maggior parte apparteneva al genere femminile (73,7% femmine, 26,3% maschi). L'età media \pm DS dei pazienti era di 54,14 anni \pm 19,42, il paziente più giovane aveva 17 anni e quello più anziano 81 (1 paziente under 18, 5 pazienti over 65). Sono state registrate dalle terapie dei pazienti in studio 84 differenti specialità medicinali (82 farmaci, 2 integratori), con una media di 5,9 \pm 3,2 (numero massimo di specialità per singolo paziente 14, numero minimo 1). Il numero di pazienti con almeno un'interazione è stato pari a 17 (77,3%) e solo 5 non presentavano interazioni (22,7%), il numero medio di interazioni per singolo paziente (fra quelli con almeno un'interazione) è stato di 2,35 \pm 1,5 (il paziente con il più alto numero di interazioni ne presenta 6). Il numero totale di interazioni rilevate dal sistema di *counselling* farmacologico era di 42, di cui 23 “moderate” (54,7%) e 19 “maggiori” (45,3%).

I farmaci utilizzati per disturbi psichiatrici coinvolti in interazioni farmacologiche sono stati la quetiapina (7 interazioni), la paroxetina (4 interazioni), l'olanzapina (4 interazioni), l'aloperidolo (4 interazioni) e l'amisulpride (4 interazioni). Tutti questi farmaci hanno interagito sia con farmaci per disturbi psichiatrici sia con quelli utilizzati per patologie concomitanti. La **Tabella 1** mostra i farmaci per disturbi psichiatrici coinvolti nelle interazioni e il numero di interazioni, con gravità compresa fra “moderata” e “maggior”.

I 5 pazienti over 65 (22,7% del totale dei pazienti) hanno mostrato 28 (82,3%) prescrizioni appropriate, in base ai criteri di Beers/START-STOPP, su un totale di 34 prescrizioni. Le prescrizioni riguardanti i farmaci per disturbi psichiatrici erano 11 e di queste 9 sono risultate appropriate (81,8%). Le 2 prescrizioni risultate quindi inappropriate riguardavano interazioni farmacologiche “moderate”. Nella **Tabella 3** sono riportati i farmaci per disturbi psichiatrici che sono risultati inappropriati secondo i criteri di Beers.

Tabella 1 Farmaci per disturbi psichiatrici coinvolti in interazioni farmacologiche.

Farmaci	N° di interazioni
Quetiapina	7
Amisulpride	4
Aloperidolo	4
Olanzapina	4
Paroxetina	4
Diazepam	3
Carbamazepina	2
Lorazepam	2
Mirtazapina	2
Pregabalin	2
Sertralina	2
Tapentadolo	2
Acido valproico	2
Aripirazolo	1
Risperidone	1

La **Tabella 2** mostra gli effetti più rilevanti delle interazioni maggiori e moderate rilevate durante le attività di *counselling* farmacologico.

Tabella 2 Effetti rilevanti delle interazioni farmacologiche.

Farmaci	Gravità	Effetto	
Acido Acetilsalicilico - Paroxetina	MAGGIORE	Aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta	
Acido Acetilsalicilico - Olmesartan medoxomil/ Idroclorotiazide	MAGGIORE		
Acido Acetilsalicilico - Velafaxina	MAGGIORE		
Aloperidolo - Carbamazepina	MODERATA		
Aloperidolo - Olanzapina	MODERATA		
Aloperidolo - Paroxetina	MAGGIORE		
Aloperidolo - Nitroglicerina	MODERATA		
Amisulpride - Amiloride/Idroclorotiazide	MODERATA		
Amisulpride - Atenololo	MODERATA		
Amlodipina - Simvastatina	MAGGIORE		
Apixaban - Verapamil	MAGGIORE		
Aripirazolo - Quetiapina	MAGGIORE		
Bupropione - Metformina	MODERATA		
Amisulpride - Paroxetina	MAGGIORE		Incremento del rischio di ipotensione ortostatica e sincope
Amisulpride - Nitroglicerina	MODERATA		
Amisulpride - Amiloride/Idroclorotiazide	MODERATA		
Amisulpride - Atenololo	MODERATA		
Amisulpride - Paroxetina	MAGGIORE		
Amisulpride - Nitroglicerina	MODERATA		
Amisulpride - Amiloride/Idroclorotiazide	MODERATA		
Amisulpride - Atenololo	MODERATA		
Ramipril - Aloperidolo	MODERATA		
Diazepam - Verapamil	MODERATA	Incremento delle concentrazioni plasmatiche di benzodiazepine	
Lorazepam - Quetiapina	MODERATA		
Lorazepam - Acido valproico	MODERATA		
Acido acetilsalicilico - Paroxetina	MAGGIORE	Incremento del rischio di sanguinamento	
Warfarin - Vortioxetina	MAGGIORE		
Warfarin - Aloe (Integratore)	MODERATA		
Amisulpride - Paroxetina	MAGGIORE	Incremento del rischio di sindrome serotoninergica	
Paroxetina - Mirtazapina	MODERATA		

Tabella 3 Prescrizioni inappropriate secondi i criteri di Beers.

Farmaco	Indicazioni dei Criteri di Beers
DIAZEPAM	Gli anziani hanno aumentata sensibilità alle benzodiazepine e diminuito metabolismo degli agenti a lunga durata d'azione. In generale, tutte le benzodiazepine aumentano il rischio di decadimento cognitivo, delirio, cadute, fratture e incidenti con veicoli a motore negli anziani.
LORAZEPAM	

Discussione

I risultati ottenuti dalle attività di questo progetto hanno evidenziato un rischio frequente di PPI riconducibili alle interazioni farmacologiche, dimostrando quindi la necessità di strumenti per garantire l'appropriatezza come il *counselling* farmacologico/riconciliazione terapeutica. Questi dati sono in accordo con la letteratura che mostra inoltre come le interazioni farmacologiche e l'inadeguatezza prescrittiva possano influenzare la qualità di vita di una vasta percentuale di pazienti (dal 17,2% al 94,0%) e come l'identificazione di molte inappropriatezze terapeutiche può ridurre il potenziale rischio di danni [10]. Sempre analizzando i dati dalla letteratura, il prolungamento dell'intervallo QT, e le aritmie e torsioni di punta (TdP) sono considerati *outcome* negativi di molti agenti antipsicotici e antidepressivi frequentemente usati nella pratica psichiatrica; infatti, nei nostri pazienti il rischio più comune rilevato, dovuto ad interazioni farmacologiche, è proprio il prolungamento dell'intervallo QT [11]. Concentrandoci sui 5 pazienti anziani all'interno dell'attività clinica descritta (22,7% del totale dei pazienti), il numero di prescrizioni inappropriate di farmaci per disturbi psichiatrici è stato di 2 (riguardanti diazepam e lorazepam, che rappresentano il 18% di tutti i farmaci prescritti per disturbi psichiatrici negli anziani, entrambi appartenenti alla classe delle benzodiazepine). Generalmente, la somministrazione di benzodiazepine negli anziani non è considerata una scelta appropriata, ma negli ultimi anni le prescrizioni di tali farmaci in questa tipologia di pazienti sono aumentate [12].

La compliance alle linee guida per le prescrizioni mediche che sono abitualmente utilizzate dai medici nella pratica clinica per diverse patologie, inclusi i disturbi depressivi, non è sufficiente a garantire un uso appropriato dei farmaci. Infatti, in uno studio britannico che ha messo a confronto differenti linee guida, è emerso che applicando tali linee guida si potevano verificare molte interazioni farmaco-farmaco e farmaco-patologia, dimostrando le limitazioni di questi strumenti quando non si considerano le complessità che costituiscono la situazione specifica di un paziente [13]. Pertanto, i progetti di *counselling* come il nostro possono essere utili per sottolineare le discrepanze fra le linee guida utilizzate dai medici, permettendo di evitare pericolose interazioni farmacologiche e fornire informazioni per correggere le linee guida.

Una interessante interazione rilevata dall'attività di *counselling* riguarda un integratore. Una paziente in terapia con vortioxetina e warfarin, con la concomitante assunzione di un integratore a base di aloe vera, ha mostrato sanguinamenti. Le informazioni derivate dalla ricerca in letteratura, durante le nostre attività di *counselling*, hanno evidenziato una possibile interazione warfarin-integratore all'aloe (gravità moderata) e una warfarin-vortioxetina (gravità maggiore). I prodotti a base di aloe possono incrementare la tossicità di warfarin, a livello farmacocinetico, con l'inibizione del CYP3A4 e del CYP2D4, i principali enzimi deputati al metabolismo dell'anticoagulante. I prodotti a base di aloe possono inoltre causare dissenteria, la quale può aumentare la concentrazione di warfarin e quindi la sua tossicità. La vortioxetina, come tutti gli inibitori del *reuptake* della serotonina, interagisce con i meccanismi di aggregazione piastrinica, incrementando quindi il rischio di sanguinamento. Queste prescrizioni concomitanti possono spiegare l'evento di sanguinamento del paziente. Non sempre medici e pazienti considerano l'assunzione di integratori alimentari come elemento di possibili interazioni farmacologiche. Inoltre, uno studio ha mostrato come spesso il loro utilizzo non venga rilevato dal medico curante [14]. Attività di *counselling* come la nostra riescono a porre maggior attenzione a questi elementi, sottolineandone l'importanza per l'appropriatezza delle prescrizioni [15].

Un altro interessante caso legato alla nostra attività di *counselling* è quello di una

paziente in allattamento e in trattamento con olanzapina, acido valproico e litio. La paziente non voleva interrompere l'allattamento, malgrado l'eccessiva sonnolenza nel bambino. È infatti noto che tali farmaci, essendo in grado di superare la placenta, sono capaci anche di penetrare i dotti galattofori, arrivando nel latte materno e provocando ADR nell'infante. Pertanto, la somministrazione durante l'allattamento è sconsigliata. Se la loro somministrazione fosse essenziale, sarebbe consigliabile un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio per l'eventuale comparsa di tossicità farmacologica e un adeguamento dei tempi rispetto alla somministrazione dei farmaci. Infatti, in letteratura, uno studio ha dimostrato come l'allattamento al seno 8 ore dopo l'assunzione di olanzapina riduce significativamente la presenza di quest'ultimo nel latte materno [16, 17]. Questo caso è quindi un ulteriore esempio che dimostra come le attività di *counselling* farmacologico possano essere uno strumento utile per la sicurezza dei bambini le cui madri sono in trattamento farmacologico cronico.

Conclusioni

In ambito sanitario, dove si osserva un continuo incremento di pazienti in politerapia farmacologica, diventa fondamentale l'uso di strumenti e metodologie adeguate a valutare e seguire l'appropriatezza prescrittiva, specialmente in quelle aree come la psichiatria, dove il medico può dover prendere decisioni su pazienti di età e condizioni di salute diverse con disturbi e relative terapie concomitanti a quelle psichiatriche.

Il nostro progetto di attività di *counselling* ha rilevato diverse interazioni farmacologiche, potenzialmente in grado di causare PPI in una gamma variabile di pazienti, sia per trattamenti che per età. L'attività di *counselling* mostra anche la capacità di rispondere a situazioni specifiche del paziente che potrebbero richiedere revisioni della terapia farmacologica e fornisce ai medici una serie di informazioni utili per prendere decisioni migliori sulle terapie, aumentando così l'appropriatezza.

Per il futuro sarà necessario aumentare gli sforzi e gli investimenti per rendere queste pratiche abituali nello scenario sanitario. Lo studio delle interazioni farmacologiche, uno degli obiettivi della farmacovigilanza, è ormai una pratica consolidata che si sta evolvendo ma che manca ancora di strumenti adeguati, dedicati ad altre popolazioni fragili, come ad esempio i bambini che sono solitamente esclusi dai trial clinici per ragioni etiche. Un settore importante per l'evoluzione degli strumenti di appropriatezza è la farmacogenetica, che rappresenta un campo di studio che può portare una vera innovazione permettendo di minimizzare le problematiche legate alle risposte individuali ai farmaci. Il potenziale delle informazioni ottenibili dalla farmacogenetica è elevato, ma dal punto di vista tecnologico è necessario implementare strumenti informatici più semplici a disposizione del personale sanitario, che consentano sia l'accesso più completo alle informazioni sia la comoda e sempre più diffusa registrazione di dati [18]. Queste prospettive rappresentano quindi le sfide che il mondo economico, politico e scientifico dovranno affrontare per perseguire il concetto di appropriatezza in ambito sanitario.

Bibliografia

- [1] Vogenberg FR, Barash CI, Pursell M. Personalized Medicine. *MBA P T*. 2010; 35(10): 560-562, 565-567, 576.
- [2] Lavis JN, Anderson GM. Appropriateness in health care delivery: definitions, measurement and policy implications. *CMAJ*. 1996; 154(3): 321-328.
- [3] Velo GP, Minuz P. Medication errors: prescribing faults and prescription errors. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(6): 624-628.
- [4] Medication Reconciliation in Canada: Raising The Bar. ©2012 Accreditation Canada, the Canadian Institute for Health Information, the Canadian Patient Safety Institute, the Institute for Safe Medication Practices Canada Progress to date and the course ahead.
- [5] Jane H, Barnsteiner JH. Patient Safety and Quality. Editor: Ronda G Hughes, PhD, MHS, RN. Medication Reconciliation (chapter 38) Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Apr
- [6] WHO-Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. Patient Safety Solutions volume 1, solution 6, May 2007.
- [7] Raccomandazione n. 17 - Riconciliazione della terapia farmacologica. Ministero della Salute - D.G. Programmazione sanitaria
- [8] Conferenza stato-regioni del 19.02.2015: Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano in materia di adempimenti relativi all'accreditamento delle strutture sanitarie. (SALUTE) Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131.
- [9] Mental illness. The age of unreason. *The Economist* Jul 11th, 2015.
- [10] Lehnbohm EC, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JI. Ann. Impact of Medication Reconciliation and Review on Clinical Outcomes. *Pharmacother*. 2014; 48(10): 1298-312.

- [11] Khan Q, Ismail M, Haider I, Khan F. Prevalence of QT interval prolonging drug–drug interactions (QT-DDIs) in psychiatry wards of tertiary care hospitals in Pakistan: a multicenter cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2017; 39(6): 1256-1264.
- [12] Maust DT, Blow FC, Wiechers IR, Kales HC, Marcus SC. National Trends in Antidepressant, Benzodiazepine, and Other Sedative-Hypnotic Treatment of Older Adults in Psychiatric and Primary Care. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(4): e363-e371.
- [13] Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015; 350: h949.
- [14] Gardiner P, Sadikova E, Filippelli AC, White LF, Jack BW. Medical Reconciliation of Dietary Supplements; Don't Ask, Don't Tell. *Patient Educ Couns*. 2015; 98(4): 512-517.
- [15] Chiba T, Sato Y, Nakanishi T, Yokotani K, et al. Inappropriate Usage of Dietary Supplements in Patients by Miscommunication with Physicians in Japan. *Nutrients*. 2014; 6(12): 5392-5404.
- [16] Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, et al. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 103(3): 477-484.
- [17] Aydin B, Nayir T, Sahin S, Yildiz A. Olanzapine and quetiapine use during breastfeeding: excretion into breast milk and safe breastfeeding strategy. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35(2): 206-208.
- [18] Delaney SK, Hultner ML, Jacob HJ, Ledbetter DH, et al. Toward clinical genomics in everyday medicine: perspectives and recommendations. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16(5): 521-532.



FARMACOVIGILANZA DI GENERE: UN'ANALISI DELLE SEGNALAZIONI SPONTANEE NELLA PROVINCIA DELLA SPEZIA

Gender pharmacovigilance: an analysis of spontaneous reports in the province of La Spezia

Laura Cargioli, Alessandro Sarteschi¹

Progetto di stage svolto presso ¹Servizio di Farmacovigilanza e Centro Documentazione sul farmaco ASL 5 Spezzino, S. C. Farmaceutica Territoriale Ospedale S. Bartolomeo, Sarzana

Keywords

Pharmacovigilance
ADR
Gender
Female
Sex-gender differences

Abstract

Background This pharmacovigilance project was addressed to female patients who receive pharmaceutical assistance, direct and affiliated by the Local Health Unit (LHU) 5 Spezzino. The term “gender medicine” is often used: men and women are different from a biological point of view and consequently there are differences in the response to medicines as well as different approach and compliance to therapies.

Methods The reports of adverse drug reactions (ADRs) received by the Pharmacovigilance Service and Documentation Center on the Drug of LHU 5 Spezzino in the decade 2008-2017 were collected and analysed, creating an Excel table containing data about age, sex, ATC classification, active principles, therapeutic indications, and reporters. These data were analysed focusing on gender. The administrative databases of the LHU 5 were used to obtain a wealth of drug consumption. These data, once analysed and systematized anonymously, were stratified by gender, age groups and conditions, in order to obtain a picture of consumption referring to women, that can be associated with ADRs, to raise reflections and improvement ideas to share with health professionals.

Results A total of 738 ADRs were identified, among them 384 (52%) involved women and 273 (37%) men. In line with national data, also in the ASL5 Spezzino the majority of individuals subjected to adverse drug reactions were female subjects.

Conclusions The potentiality of data from reports of ADRs, received at the LHU 5 La Spezia, has been demonstrated in detecting gender differences also in the field of pharmacovigilance. Women are not only the largest consumers of drugs but also the most prone to ADRs.

Introduzione

Attualmente si parla sempre più di “medicina di genere”, indicando con il termine genere (*gender*) la rappresentazione, la definizione e l’incentivazione di quei comportamenti che danno vita allo status uomo/donna. Uomini e donne sono diversi sotto il profilo biologico, e vi sono conseguentemente differenze che riguardano l’approccio e la compliance alle terapie. Si parla in particolare di “farmacologia di genere” per

Corrispondenza: Laura Cargioli. E-mail: lauracargioli@gmail.com

indicare quella branca della farmacologia che sottolinea e definisce le differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere, tenendo conto anche delle differenze derivanti dalla complessità della vita riproduttiva della donna (gravidanza, allattamento, ecc.) nonché, nella donna fertile, del ciclo mensile. Le differenze di genere devono essere esaminate in funzione dell'età, iniziano in utero, possono variare nel tempo e non si limitano ai farmaci ma si estendono a molti xenobiotici, come inquinanti ambientali, metalli pesanti, fumo di tabacco e a molte altre sostanze di abuso, rimedi botanici, supplementi alimentari, ecc. Quindi la diversità della risposta ad agenti esterni può avere importanti conseguenze sulle interazioni farmaco-farmaco, farmaco-cibo, farmaco-rimedi botanici.

Differenze farmacodinamiche e farmacocinetiche fra i due sessi

Le differenze circa il comportamento dei farmaci in funzione del genere si possono dividere in due grandi categorie: farmacocinetiche e farmacodinamiche. Alla base delle differenze farmacocinetiche vi sono la diversa dimensione corporea, il diverso assorbimento, il differente metabolismo di fase 1 e 2 e la diversa eliminazione. Nonostante ciò, la correzione del regime terapeutico rispetto alla funzione renale e al peso corporeo non è una pratica comune [1]. Per quanto riguarda i parametri farmacocinetici, ad esempio, l'assorbimento e la biodisponibilità, il pH gastrico e la motilità gastro-intestinale, risultano ridotti nelle donne rispetto agli uomini e sono influenzati dagli ormoni, pertanto variano durante il ciclo mestruale e la gravidanza [2]. Inoltre è stata osservata nelle donne una riduzione di 0,5 unità di pH che aumenta l'assorbimento di medicinali basici (benzodiazepine, antidepressivi) e modifica la velocità della dissoluzione delle forme farmaceutiche che hanno una dissoluzione pH-dipendente [3], mentre la diminuita motilità intestinale potrebbe richiedere un prolungamento dell'intervallo tra cibo e farmaco.

Il metabolismo è sessualmente dimorfico sia per quanto riguarda gli enzimi di fase 1 sia per quelli di fase 2 e dipende dal singolo enzima coinvolto. Ad esempio, l'enzima CYP3A4, che metabolizza circa il 50-60% dei farmaci, è presente maggiormente nelle donne, essendo l'espressione tessuto-specifica [4] e l'induzione da xenobiotici (rifampicina, fenobarbital, corticosteroidi, estrogeni, testosterone, cibi, rimedi botanici, contaminanti ambientali) genere-specifica [5]. In linea generale, molti substrati di CYP3A4 hanno una maggiore clearance di circa il 15-30% nelle donne anche dopo correzione per il peso corporeo, il che implica la possibilità di interazioni genere-specifiche.

Infine, sono possibili interazioni per gli stessi substrati con la P-glicoproteina, un trasportatore che facilita l'efflusso dei farmaci dalle cellule, e quindi regola la disposizione e la concentrazione intracellulare genere-dipendente dei medicinali, perché l'espressione epatica della P-glicoproteina è minore nelle donne [6]. Quindi, queste ultime accumulano più farmaco a livello epatico, dove può essere metabolizzato più rapidamente. Le differenze nel metabolismo possono dipendere dall'etnia del soggetto, dall'uso di associazioni estroprogestiniche, dalle condizioni del paziente. L'uso massiccio da parte delle donne di estrogeni e progestinici rende indispensabile conoscere le interazioni fra questi e gli altri medicinali, interazioni che possono aumentare e o diminuire l'attività degli ormoni oppure possono diminuire o aumentare l'attività del farmaco associato. In conclusione, la biodisponibilità del farmaco può dipendere dal genere, oltre che essere funzione del singolo farmaco, dell'età, della via di somministrazione utilizzata e della politerapia.

Le donne hanno un volume di distribuzione minore per quanto riguarda i farmaci idrofili mentre il contrario si realizza con i farmaci lipofili e questo appare importante e rilevante per i farmaci a basso indice terapeutico.

Le differenze di genere coinvolgono anche l'escrezione renale. La velocità di filtrazione glomerulare e il flusso sanguigno renale sono più bassi nella giovane donna che non nell'uomo giovane, decadono con l'età in maniera maggiore nell'uomo che non nella donna e all'età di 70 anni essi sono uguali nei due sessi [7]. Ciò suggerisce che l'eventuale correzione della dose e/o del regime terapeutico deve essere fatta attraverso algoritmi che considerano la clearance della creatinina, l'età, il sesso, la creatinina sierica. Inoltre, i parametri farmacocinetici risentono delle variazioni ormonali che

caratterizzano la vita della donna, ivi comprese quelle dovute all'utilizzo di estrogeni e progestinici a fini terapeutici e/o anticoncezionali.

Le conoscenze delle differenze farmacodinamiche sono più scarse, ma è noto che donne e uomini possono presentare target farmacologici differenti [1]. Le differenze farmacodinamiche sono difficili da individuare e risultano in parte mediate dagli ormoni sessuali, in parte dai geni e in parte dall'ambiente. I recettori intracellulari e di membrana degli ormoni sessuali sono presenti in molti tessuti, ossa, vasi, cervello, fegato, ecc. e partecipano alla regolazione di molte funzioni come il sistema redox cellulare e il destino cellulare [8, 9], il dolore, la memoria, l'apprendimento, interagendo, per esempio, con i recettori degli oppioidi, della glicina, del GABA, del glutammato [10, 11]. È evidente che le modificazioni ormono-dipendenti hanno un'alta probabilità di essere età-dipendenti e ciclo-specifiche, essendo condizionate anche dalla gravidanza e dal puerperio.

Consumo di farmaci ed eventi avversi nelle donne

Dall'analisi dei dati di consumo, le donne risultano maggiori utilizzatrici di farmaci rispetto agli uomini, in particolare nella fascia di età compresa tra i 15 e i 54 anni. I consumi sono maggiori del 20%-30%, accompagnati anche da un più alto utilizzo di integratori alimentari e rimedi botanici (circa il 40% in più) [12]. Numerose sono le motivazioni che portano le donne a consumare più farmaci: le donne si ammalano di più, nonostante la loro più lunga aspettativa di vita (*paradosso donna*), presentano una maggiore prevalenza di sintomatologie dolorose (emicrania, dolori muscolo-scheletrici) e sono più numerose nella popolazione anziana. Da ricordare anche che gli uomini spesso guadagnano anni di vita in salute mentre le donne acquisiscono anni di vita in disabilità. Inoltre gli eventi fisiologici della vita della donna (mestruazioni, gravidanza, menopausa) sono stati e sono eccessivamente medicalizzati. Come detto, le donne hanno attualmente un'attesa di vita più lunga rispetto a quella degli uomini, sono maggiormente esposte alla possibilità di assumere farmaci nel corso della vita e di conseguenza alla possibilità di veder insorgere reazioni avverse da farmaco (ADR) al momento della loro assunzione; in alcuni casi si tratta anche di eventi avversi non evidenziati nel corso degli studi clinici pre-marketing. Questo è principalmente dovuto al fatto che nell'ambito della sperimentazione clinica di sviluppo dei farmaci (ossia prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco) molti eventi avversi non vengono evidenziati a causa delle condizioni di base che caratterizzano una sperimentazione (numero limitato dei pazienti, durata nel tempo prestabilita della sperimentazione, pazienti selezionati). A ciò va aggiunto che la percentuale di donne arruolate durante gli studi clinici, se confrontata con quella degli uomini, rimane bassa (si parla infatti di "inappropriatezza rappresentativa" o "sottorappresentazione" delle donne [13]) e che l'analisi dei dati non tiene conto delle differenze tra maschi e femmine. Le donne sono generalmente incluse (ove lo siano) nella fase III dell'arruolamento della sperimentazione, ma non nella fase I e nella fase II della sperimentazione (fasi importanti per stabilire il dosaggio, gli effetti collaterali e la sicurezza nell'uso di farmaci). La mancanza di studi specifici sulle donne, soprattutto nelle fasi precoci della ricerca, non consente di misurare la reale efficacia dei farmaci su di loro, ma potrebbe avere anche limitato l'identificazione di farmaci specifici per il sesso femminile. Un'adeguata partecipazione delle donne alla sperimentazione consentirebbe di capire se nelle terapie vi siano differenze significative ascrivibili al genere anche per poter tener conto della diversa incidenza o decorso della patologia. L'inferiorità numerica nella partecipazione delle donne ai trial clinici, che determina un *bias* di genere, è dovuta a diverse ragioni [14, 15]:

- a) *cecità di genere (gender blindness)*, ossia un pregiudizio di esclusione basato sull'assunto che, al di fuori della sfera sessuale, l'uomo e la donna siano molto simili;
- b) *fattori socio-culturali*: alcuni studi sociologici mettono in rilievo le difficoltà e la resistenza delle donne ad entrare negli studi clinici, generata probabilmente da difficoltà connesse al loro ruolo nella società (mancanza di tempo dovuta al ruolo di cura familiare o nel caso di donne lavoratrici per il duplice impegno lavorativo e domestico) o a causa di basso reddito;

- c) *fattori ambientali esterni*: vi sono anche fattori legati allo stile di vita, che può dar luogo all'esposizione a sostanze che influenzano la risposta clinica alla sperimentazione farmacologica o l'esposizione di sostanze che possono interagire con i farmaci sperimentali;
- d) *fattori di tipo economico*: le case farmaceutiche preferiscono non investire sulla sperimentazione femminile in quanto la ricerca di genere sarebbe più complessa e più costosa a causa delle importanti e continue variazioni dei parametri fisiologici della donna, dovuti anche alle fluttuazioni ormonali, la cui complessità ciclica mal si adatterebbe ai modelli standard tradizionali degli studi sperimentali [16];
- e) *fattori di tipo biologico*: le donne sono state sempre considerate soggetti "difficili" per la sperimentazione a causa della diversità biologica e fisiologica, ma soprattutto enzimatica e ormonale, dovute alle variazioni in età fertile e non fertile (ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa) e all'assunzione possibile di anticoncezionali a scopo contraccettivo o terapeutico (estrogeni e progestinici modificano il metabolismo delle donne; gli estrogeni influenzano anche il funzionamento dei geni). Tale variabilità non consente di ottenere dati apprezzabili dai trial misti per sesso e diminuisce la potenza statistica della sperimentazione.
- f) *fattori di tipo etico*: la possibile gravidanza in età fertile [17] è una delle ragioni che porta le case farmaceutiche ad escludere le donne dalle sperimentazioni; essa è connessa alla possibilità che la sperimentazione di un nuovo farmaco possa danneggiare il feto e/o il nascituro in caso di gravidanza per l'eventuale insorgenza di effetti teratogeni non noti [8].

Le patologie più frequenti nelle donne

Alcune patologie si manifestano con frequenza e modalità diverse nella popolazione femminile e in quella maschile, e alcune malattie considerate tipicamente maschili a causa della struttura corporea o delle abitudini comportamentali sul piano individuale e sociale tendono oggi ad essere diffuse anche nel sesso femminile. Uomini e donne, inoltre, non rispondono ugualmente alle cure. Un farmaco che funziona per un genere può invece avere effetti indesiderati anche gravi per l'altro. Questo è dovuto a una diversa distribuzione di massa magra, un metabolismo diverso e un assetto ormonale completamente opposto. Tra le patologie più frequenti nelle donne si evidenzia un aumento delle patologie cardiache; infatti, ad esempio, le donne appaiono più vulnerabili rispetto alla sindrome del QT lungo e alle *torsade de pointes* iatrogene, poiché la ripolarizzazione cardiaca dopo la pubertà è più lunga nelle donne rispetto agli uomini [1]; inoltre le donne appaiono più suscettibili anche rispetto all'osteoporosi e alle fratture da farmaci. Nel tempo, nelle donne sono state evidenziate anche:

- 1) un aumento di patologie psichiche (sindromi ansiose e depressive, disordini alimentari, sindromi psicotiche);
- 2) la tendenza all'incremento dell'obesità a causa di scarsa attività fisica e vita sedentaria con aumento di rischi di malattie cardiovascolari e diabete;
- 3) un aumento dell'abuso di alcool;
- 4) un incremento di malattie neurodegenerative. Invece molti eventi avversi generati dall'uso di un farmaco possono essere evidenziati soltanto dopo la loro immissione in commercio, nella cosiddetta "fase postmarketing" e per questa ragione risulta quindi interessante andare ad osservare se quantità, tipologia e andamento dell'insorgenza di tali eventi possano in qualche modo essere influenzati, per i dati disponibili, dal genere dei pazienti coinvolti.

Obiettivo del progetto

Alla luce di queste premesse, si è voluto indagare le differenze nel genere femminile e valutare la possibilità di procedere verso una "individualizzazione" della terapia per garantire una buona efficacia e una maggiore sicurezza dei farmaci. Considerando i database amministrativi dell'ASL5 Spezzino è stato possibile ottenere un patrimonio di dati di consumo di medicinali in modo da poter avere nel concreto un quadro dei consumi riferiti alle donne che possano essere correlati con le ADR, per trarne riflessioni e spunti di miglioramento da condividere poi con gli operatori sanitari.

Metodi

Nell'analisi sono state attentamente raccolte e analizzate tutte le schede di segnalazione di ADR pervenute presso il Servizio di Farmacovigilanza e Centro Documentazione sul farmaco dell'ASL 5 Spezzino, S. C. Farmaceutica Territoriale Ospedale S. Bartolomeo, Sarzana. La ASL5 Spezzino, grazie ai propri database amministrativi, possiede un patrimonio di dati di consumo dei medicinali che, una volta analizzati e sistemizzati in forma anonima, possono essere stratificati per genere in modo da poter avere nel concreto un quadro dei consumi riferiti alle donne.

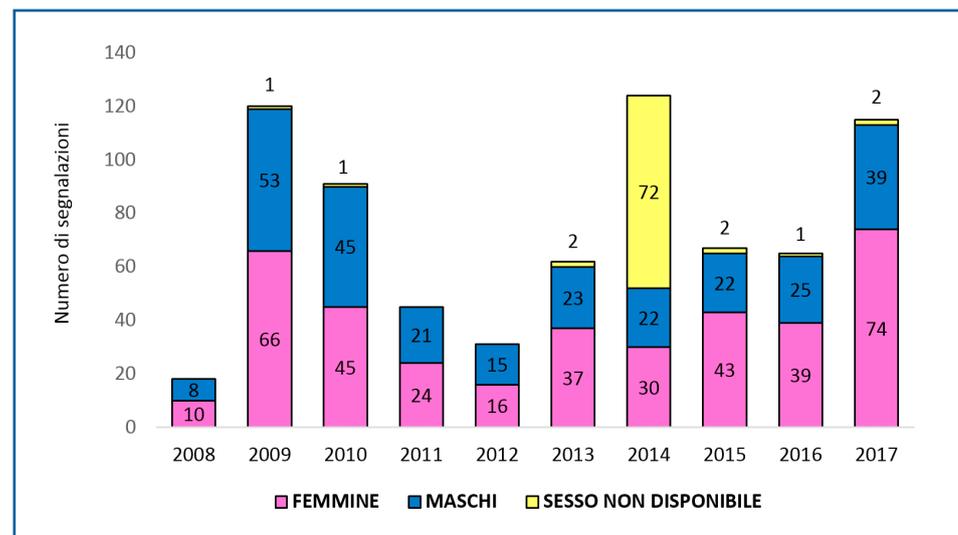
È stato considerato il periodo temporale compreso tra l'1 gennaio 2008 e il 31 dicembre 2017 (complessivamente 10 anni). Tutti i dati ritenuti significativi ai fini dell'analisi sono stati raccolti in tabelle Excel, anno per anno, e ordinati in relazione agli aspetti da focalizzare (sesso dei pazienti coinvolti negli eventi avversi, età dei pazienti, classificazione ATC, gravità delle segnalazioni, principi attivi, indicazioni terapeutiche, segnalatori).

Per tutte le segnalazioni effettuate sono state inoltre riportate le conseguenze dell'evento avverso (es. ospedalizzazione, pericolo di vita, decesso, nessuna conseguenza) e tutti i prodotti farmaceutici segnalati sono stati analizzati e raggruppati per principio attivo, omettendone il nome commerciale. Tali aspetti sono stati evidenziati mediante la realizzazione di grafici.

Risultati

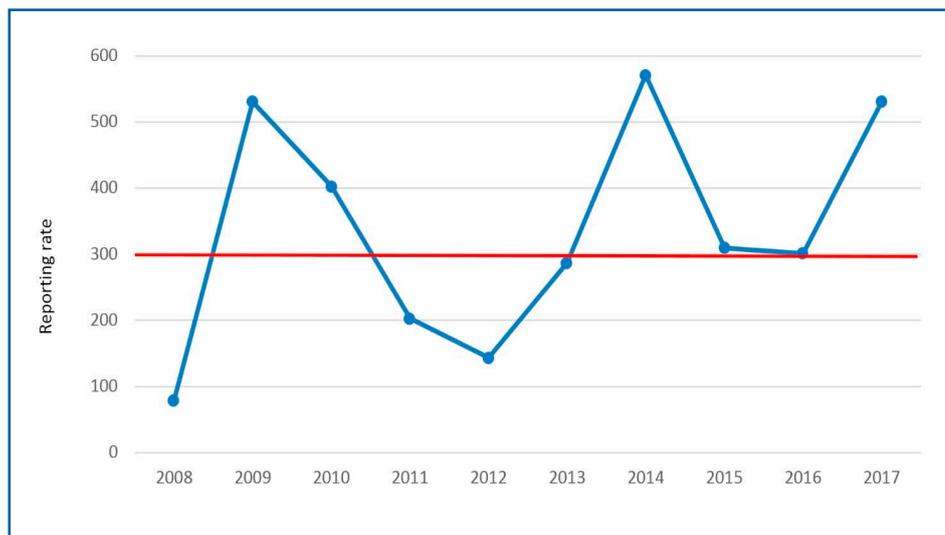
Nell'arco del decennio 2008-2017 sono state considerate nello specifico le schede di segnalazione di eventi avversi da farmaco sopraggiunte presso l'ASL 5 Spezzino, anno per anno, e sono state identificate in totale 738 segnalazioni. Nel corso degli anni, nella ASL5 Spezzino, è cresciuta la sensibilità verso la segnalazione di ADR (**Figura 1**), anche grazie alla realizzazione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva (2009-2010-2014) e campagne di sensibilizzazione rivolte ad operatori sanitari e cittadini.

Figura 1 Andamento e distribuzione delle ADR per anno e per sesso nell'ASL 5 Spezzino nel decennio 2008-2017.



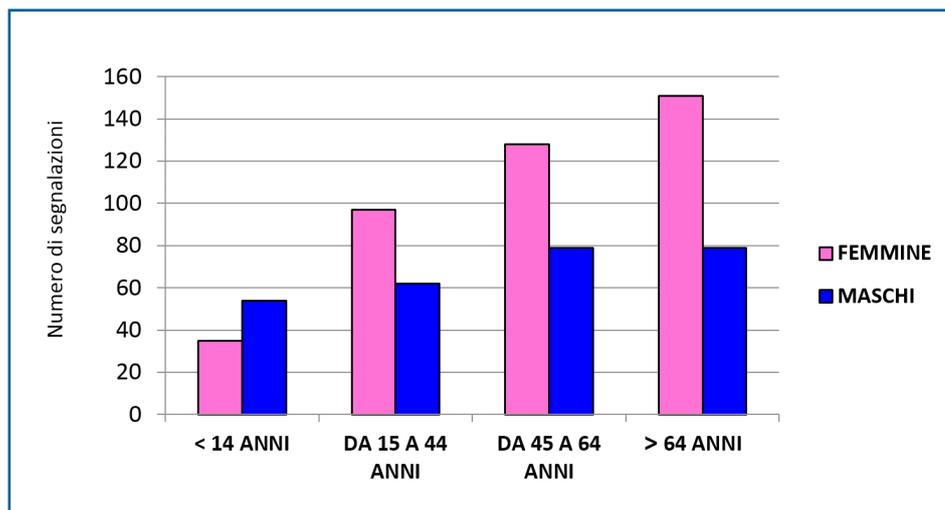
L'andamento del tasso di segnalazione anno per anno è molto diversificato. Il tasso di segnalazione per milione di abitanti (**Figura 2**) è aumentato complessivamente nel tempo, passando in particolare da 79 nel 2008 a 530 nel 2017; ciò ha permesso il raggiungimento e talora il superamento del Gold Standard di segnalazione richiesto dall'OMS, pari a 300 segnalazioni/milione di abitanti e indica il grado di efficienza per un sistema di farmacovigilanza atto a generare tempestivamente segnali di allarme. Come detto, il dato è comunque fortemente influenzato dallo svolgimento di progetti di farmacovigilanza attiva negli anni 2009, 2010 e 2014 nel corso dei quali si può notare un tasso di segnalazione molto alto. Va però segnalato che nel 2014 la qualità dei dati risultava scarsa, in quanto in 72 schede di segnalazione non è stato indicato il sesso dei pazienti da parte dei segnalatori.

Figura 2 Andamento del tasso di segnalazione annuale per milione di abitanti nell'ASL 5 Spezzino nel decennio 2008-2017.



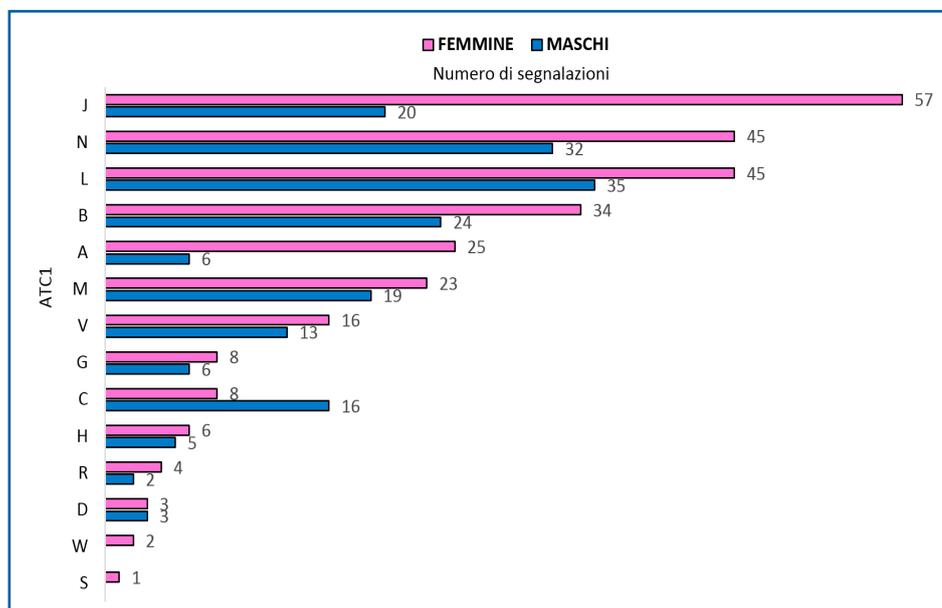
Per quanto riguarda il sesso degli individui oggetto di ADR nella ASL5 Spezzino, la maggioranza è costituita da soggetti di sesso femminile: tra le segnalazioni di reazioni avverse identificate nel decennio 2008-2017, 384 (52%) hanno riguardato pazienti di sesso femminile, 273 (37%) di sesso maschile, mentre per le restanti schede (81, 11%) il sesso non era disponibile. La fascia di età coinvolta nel maggior numero di segnalazioni è rappresentata dai 45 ad oltre 85 anni: tali soggetti appartenenti a tale fascia di età sono i maggiori utilizzatori di farmaci, oltre ad essere in taluni casi pazienti in politerapia quindi maggiormente esposti al pericolo di reazione avversa. Anche in questo caso, tra questi individui il maggior numero di segnalazioni di eventi avversi riguarda la popolazione femminile, ad eccezione della fascia d'età pediatrica dove sembra essere più rappresentata la popolazione maschile (**Figura 3**).

Figura 3 Andamento delle reazioni avverse per fascia d'età nel decennio 2008-2017.



Tra i gruppi terapeutici dei farmaci sospettati di aver causato le ADR negli anni 2008-2017 (**Figura 4**), al primo posto per quanto riguarda la popolazione femminile vi erano i farmaci antimicrobici per uso sistemico (ATC J, 20,6%), seguiti dai farmaci del sistema nervoso centrale e quelli antineoplastici e immunomodulatori (ATC N, ATC L 16,2%). Anche per quanto riguarda la popolazione maschile, il gruppo terapeutico più rappresentato era quello degli antimicrobici (ATC J, 11,0%), a seguire i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC L, 19,2%) e quelli del sistema nervoso centrale (ATC N, 17,6%).

Figura 4 Distribuzione dei gruppi terapeutici (ATC) coinvolti in ADR per sesso nel decennio 2008-2017.



In particolare, nell'ambito della categoria ATC J01, i principi attivi maggiormente riportati nelle ADR in soggetti di sesso femminile sono stati l'associazione amoxicillina-acido clavulanico (7,6%) e il ceftriaxone (5,9%). Nell'ambito della categoria ATC B01, il principio attivo prevalente è stato il dabigatran (5,5%), mentre per la categoria ATC L04 l'etanercept (4,2%).

I principi attivi maggiormente segnalati nei soggetti di sesso maschile invece appartenevano alla classificazione ATC B01 e sono stati il dabigatran (6%), il clopidogrel (4,7%) e l'etanercept (L04 4,7%). Questi dati rispecchiano i dati nazionali rilevati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, dove ad esempio il dabigatran sembra essere maggiormente segnalato nella popolazione femminile (50,1%) rispetto a quella maschile (49,9%); allo stesso modo nell'ASL 5 Spezzino le reazioni avverse a dabigatran che coinvolgono pazienti femminili sono risultate essere in percentuale maggiore rispetto a quelle di sesso maschile (59,1% vs 40,9%). Considerando anche il principio attivo etanercept, le reazioni avverse inserite in Rete Nazionale coinvolgono più donne (64,9%) che uomini (35,1%), in linea con il dato dell'ASL 5 Spezzino che vede il 58,8% di segnalazioni riguardanti femmine e il 41,2% di segnalazioni riguardanti maschi. La **Tabella 1** riporta i primi 8 principi attivi in percentuale per numero di segnalazioni stratificate per sesso.

La maggior parte delle segnalazioni nel corso dei dieci anni presi in esame riguardava ADR classificate come non gravi (75%), il 12% come gravi mentre nel 13% non è stata indicata la gravità. Le ADR gravi includono quelle fatali, quelle che hanno provocato o prolungato l'ospedalizzazione, quelle che hanno provocato disabilità gravi o permanenti e segnalazioni comunque valutate clinicamente gravi dal segnalatore.

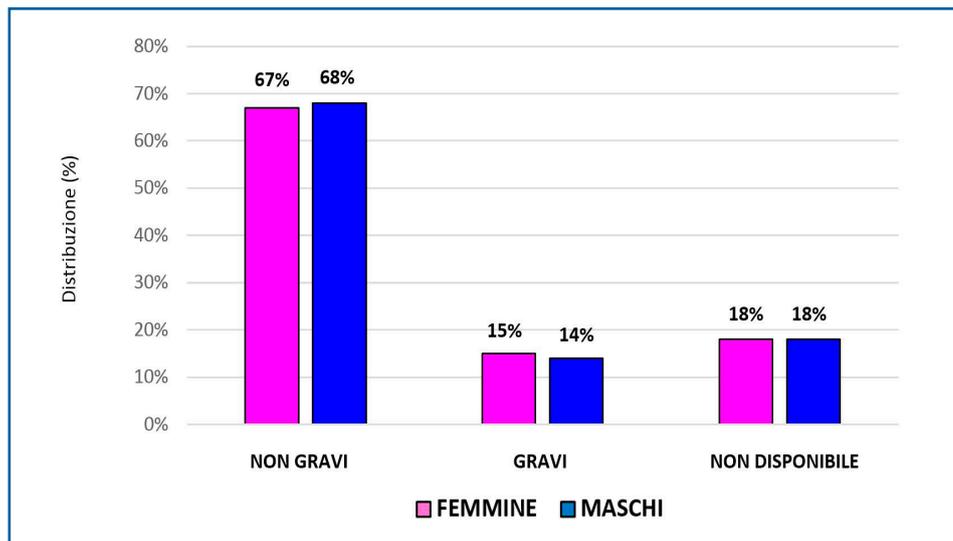
Tabella 1 Principi attivi nei soggetti di sesso femminile e maschile nel decennio 2008-2017.

Principi attivi riportati nelle ADR dal 2008 al 2017			
Donne		Uomini	
AMOXICILLINA+ACIDO CLAVULANICO	7,6%	DABIGATRAN	6,0%
CEFTRIAZONE	5,9%	CLOPIDOGREL	4,7%
DABIGATRAN	5,5%	ETANERCEPT	4,7%
ETANERCEPT	4,2%	CIPROFLOXACINA	4,0%
CLOPIDOGREL	3,4%	AMOXICILLINA+ACIDO CLAVULANICO	3,4%
LEVOFLOXACINA	3,0%	RIVASTIGMINA	2,7%
ADALIMUMAB	2,5%	LENALIDOMIDE	2,7%
ALTRO	67,9%	ALTRO	71,8%

Nel corso del decennio 2008-2017 il numero di segnalazioni di reazioni avverse non gravi di pazienti femminili è risultato 182, mentre quelle per il sesso maschile 139, allo stesso modo anche per le reazioni gravi la popolazione femminile aveva un numero di ADR pari a 42 rispetto a 28 segnalazioni gravi di pazienti di sesso maschile (**Figura 5**).

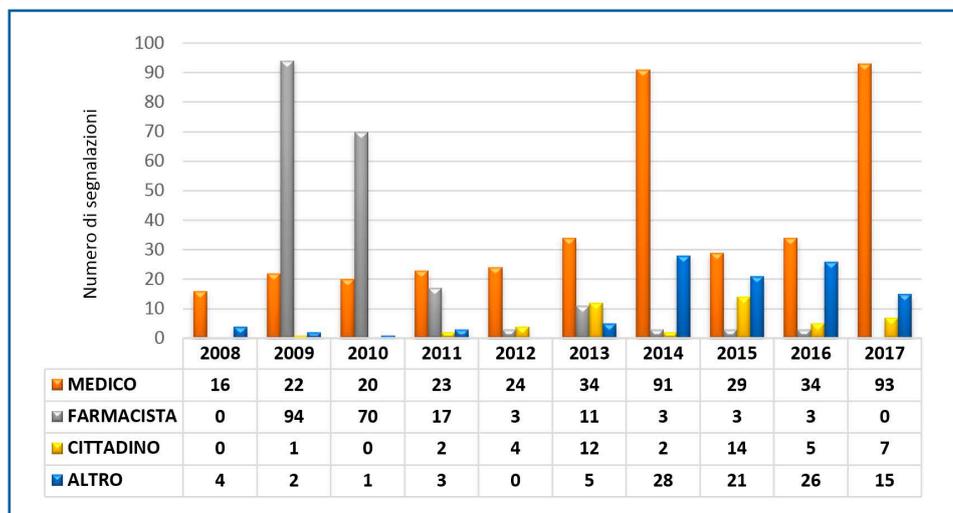
Per quanto riguarda la gravità delle reazioni avverse, 22 reazioni avverse in pazienti di sesso femminile hanno portato alla ospedalizzazione o prolungamento; 9 hanno messo in pericolo di vita; 5 hanno portato ad una condizione clinicamente rilevante e 3 a decesso. Una situazione analoga si osserva per il sesso maschile dove 18 segnalazioni hanno portato ad ospedalizzazione o prolungamento; 3 hanno portato ad una condizione clinicamente rilevante, 3 a decesso e 3 ad invalidità permanente.

Figura 5 Numero delle ADR gravi e non gravi in maschi e femmine nel decennio 2008-2017.



Un'ulteriore analisi dei dati presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza confrontati con quelli dell'ASL 5 Spezzino ha permesso di evidenziare come sia a livello nazionale che locale i maggiori segnalatori risultino i medici. Quasi tutte le segnalazioni sono state fatte da medici (52%) per la maggior parte ospedalieri, mentre rimane basso il numero di segnalazioni che arrivano da farmacisti aperti al pubblico rispetto ai farmacisti ospedalieri e dai cittadini (**Figura 6**). Il ruolo del farmacista nella segnalazione è poco rappresentativo, in particolare nel 2017 non è pervenuta alcuna

Figura 6 Andamento dei segnalatori di reazioni avverse nell'ASL 5 Spezzino nel decennio 2008-2017.



segnalazione da parte di farmacisti, nonostante il farmacista delle farmacie aperte al pubblico è sul territorio il primo operatore sanitario a cui si rivolgono i cittadini/pazienti, potendo stimolare la segnalazione di ADR anche da prodotti da banco, SOP e farmaci di fascia C.

Discussione

Da questa analisi, frutto dall'elaborazione dei dati della segnalazione spontanea raccolti dal 2008 al 2017 nell'ASL 5 Spezzino, è possibile ipotizzare che le reazioni avverse da farmaci abbiano una preferenza di genere; infatti le donne sono risultate essere più esposte a reazioni avverse da farmaco rispetto agli uomini, dati in linea con i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. È anche emersa una maggiore numerosità delle segnalazioni di ADR nei soggetti di sesso femminile in tutte le fasce d'età, ad eccezione della fascia di età inferiore ai 14 anni.

Nell'arco del decennio 2008-2017 il sistema della segnalazione delle sospette ADR nell'ASL 5 Spezzino ha subito numerosi e importanti cambiamenti grazie anche allo svolgimento di progetti di farmacovigilanza attiva che hanno contribuito a sviluppare una maggiore consapevolezza e sensibilità da parte degli operatori sanitari e dei cittadini verso la farmacovigilanza. Vi è ancora un ampio margine di miglioramento per diffondere la cultura della segnalazione avversa da farmaco. È fondamentale la sensibilizzazione continua dei medici e di tutti gli operatori sanitari alla farmacovigilanza e alla segnalazione spontanea vista non come atto burocratico, ma come parte integrante della pratica clinica quotidiana. Un maggior coinvolgimento dei segnalatori rappresenta un obiettivo importante per allargare la provenienza delle segnalazioni di reazioni avverse e avere un quadro maggiormente definito della situazione sia ospedaliera che territoriale. Una buona qualità e un numero adeguato di segnalazioni consentono di generare precoci segnali d'allarme che, una volta confermati, possono contribuire a definire con maggiore accuratezza il profilo rischio beneficio dei farmaci nelle reali condizioni d'impiego. Elemento essenziale del sistema di farmacovigilanza è che essa non deve essere percepita come un obbligo né dai pazienti/cittadini né dagli operatori sanitari, ma come un utile strumento per migliorare le conoscenze sulla sicurezza nell'utilizzo dei medicinali.

Bibliografia

- [1] Farmacologia di genere, Seed Torino, 2010.
- [2] Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 143-157.
- [3] Donovan MD. Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *J Women Health* 2005; 14: 30-37.
- [4] Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 499-523.
- [5] Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 215-228.
- [6] Bebawy M, Chetty M. Gender differences in p-glycoprotein expression and function: effects on drug disposition and outcome. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 322-328.
- [7] Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, et al. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003; 107: 1891-1895.
- [8] Malorni W, Campesi I, Straface E, et al. Redox features of the cell: a gender perspective. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1779-1801.
- [9] Maselli A, Matarrese P, Straface E, et al. Cell sex: a new look at cell fate studies. *FASEB J* 2009; 23: 978-984.
- [10] Li W, Jin X, Covey DF, et al. Neuroactive steroids and human recombinant rho1 GABAC receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 236.
- [11] Jiang P, Kong Y, Zhang XB, et al. Glycine receptor in rat hippocampal and spinal cord neurons as a molecular target for rapid actions of 17-beta-estradiol. *Mol Pain* 2009; 5: 2.
- [12] Anthony M, Lee KY, Bertram CT, et al. Gender and age differences in medications dispensed from a national chain drugstore. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17: 735-743.
- [13] Franconi F, Canu S, Campesi I, Gruppo di lavoro "Approccio di genere alla salute". Approccio di genere nella ricerca, nelle sperimentazioni e nei trattamenti farmacologici, cit.
- [14] Wrigt DT, Chew NJ. Women as Subjects in Clinical Research, in "Applied Clinical Trials" 1996; 5 (9): 44-54.
- [15] Shuster E, For her Own Good: Protecting (and Neglecting) Women in Research, in "Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics" 1996, 5: 346-361.
- [16] Britton A, McKee M, Black N, et al. Threats to applicability of randomized trials: exclusions and selective participation. *J Health Serv Res Policy* 1999; 4: 112-121.
- [17] Halbreich U, Carson SW. Drug Studies in Women of Childbearing Age: Ethical and Methodological Considerations. *J Clin Pharmacol* 1989; 9: 328-333.