

# 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 11 • Numero 1 • Marzo 2019**

## **RASSEGNA**

**Eventi avversi muscolo-scheletrici associati alla terapia  
con statine**

## **ARTICOLI ORIGINALI**

**Assenza di interazioni tra vaccini antinfluenzali e farmaci  
usati per il trattamento di patologie croniche: analisi  
case-by-case provenienti dalle banche dati VAERS e Vigibase**

**Analisi delle ADR da anticoagulanti orali in una divisione  
di medicina generale: modalità di presentazione,  
prevenibilità e necessità del monitoraggio clinico**

## **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**

## **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA**



# 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 11 • Numero 1 • Marzo 2019**

## Sommario

- ▶ **RASSEGNA**  
**Eventi avversi muscolo-scheletrici associati alla terapia con statine**  
Federica Bonaiti, Manuela Casula **5**
- ▶ **ARTICOLI ORIGINALI**  
**Assenza di interazioni tra vaccini antinfluenzali e farmaci usati per il trattamento di patologie croniche: analisi case-by-case provenienti dalle banche dati VAERS e VigiBase**  
Carla Carnovale, Emanuel Raschi, Giulia Mosinia, Luca Leonardi, Ugo Moretti, Fabrizio De Ponti, Marta Gentili, Marco Pozzi, Emilio Clementi, Elisabetta Poluzzi, Sonia Radice **15**  
**Analisi delle ADR da anticoagulanti orali in una divisione di medicina generale: modalità di presentazione, prevenibilità e necessità del monitoraggio clinico**  
Giuditta Violetta Vighi, Giulia Spada, Silvia Pagani, Marco Ruocco, Marita Sironi, Mauro Venegoni, Giuseppe Danilo Vighi **29**
- ▶ **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**
  - ▶ **Trattamento della dislipidemia nell'anziano**
  - ▶ **Valutazione e comparazione dell'efficacia dei farmaci nei bambini**
  - ▶ **Costo-efficacia dei trattamenti per il dolore neuropatico**  
Elena Tragni, Manuela Casula **38**
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** **44**

### 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

**Manuela CASULA**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari  
Università degli Studi di Milano

**Francesco CIPOLLONE**

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

**Giovanni CORRAO**

Dipartimento di Statistica Socio Demografica  
Università degli Studi Milano Bicocca

**Romano DANESI**

Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Pisa

**Gianfranco DE CARLI**

GDC - Pharmaservices

**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 primo numero del GIFF 2019 vi propone alcuni articoli di grande interesse.

Nella rassegna, Bonaiti et al. affrontano la problematica dell'intolleranza alle statine dovuta all'insorgenza di sintomatologia muscolo-scheletrica in corso di terapia, un effetto, frequentemente riportato dai pazienti trattati, che presenta lacune sia dal punto di vista della comprensione dell'eziopatogenesi, sia nella capacità del clinico di effettuare una corretta diagnosi e intervenire di conseguenza nell'eventuale sospensione o modifica del regime terapeutico.

Nel primo contributo originale, Carnovale et al. approfondiscono la tematica delle possibili interazioni tra vaccino e terapie farmacologiche e analizzano i meccanismi con i quali il vaccino potrebbe influire sulle terapie in corso, in considerazione del crescente numero di trattamenti disponibili per la cura di malattie croniche e del frequente ricorso alle politerapie, soprattutto nei soggetti anziani.

Nel secondo articolo originale, Vighi et al. riportano un'analisi condotta nel *setting* ospedaliero di un reparto di Medicina Interna che ha indagato i rischi e l'appropriatezza d'uso di vecchi e nuovi anticoagulanti orali, sottolineando l'importanza di una corretta valutazione clinica che tenga conto delle possibili interazioni farmacologiche e la necessità di un'adeguata educazione al paziente.

Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, viene presentato un progetto condotto presso l'Unità di Farmacologia Clinica dell'Ospedale Sacco (Milano), in cui sono state identificate e valutate le segnalazioni globali di abuso e overdose (accidentale e intenzionale) da paracetamolo in età pediatrica, allo scopo di definirne l'impatto clinico e analizzare le caratteristiche cliniche e demografiche dei soggetti coinvolti.

Buona Lettura!

*Alberico L. Catapano*  
Editor in Chief

# EVENTI AVVERSI MUSCOLO-SCHELETRICI ASSOCIATI ALLA TERAPIA CON STATINE

## Statin-associated muscle symptoms

Federica Bonaiti, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano

### Keywords

Muscle symptoms  
Adverse event  
Cardiovascular risk  
Statins  
Diagnosis  
Questionnaires

### Abstract

The widespread use of statins (25% of the world population aged 65 and over is on statin therapy in primary or secondary prevention of cardiovascular disease) and their risk-benefit profile raised interest in improving adherence to statin therapy. Therefore, statin intolerance, defined as the inability to tolerate a dose of statin required to reduce a patient's cardiovascular risk, could represent a relevant public health issue.

The most relevant and frequent cause of intolerance is represented by statin associated muscle symptoms (SAMS). However, the absence of a univocal definition of statin intolerance and of a clear terminology regarding muscular symptoms (myalgia, myositis, and rhabdomyolysis), together with the lack of a "gold standard" diagnostic test and of a validated questionnaire for the evaluation of SAMS, make difficult to diagnose SAMS. A missed or incorrect diagnosis does not allow the clinician to implement corrective actions during treatment, resulting in increased cardiovascular risk. In order to facilitate the diagnosis of this adverse event, it may be useful to submit standardized questionnaires to patients.

## Introduzione

Le statine, inibitori di 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi, sono i farmaci più efficaci e meglio tollerati per il trattamento della dislipidemia. Nell'ambito della pratica clinica le statine sono tra i farmaci più largamente prescritti nel mondo occidentale. Approssimativamente il 25% della popolazione con età maggiore di 65 anni è in terapia con statina in prevenzione primaria o secondaria di malattia cardiovascolare [1]. A causa di ciò, eventi avversi a questi farmaci, anche se relativamente rari, possono avere un impatto epidemiologico rilevante, con un significativo effetto sull'aderenza alla terapia [2]. Infatti, circa il 20% dei soggetti in terapia con statina non è in grado di assumerla ogni giorno a causa di intolleranza [3] e il 40-75% dei pazienti interrompe la terapia dopo 1-2 anni dall'inizio del trattamento [4, 5]. Tuttavia, la diagnosi di intolleranza è certa solo nel 5-6%. Inoltre, la percentuale diminuisce ulteriormente al 2-3% se si applica un approccio diagnostico graduale che prevede: esame fisico meticoloso del paziente, valutazione della sua storia pregressa, valutazione dei farmaci interagenti ed esclusione dei possibili fattori di rischio che potrebbero aumentare il rischio di intolleranza al farmaco, tra cui l'effetto nocebo (sintomi psicologicamente condizionati dalle aspettative negative dovute alla conoscenza degli effetti avversi del farmaco) [6].

## Intolleranza alle statine

In generale, l'intolleranza alle statine può essere definita come l'incapacità di tollerare la dose di statina necessaria per ridurre efficacemente il rischio cardiovascolare (CV) di una persona. Sono stati identificati due diversi modelli: l'intolleranza completa, quando un soggetto è intollerante a qualsiasi statina a qualsiasi dose, e l'intolleranza

Corrispondenza: Federica Bonaiti, Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133, Milano. E-mail: federica.bonaiti@studenti.unimi.it

---

***L'intolleranza alle statine, dovuta a diverse reazioni avverse, è l'incapacità di tollerare la dose di statina necessaria per ridurre efficacemente il rischio cardiovascolare di un soggetto. Tuttavia, non esiste una definizione univoca e universalmente condivisa.***

---

parziale, quando un soggetto è intollerante ad alcune statine ad alcune dosi. Dato che ci sono molte statine disponibili, è stato proposto che l'intolleranza alle statine rappresenti un'intolleranza alla dose iniziale di una statina e qualsiasi dose di un'altra statina. Tuttavia, l'insorgenza di eventi avversi diversi, non specifici, rari e probabilmente idiosincrasici complica la diagnosi di intolleranza e di conseguenza la gestione. L'intolleranza può infatti divenire clinicamente rilevante, presentando una varietà di effetti avversi che possono inficiare la funzionalità d'organo e/o la qualità di vita, con o senza anomalie dei parametri biochimici, e può manifestarsi con un'associazione temporale (3-6 mesi) tra i sintomi e l'onset della terapia o l'aumento della dose (intolleranza parziale). Nel corso degli anni sono state pubblicate diverse definizioni, che sono state introdotte per porre chiarezza su questo tema rimasto per molto tempo ambiguo.

Nel 2014, la *National Lipid Association* (NLA) ha definito l'intolleranza come l'incapacità di tollerare almeno due statine, di cui una statina al minore dosaggio iniziale giornaliero e l'altra a qualsiasi dosaggio, a causa di sintomi (reali o percepiti) o anomalie dei parametri biochimici misurati durante il trattamento, reversibili dopo interruzione e che si ripresentano dopo *rechallenge*. La minore dose giornaliera di statina all'inizio della terapia è definita come: rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg e pitavastatina 2 mg [7]. L'*International Lipid Expert Panel* (ILEP) nel 2014 ha suggerito una definizione che include la risoluzione dei sintomi o la variazione dei biomarker non attribuibili a fattori predisponenti (interazioni farmaco-farmaco e condizioni personali) con la diminuzione della dose o la sospensione della terapia [6].

Nel 2015, il *consensus paper* dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) ha proposto invece una definizione con maggiore orientamento clinico e ha raccomandato che la valutazione dei sintomi muscolari associati a statina debba includere la natura dei sintomi muscolari, l'aumento dei livelli di creatinichinasi (CK) e la loro associazione temporale con l'inizio della terapia, la sospensione e il *rechallenge* [8].

Nel 2016, il *Canadian Consensus Working Group* ha definito l'intolleranza alle statine come una sindrome clinica, non causata da interazioni con il farmaco o fattori di rischio (per esempio, ipotiroidismo non trattato) e caratterizzata da sintomi significativi e/o anomalie dei biomarker che prevengono l'uso a lungo termine e l'aderenza documentata attraverso *challenge/dechallenge/rechallenge*, utilizzando almeno due statine, che includono atorvastatina e rosuvastatina, che correla con il fallimento terapeutico, come definito delle Linee Guida nazionali [9].

## Sintomi muscolo-scheletrici associati al trattamento con statine

---

***I sintomi muscolari sono l'evento avverso maggiormente riportato dai pazienti in trattamento con statine. La mancanza di una definizione univoca ne complica la diagnosi e la gestione.***

---

La causa più rilevante e frequente di intolleranza alle statine è sicuramente rappresentata dai sintomi muscolari (*statin associated muscle symptoms*, SAMS). L'incidenza di eventi avversi muscolari rappresenta una grande preoccupazione clinica e di salute pubblica. Infatti, pazienti che non tollerano statine mostrano maggiore utilizzo di risorse sanitarie pubbliche, maggiore probabilità di eventi cardiovascolari e minore propensione a raggiungere gli obiettivi lipidici [10, 11]. La mancata aderenza alla terapia dovuta a sintomi muscolari associati alle statine porta infatti ad un aumento delle ospedalizzazioni, sia a causa di un inadeguato controllo del colesterolo LDL, sia a causa dei sintomi muscolari in sé, in particolare quando insorge rhabdomiolisi [12].

I dati epidemiologici presenti in letteratura riguardo all'incidenza di SAMS differiscono se si considerano trial clinici o studi osservazionali [13]. I dati provenienti da registri di pazienti, così come dalla pratica clinica, indicano che i pazienti in trattamento con statina che riportano SAMS variano dal 7% al 29% [14]. In contrasto, la proporzione di pazienti che riporta sintomi muscolari in studi clinici controllati, randomizzati (RCT) e in doppio cieco è molto più bassa, con tassi di mialgia simili nei gruppi trattamento e placebo. In questi studi, l'incidenza di miopatia va infatti dall'1,5% al 5,0% circa. Questa discrepanza tra RCT e pratica clinica può essere dovuta a quattro principali ragioni:

- 1) Negli studi clinici sono generalmente presenti criteri di esclusione restrittivi, per cui non vengono inclusi i pazienti che presentano caratteristiche che potrebbero predisporre a SAMS: tra questi, i soggetti che hanno una storia precedente di intolleranza alle statine o che mostrano anomalie per alcuni parametri biochimici durante la fase di *run-in*, non in cieco, prima della randomizzazione.

- 2) Negli studi clinici vi è un ampio uso di statine ad alta intensità quasi esclusivamente sulla popolazione a basso rischio.
- 3) Negli studi clinici i soggetti in studio sono volontari motivati da entusiasmo e potrebbero essere meno propensi a riportare effetti avversi o ad interrompere la terapia.
- 4) Negli studi osservazionali i pazienti sono soggetti ad effetto nocebo, essendo consapevoli della terapia e degli effetti avversi ad essa correlati.

Come per l'intolleranza alle statine, anche per la definizione specifica di SAMS non è presente una definizione univoca in letteratura. Le definizioni di SAMS pubblicate dall'*American Heart Association/American College of Cardiology* [15] e dalla *National Lipid Association* [16] hanno posto attenzione principalmente sui sintomi e sull'aumento di CK, soffermandosi meno sui criteri diagnostici clinici. Invece le Linee Guida europee [8] si sono proposte di stimare l'associazione tra sintomi muscolari e trattamento con statina sulla base della natura dei sintomi, della relazione temporale con l'inizio della terapia, del *dechallenge* e del *rechallenge*. Nel maggio 2015 l'EAS ha pubblicato le Linee Guida riguardo alla valutazione, all'eziologia e alla gestione dei sintomi muscolari associati alle statine. In assenza di una classificazione standardizzata di SAMS, l'EAS ha proposto di considerare tutti i dolori muscolari (dolore, debolezza, crampi ecc...) come "sintomi muscolari", suddivisi in base alla presenza o assenza di un aumento di CK (**Tabella 1**). Dolore e debolezza sono in genere simmetrici e prossimali e generalmente colpiscono grandi gruppi muscolari (cosce, polpacci, schiena...). Debolezza e disagio compaiono tipicamente presto (4-6 settimane dopo l'inizio del trattamento con statine), ma possono anche comparire dopo anni dal trattamento.

**Tabella 1** Classificazione SAMS nelle Linee Guida europee [8].

|                   |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sintomi muscolari | CK normali       | In genere definiti <b>mialgia</b> . Potrebbero essere associati alla terapia con statina. La causalità è incerta per scarsa evidenza di sintomi muscolari negli RCT.                                                                                                                                                                                                                                |
|                   | CK>ULN e <10xULN | Lievi innalzamenti dei livelli di CK in presenza di dolori muscolari sono comunemente dovuti a aumentato esercizio fisico, ma potrebbero anche essere dovuti alla terapia con statina; questo potrebbe indicare un aumentato rischio di dolori muscolari più severi.                                                                                                                                |
|                   | CK>10xULN        | In genere definiti <b>miosite o miopatia</b> dalle agenzie regolatorie (anche in assenza di biopsia muscolare o debolezza muscolare clinicamente dimostrata). Gli RCT mostrano un'incidenza di 1/10.000 per anno con la dose standard di statina. Il dolore è tipicamente generalizzato e prossimale e potrebbe presentarsi debolezza. Potrebbe essere associato a patologia muscolare sottostante. |
|                   | CK>40xULN        | Definiti <b>rabdomiolisi</b> quando associati a danno renale e/o mioglobulinuria.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Nessun sintomo    | CK>ULN e <4xULN  | Aumentate CK riscontrate incidentalmente potrebbero essere correlate con la terapia con statina. Considerare la funzionalità tiroidea e l'attività fisica svolta.                                                                                                                                                                                                                                   |
|                   | CK>4xULN         | Aumenti asintomatici di CK sono stati osservati in RCT nei quali CK veniva misurata regolarmente. Il significato clinico non è chiaro.                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Fattori di rischio di SAMS

*Numerosi sono i fattori di rischio che sembrano aumentare la probabilità di sviluppare SAMS. I principali sono: trattamento con statine ad elevata potenza, attività fisica, patologie concomitanti (come ipotiroidismo, epatopatie, nefropatie, diabete mellito, carenza di vitamina D), specifiche caratteristiche del paziente (età, sesso, etnia, indice di massa corporea), interazioni farmaco-farmaco, fattori genetici.*

La probabilità di sviluppare miotossicità durante il trattamento con statine sembra essere maggiore in presenza di fattori di rischio [8]. Alcuni di questi sono correlati a proprietà fisico-chimiche e farmacocinetiche delle statine o a terapie concomitanti, ma anche a caratteristiche specifiche del paziente, le quali potrebbero influenzare la biodisponibilità della statina o aumentare la suscettibilità del soggetto (**Tabella 3**).

**Trattamento con statine ad elevati dosaggi.** I livelli di colesterolo LDL diminuiscono con il trattamento con statine in modo dose-dipendente, quindi per i pazienti a maggiore rischio cardiovascolare è necessaria una terapia con statine ad alti dosaggi. Il rischio di sintomi muscolari cresce però all'aumentare della dose, indipendentemente dall'entità della riduzione lipidica.

**Attività fisica.** Una regolare attività fisica ha effetti vantaggiosi sul sistema cardiovascolare e riduce la mortalità; d'altra parte, problemi come il dolore muscolare o l'aumento dei livelli di CK possono verificarsi quando pazienti che svolgono una regolare attività fisica sono in trattamento con statine [17]. Studi che hanno analizzato rischi e benefici della combinazione di statine ed esercizio fisico sono molto limitati. Una soluzione per questi pazienti potrebbe essere utilizzare un nuovo approccio che preveda la diminuzione della dose di statine per permettere lo svolgimento di esercizio fisico

[18]. Tuttavia, ci sono alcune questioni che dovrebbero essere affrontate negli studi futuri. In primo luogo, come gestire i pazienti che svolgono un allenamento regolare e intensivo ma che, a causa di un rischio CV elevato, richiedono una terapia con statine a moderata-alta intensità. In secondo luogo, se sia necessario interrompere la terapia con statine o ridurre la dose prima di uno sforzo intenso.

**Tabella 3** Fattori di rischio SAMS (modificata da Stroes ES, et al. [8]).

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fattori antropometrici</b>  | Età >80 anni (cautela per >75 anni), sesso femminile, basso IMC, etnia asiatica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Condizioni concomitanti</b> | Infezioni acute, ipotiroidismo (trattato e non), danno renale (malattia renale cronica di grado 3,4, e 5) o epatico, ostruzione dell'albero biliare, trapianto d'organo, traumi severi, HIV, diabete mellito, mancanza vitamina D.<br>Terapia con antipsicotici, fibrati, acido nicotinico, amiodarone, verapamil, warfarin, ciclosporina, macrolidi, antifungini, inibitori proteasi, nefazodone.                      |
| <b>Chirurgia</b>               | Intervento chirurgico maggiore.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Storia clinica</b>          | Precedenti livelli elevati di CK, precedente dolore muscolare/tendineo/articolare con cause non conosciute, difetti metabolici, neuromuscolari o muscolari ereditari o infiammatori (ad esempio malattia di McArdle, carenza di carnitina palmitoil transferasi II, deficit di mioadenilato deaminasi e ipertermia maligna), precedente miotossicità da statine, precedente miopatia per altre terapie ipolipemizzanti. |
| <b>Fattori genetici</b>        | Polimorfismi in geni che codificano per la famiglia di citocromi CYP450 o trasportatori.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Altri</b>                   | Attività fisica, dieta, abuso di alcool, abuso di stupefacenti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

IMC, Indice di Massa Corporea; CK, creatinichinasi.

**Patologie concomitanti** Il trattamento con statine in presenza di ipotiroidismo aumenta il rischio di tossicità muscolare a causa di effetti dose-correlati dovuti a danni della funzione mitocondriale e omeostasi del calcio muscolare. Inoltre, la presenza di ipotiroidismo aumenta i livelli plasmatici di statina, inibendone il catabolismo. I pazienti con ipotiroidismo sono spesso esclusi dai trial clinici, dunque i dati relativi all'incidenza di tossicità muscolare in questi pazienti sono limitati [19]. La disfunzione epatica è considerata un fattore di rischio per la miopatia da statine, principalmente a causa del coinvolgimento del sistema epatobiliare nel metabolismo ed escrezione della maggior parte delle statine [20]. Anche i pazienti con nefropatie hanno maggiore suscettibilità a sviluppare intolleranza alle statine a causa di anomalie multiple come disfunzioni endoteliali, aumentato stress ossidativo, infiammazione sistemica, squilibrio elettrolitico o proteinuria. Il diabete mellito costituisce un ulteriore fattore di rischio, in particolare in combinazione con età avanzata e insufficienza renale cronica [21]. La carenza di vitamina D può potenziare la mialgia indotta da statine o anche causare mialgia non correlata al farmaco [22, 23].

**Caratteristiche del paziente.** L'età è un fattore che contribuisce fortemente al rischio di miopatia. Pazienti anziani (soprattutto quelli con età >80 anni), con limitate capacità muscoloscheletriche, sono maggiormente predisposti a sviluppare eventi avversi di natura muscolare durante il trattamento con statine rispetto a soggetti giovani, che in genere hanno forza e massa muscolare maggiori e migliore mobilità [24]. Le pazienti di genere femminile mostrano un rischio di sviluppare SAMS circa due volte maggiore rispetto al genere maschile, a causa di un minore volume vascolare e a ridotta massa muscolare, che portano a maggiore esposizione tissutale di statina a parità di dose [25]. È stato osservato in diversi studi clinici che i soggetti di etnia asiatica sono maggiormente predisposti allo sviluppo di sintomi muscolari indotti da statine. Le indagini farmacocinetiche hanno rilevato livelli plasmatici di statine più elevati negli asiatici rispetto ai caucasici, sebbene i dati post-marketing per tutte le statine non abbiano rilevato particolari problemi di sicurezza, anche quando le statine sono somministrate a dosi equivalenti [26]. L'indice di massa corporea (IMC) è considerato un altro fattore di rischio nello sviluppo di SAMS. Infatti, è stato dimostrato che al diminuire dell'IMC aumenta la probabilità nei pazienti in trattamento con statina di avere dolori muscolari, poiché il farmaco si distribuisce in misura minore e vi sono più probabilità che raggiunga alte concentrazioni plasmatiche e a livello del tessuto muscolare scheletrico.

**Interazioni farmaco-farmaco.** Uno dei maggiori aspetti che il clinico deve tenere in considerazione quando prescrive statine è la politerapia, perché i pazienti con colesterolo alto hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con altri farmaci per altri

fattori di rischio associati a malattia cardiovascolare e ictus. L'interazione delle statine con altri farmaci metabolizzati dagli enzimi della famiglia del citocromo P450 gioca un ruolo importante nella comparsa di SAMS. L'inibizione dell'attività del CYP450 da parte di altri farmaci co-somministrati riduce la velocità di metabolizzazione della statina e ciò porta ad un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche e del rischio di miotossicità [27].

**Fattori genetici.** I più importanti determinanti genetici per i sintomi muscolari associati alle statine includono varianti di geni che influenzano concentrazioni plasmatiche della statina, vascolarizzazione muscolare, regolazione delle concentrazioni intracellulari di statina nei miociti, sviluppo di malattie rare connesse al metabolismo energetico del tessuto muscolare.

## Diagnosi e gestione di SAMS

*La diagnosi di SAMS è caratterizzata da molteplici approcci clinici nella sua gestione. Le fasi di dechallenge e rechallenge risultano essenziali per una diagnosi corretta, che può essere ulteriormente facilitata dalla somministrazione ai pazienti di questionari riguardo alla terapia e a tipologia, localizzazione e tempistiche della comparsa di sintomi muscolari.*

L'assenza di accordo su una definizione di intolleranza alle statine e dei sintomi muscolari associati a questi farmaci e la mancanza di un questionario validato per la valutazione dei sintomi muscolari complicano il processo diagnostico dei SAMS. Alla carenza di strumenti si aggiungono le difficoltà intrinseche nell'identificazione di questa condizione. Il mancato riconoscimento non è inusuale, perché sintomi come dolore muscolare, fatica e crampi notturni sono molto comuni. Il dolore articolare spesso è confuso con la mialgia, ma è un effetto avverso poco comune e si dovrebbe indagare per un'altra eziologia. La probabilità che i sintomi siano associati causalmente alla terapia aumenta se i dolori sono simmetrici, bilaterali piuttosto che unilaterali, e se colpiscono grandi muscoli come schiena, glutei, cosce e polpacci. Inoltre, sintomi muscolari che appaiono solo dopo pochi giorni dalla prima somministrazione del farmaco sono inusuali, poiché in genere i SAMS compaiono da settimane a mesi dopo l'inizio della terapia o dopo l'incremento della dose (il 75% dei pazienti riporta SAMS nelle prime 12 settimane). Similmente, è poco probabile che sintomi muscolari che compaiono dopo anni dall'inizio del trattamento con statine senza che vi siano state modifiche nel regime terapeutico siano dei SAMS.

Una corretta gestione del paziente che presenta SAMS prevede diverse fasi. Il *patient assessment* ne rappresenta la prima fase e consiste nella valutazione generale del soggetto in trattamento con questa classe di farmaci. Comprende la verifica che l'indicazione terapeutica della statina sia corretta e che il paziente sia consapevole del beneficio della terapia e della riduzione del rischio correlata, e prevede inoltre la valutazione delle caratteristiche che limitano o precludono l'uso del farmaco. Il clinico deve assicurarsi che il paziente sia consapevole delle indicazioni terapeutiche delle statine, che ne conosca i benefici e la sicurezza e che sia stato opportunamente informato per limitare il rischio di effetto nocebo. Infine, la fase di *patient assessment* prevede l'eventuale valutazione della statina somministrata che ha causato sintomi muscolari o livelli anomali dei biomarker, includendo informazioni riguardo a dosaggio, durata del trattamento, tipologia e localizzazione dei sintomi muscolari, durata dei sintomi in relazione all'inizio della terapia.

In questa fase, per facilitare la diagnosi di SAMS e valutarne la causalità con il trattamento, è possibile sottoporre al paziente dei questionari. Non esistendo un metodo ufficiale per identificare i sintomi muscolari associati alle statine, nel 2014 la *Statin Muscle Safety Task Force* della NLA ha proposto una nuova metodologia per valutare l'associazione tra statine e SAMS: il *Statin Myalgia Clinical Index* (SMCI), rinominato e modificato in *Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index* (SAMS-CI) [28] (**Figura 1**). Il questionario vero e proprio è preceduto da un'introduzione dove vengono esplicitate le indicazioni secondo le quali è opportuno fare ricorso a questo score, per quali pazienti, quali altri fattori potrebbero causare SAMS, cosa si intende per sintomi muscolari e per regime di trattamento con statina.

In base al punteggio ottenuto, la gestione del paziente può richiedere strategie differenti [29]:

- Alto punteggio: prima di stabilire una diagnosi di intolleranza alle statine, valutare le interazioni farmaco-farmaco e le comorbidità, assicurarsi dell'assenza di ipotiroidismo e di carenza di vitamina D. A diagnosi confermata, interrompere il trattamento e poi reintrodurlo quando i sintomi si risolvono, con una statina a dose

minore o una statina ad alta intensità ma a giorni alterni. Sottoporre nuovamente il questionario al paziente: se il punteggio ottenuto è ancora alto, somministrare una statina con un diverso profilo farmacocinetico o considerare una terapia ipolipemizzante alternativa non a base di statina. In aggiunta, informare il paziente riguardo agli eventi avversi e promuovere uno stile di vita sano.

**Figura 1** Statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI) [28].

| Quanti regimi con statina il paziente ha avuto tali da generare nuovi o aumentati sintomi muscolari?                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UN REGIME                                                                                                                                                                                                                                                                                         | DUE O PIU' REGIMI                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Riguardo al regime con statina</u>                                                                                                                                                                                                                                                             | <u>Riguardo al regime con statina precedente al regime con statina più recente:</u>                                                                                                                                                                                                               |
| <b>A. Luogo e tipo di sintomo muscolare (se più risposte, segnare solo quella con punteggio maggiore):</b><br>- Simmetrico, muscolo flessore dell'anca o cosce 3<br>- Simmetrico, polpacci 2<br>- Simmetrico, estremità prossimale superiore 2<br>- Asimmetrico, intermittente, o non specifico 1 | <b>A. Luogo e tipo di sintomo muscolare (se più risposte, segnare solo quella con punteggio maggiore):</b><br>- Simmetrico, muscolo flessore dell'anca o cosce 3<br>- Simmetrico, polpacci 2<br>- Simmetrico, estremità prossimale superiore 2<br>- Asimmetrico, intermittente, o non specifico 1 |
| <b>B. Tempo di onsets del sintomo muscolare in relazione all'inizio del regime con statina:</b><br>- <4 settimane 3<br>- 4-12 settimane 2<br>- >12 settimane 1                                                                                                                                    | <b>B. Tempo di onsets del sintomo muscolare in relazione all'inizio del regime con statina:</b><br>- <4 settimane 3<br>- 4-12 settimane 2<br>- >12 settimane 1                                                                                                                                    |
| <b>C. Tempo di miglioramento del sintomo muscolare dopo l'interruzione del trattamento con statine (se il paziente sta ancora assumendo statina, interrompere la terapia e monitorare i sintomi):</b><br>- <2 settimane 2<br>- 2-4 settimane 1<br>- nessun miglioramento dopo 4 settimane 0       | <b>C. Tempo di miglioramento del sintomo muscolare dopo l'interruzione del trattamento con statine (se il paziente sta ancora assumendo statina, interrompere la terapia e monitorare i sintomi):</b><br>- <2 settimane 2<br>- 2-4 settimane 1<br>- nessun miglioramento dopo 4 settimane 0       |
| <u>Rechallenge con un regime con statina (anche con la stessa statina del regime precedente):</u>                                                                                                                                                                                                 | <u>Riguardo al più recente regime con statina (anche se è la stessa statina del regime precedente):</u>                                                                                                                                                                                           |
| <b>D. Tempo di ricorrenza di sintomi muscolari simili in relazione all'inizio del secondo regime:</b><br>- <4 settimane 3<br>- 4-12 settimane 1<br>- >12 settimane 0                                                                                                                              | <b>D. Tempo di ricorrenza di sintomi muscolari simili in relazione all'inizio del secondo regime:</b><br>- <4 settimane 3<br>- 4-12 settimane 1<br>- >12 settimane 0                                                                                                                              |
| <b>Punteggio totale</b> (deve essere calcolato sommando i 4 punteggi precedenti).<br><u>Indica la probabilità che il sintomo muscolare sia associato all'uso della statina:</u><br>2-6 → <b>Improbabile</b><br>7-8 → <b>Possibile</b><br>9-11 → <b>Probabile</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

- Basso punteggio: valutare la presenza di altri fattori che potrebbero colpire l'apparato muscoloscheletrico, la storia di eventi avversi pregressi, la presenza di ansia e depressione. In seguito interrompere il trattamento e poi reintrodurlo quando i sintomi si risolvono con la stessa statina alla stessa dose o una statina diversa ad alta intensità. In aggiunta informare il paziente riguardo agli eventi avversi e promuovere uno stile di vita sano.

Nelle Linee Guida canadesi [9] viene proposta una metodologia per la diagnosi di sintomi muscolari associati alle statine basata sul questionario SAMS-CI ideato dalla NLA, ma modificandolo in alcuni aspetti. Le modifiche apportate sono dovute al fatto che il SAMS-CI non de-enfatizza adeguatamente i sintomi nei pazienti che presentano SAMS immediatamente dopo l'inizio della terapia o che non li presentano più quasi immediatamente dopo la cessazione. Inoltre molti pazienti riportano sintomi che scompaiono durante la terapia, e questi sono erroneamente considerati SAMS. Infine, il questionario non tiene conto della possibilità che i pazienti manifestino gli stessi sintomi anche con altri agenti ipolipemizzanti o altri farmaci, non risulta quindi evidente che altri farmaci che generano gli stessi sintomi escludano le statine come causa di SAMS.

Un altro possibile strumento per la diagnosi di sintomi muscolari associati alle statine è rappresentato dal questionario SEAQ (*The Statin Experience Assessment Questionnaire*) [30]. Il questionario SEAQ (**Figura 2**) è un questionario di autovalutazione dell'occorrenza di sintomi muscolari in corso di terapia con statine. È un questionario PRO (*patient-reported outcome*), sviluppato per valutare l'esperienza del paziente intollerante alle statine e promuovere il dialogo tra paziente e medico. Questo questionario si rivolge direttamente al paziente, invitandolo a compilare un solo punteggio per ogni risposta e facendo riferimento al periodo di terapia con statina degli

**Figura 2** The Statin Experience Assessment Questionnaire (SEAQ) [30].

|                                                                                                                  |                 |           |   |         |   |             |    |                   |   |   |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|---|---------|---|-------------|----|-------------------|---|---|----|
| Tasso di severità dell'indolenzimento muscolare (muscoli doloranti, tesi, rigidi)                                | 0               | 1         | 2 | 3       | 4 | 5           | 6  | 7                 | 8 | 9 | 10 |
| Tasso di severità dei dolori muscolari (muscoli che tremano, pulsano)                                            | 0               | 1         | 2 | 3       | 4 | 5           | 6  | 7                 | 8 | 9 | 10 |
| Tasso di severità dei crampi muscolari                                                                           | 0               | 1         | 2 | 3       | 4 | 5           | 6  | 7                 | 8 | 9 | 10 |
| Tasso di severità della debolezza muscolare (senso di pesantezza o stanchezza)                                   | 0               | 1         | 2 | 3       | 4 | 5           | 6  | 7                 | 8 | 9 | 10 |
| Tasso di severità della stanchezza generale (mancanza di energia)                                                | 0               | 1         | 2 | 3       | 4 | 5           | 6  | 7                 | 8 | 9 | 10 |
| Tasso di severità del dolore articolare                                                                          | 0               | 1         | 2 | 3       | 4 | 5           | 6  | 7                 | 8 | 9 | 10 |
| Complessivamente, quanto i sintomi dovuti a statina hanno interferito con la tua vita quotidiana?                | 0               | 1         | 2 | 3       | 4 | 5           | 6  | 7                 | 8 | 9 | 10 |
| Hai interrotto il trattamento con statina a causa dei sintomi?                                                   | SI              |           |   |         |   |             | NO |                   |   |   |    |
| SE NO: Complessivamente, qual è la probabilità che tu interrompa il trattamento con statina a causa dei sintomi? | Molto probabile | Probabile |   | Incerto |   | Improbabile |    | Molto improbabile |   |   |    |
| SE SI' : Complessivamente, qual è la probabilità che tu riprenda il trattamento con una statina?                 | Molto probabile | Probabile |   | Incerto |   | Improbabile |    | Molto improbabile |   |   |    |

ultimi 30 giorni. Il questionario è composto da 7 domande che consentono di fornire una risposta numerica tramite una scala da 0 a 10; e una domanda riguardo all'eventuale interruzione del trattamento a causa dei sintomi muscolari a cui il paziente deve rispondere con sì/no, e in base alla risposta fornita, il paziente deve rispondere ad un'ulteriore domanda.

**Figura 3** Questionario PALM [31].

**DOMANDE AGLI UTILIZZATORI ATTUALI DI STATINA**

Hai avuto uno dei seguenti sintomi durante l'assunzione di una statina? *Si prega di selezionare tutti i sintomi.*

- ☐ Dolori muscolari/crampi
- ☐ Perdita di memoria, dimenticanza, o confusione
- ☐ Debolezza
- ☐ Nausea/Vomito/problemi allo stomaco
- ☐ Costipazione
- ☐ Fatica
- ☐ Orticaria e/o prurito
- ☐ Altro: \_\_\_\_\_

(Se sono stati segnalati sintomi) Hai provato uno di questi metodi per ridurre o evitare questi sintomi? *Si prega di selezionare tutte le possibili risposte.*

- ☐ Riduzione della dose
- ☐ Riduzione della frequenza della somministrazione
- ☐ Interruzione temporanea della somministrazione
- ☐ Cambiamento con un'altra statina
- ☐ Aggiunta di un altro medicinale per alleviare gli effetti avversi indotti da statina (es: Coenzima Q10)
- ☐ Riduzione dell'esercizio fisico
- ☐ Altro: \_\_\_\_\_
- ☐ Non ho fatto niente

**DOMANDE PER EX UTILIZZATORI DI STATINA**

Hai indicato che prima prendevi una statina per abbassare il tuo colesterolo. Qual è stato il periodo di tempo più lungo in cui sei stato in trattamento con una statina prima di interromperlo?

- ☐ Meno di un mese
- ☐ Più di un mese ma meno di un anno
- ☐ Più di un anno ma meno di cinque anni
- ☐ Più di cinque anni
- ☐ Non lo so/ non ricordo

Quando è stata l'ultima volta in cui hai assunto una statina?

- ☐ Lo scorso mese
- ☐ Lo scorso anno
- ☐ Gli scorsi 5 anni
- ☐ Più di 5 anni fa
- ☐ Non lo so/ non ricordo

Qual è stata la ragione per cui hai interrotto il trattamento con l'ultima statina? *Si prega di selezionare tutte le possibili risposte.*

- ☐ Il mio dottore ha detto che non era più necessario
- ☐ Non assumevo il medicinale ogni giorno
- ☐ Eccessivi costi
- ☐ Ho perso/cambiato la mia assicurazione
- ☐ Non ho notato alcun miglioramento durante il trattamento
- ☐ Preferisco rimedi naturali o integratori in sostituzione di prescrizioni medicinali
- ☐ Ho avuto effetti avversi
- ☐ Un amico o un parente mi ha consigliato di interrompere il trattamento
- ☐ Ho letto o sentito informazioni online o in giornali che suggerivano di interrompere il trattamento
- ☐ Altro: \_\_\_\_\_
- ☐ Non lo so/ non ricordo

Hai mai riscontrato uno dei seguenti sintomi durante l'assunzione di una statina? *Per favore seleziona tutte le possibili risposte.*

- ☐ Dolori muscolari/crampi
- ☐ Perdita di memoria, dimenticanza, o confusione
- ☐ Debolezza
- ☐ Nausea/Vomito/problemi allo stomaco
- ☐ Costipazione
- ☐ Fatica
- ☐ Orticaria e/o prurito
- ☐ Altro: \_\_\_\_\_
- ☐ Non ho avuto nessun sintomo
- ☐ Non lo so/ non ricordo

(Se sono stati segnalati sintomi) Hai provato uno di questi metodi per ridurre o evitare questi sintomi? *Si prega di selezionare tutte le possibili risposte.*

- ☐ Riduzione della dose
- ☐ Riduzione della frequenza della somministrazione
- ☐ Interruzione temporanea della somministrazione
- ☐ Cambiamento con un'altra statina
- ☐ Aggiunta di un altro medicinale per alleviare gli effetti avversi indotti da statina (es: Coenzima Q10)
- ☐ Riduzione dell'esercizio fisico
- ☐ Altro: \_\_\_\_\_
- ☐ Non ho fatto niente

Si prega di indicare quanto siete d'accordo o in disaccordo con le seguenti dichiarazioni

|                                                                                                                               | Fortemente<br>in disaccordo | In disaccordo | Né d'accordo<br>né in<br>disaccordo | D'accordo | Fortemente<br>d'accordo | Non lo so/<br>non sono<br>sicuro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|-----------|-------------------------|----------------------------------|
| Le persone con colesterolo alto hanno più probabilità di avere un infarto o ictus rispetto alle persone con colesterolo basso |                             |               |                                     |           |                         |                                  |
| Le persone non devono preoccuparsi del loro colesterolo se non hanno mai avuto un infarto o altri problemi cardiaci           |                             |               |                                     |           |                         |                                  |
| Le statine sono efficaci nel ridurre il rischio di malattie cardiache e ictus                                                 |                             |               |                                     |           |                         |                                  |
| Le statine sono farmaci sicuri                                                                                                |                             |               |                                     |           |                         |                                  |
| Penso che le statine possano causare il diabete                                                                               |                             |               |                                     |           |                         |                                  |
| Penso che le statine possano causare dolori muscolari o dolore                                                                |                             |               |                                     |           |                         |                                  |
| Penso che le statine possano causare danni al fegato                                                                          |                             |               |                                     |           |                         |                                  |
| Penso che le statine possano causare perdita di memoria                                                                       |                             |               |                                     |           |                         |                                  |

Un terzo questionario è il questionario PALM (*Patient And Provider Assessment Of Lipid Management*) [31] sottoposto al paziente tramite iPad, che adatta il sondaggio sulla base delle risposte selezionate. Lo scopo del registro è quello di ottenere una migliore comprensione delle pratiche di prescrizione dei farmaci ipocolesterolemizzanti da parte dei medici, degli atteggiamenti e delle convinzioni del paziente e del medico relative alla gestione del colesterolo e dell'utilizzo corrente delle terapie (**Figura 3**).

La seconda fase per una corretta gestione e diagnosi del paziente che presenta SAMS è rappresentata dal *dechallenge*: l'interruzione della terapia, in genere per 2-4 settimane, permette di verificare se la sintomatologia muscolo-scheletrica è associata causalmente al farmaco. La scelta di attuare *dechallenge* spetta al clinico, dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio. Infatti per i pazienti ad alto rischio CV non è opportuno interrompere la terapia ipolipemizzante.

La terza fase nella gestione del paziente intollerante al farmaco prevede *rechallenge*, o il cambio di terapia per chi non ha interrotto precedentemente il trattamento. Se i sintomi ricompaiono dopo *rechallenge*, si dimostra che esiste un'evidenza di associazione tra trattamento e sintomi muscolari. Riguardo a ciò, le Linee Guida europee [8] e canadesi [9] riportano precise indicazioni per la diagnosi e gestione del paziente con presunti SAMS, che analogamente si basano su due fasi di *dechallenge* e *rechallenge*. Ultima fase nella gestione del paziente è rappresentata dal *patient reassessment*, che consiste nella valutazione periodica del paziente in trattamento con statine. I pazienti con sintomi moderati o gravi dovrebbero riportare settimanalmente al proprio clinico i miglioramenti o in peggioramenti in corso di terapia. Chi invece ha presentato sintomi più lievi dovrebbe essere istruito ad auto-dosare il farmaco e a riportare al clinico se è stata necessaria una riduzione della dose. Le Linee Guida consigliano anche l'introduzione di una terapia alternativa a quella con statine per raggiungere il livello desiderato di c-LDL quando non è sufficiente la massima dose di statina tollerata.

## Conclusioni

Le statine sono farmaci sicuri e ben tollerati, tuttavia possono essere correlati allo sviluppo di eventi avversi, tra cui i più comuni sono i sintomi muscolo-scheletrici, detti SAMS. I SAMS rappresentano la ragione primaria di interruzione della terapia con statine, con conseguente mancata *compliance* del paziente ed aumentato rischio cardiovascolare. Si ritiene che il 20-30% dei pazienti in terapia con statine siano sospetti intolleranti; tuttavia, la diagnosi di intolleranza è certa solo nel 5-6% e questa percentuale tende a diminuire ulteriormente se la diagnosi avviene con un approccio graduale che prevede *dechallenge/rechallenge*. Ciò permette di sottolineare la necessità di non soffermarsi alla semplice comparsa di sintomi muscolari per una diagnosi definitiva di SAMS. Infine, per facilitare la diagnosi di SAMS e valutarne la causalità con il trattamento, può essere utile sottoporre al paziente dei questionari, tra cui SAMS-CI, SEAQ e PALM.

## Bibliografia

- [1] 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.
- [2] Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 526-34.
- [3] Saeed B, Wright E, Evans W, et al. PS1-45: prevalence of statin intolerance in a high-risk cohort and management strategies in contemporary cardiology. *Clin Med Res*. 2013; 11: 136.
- [4] Banach M, Stulc T, Dent R, et al. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016; 225: 184-96.
- [5] Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*. 2011; 27: 635-62.
- [6] Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14: 935-55.
- [7] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 473-88.
- [8] 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 Heart J*. 2015; 36: 1012-22.
- [9] Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1553-68.
- [10] Graham JH, Sanchez RJ, Saseen JJ, et al. Clinical and economic consequences of statin intolerance in the United States: Results from an integrated health system. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 70-79.e1.
- [11] Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1386-95.
- [12] Zhao Y, Zabriski S, Bertram C. Associations between statin adherence level, health care costs, and utilization. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014; 20: 703-13.
- [13] Joy TR, Hegele RA. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 858-68.
- [14] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19: 403-14.
- [15] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 567-72.
- [16] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8 (Suppl. 3): S58-71.
- [17] Kearns AK, Bilbie CL, Clarkson PM, et al. The creatine kinase response to eccentric exercise with atorvastatin 10 mg or 80 mg. *Atherosclerosis*. 2008; 200: 121-5.
- [18] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
- [19] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012; 22: 1200-35.
- [20] Ronaldson KJ, O'Shea JM, Boyd IW. Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin. *Drug Saf*. 2006; 29: 1061-7.
- [21] Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32 225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther*. 2007; 29: 1761-70.
- [22] Schubert L, Deluca HF. Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 500: 157-61.
- [23] Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D insufficiency-a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71: 154-5.
- [24] Hilmer S, Gnjjid D. Statins in older adults. *Aust Prescr*. 2013; 36: 79-82.
- [25] Krishnan GM, Thompson PD. The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21: 324-8.
- [26] Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 410-4.
- [27] Bellosa S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11: 933-46.
- [28] Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 31: 179-86.
- [29] Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *Cardiol*. 2017; 70: 1290-301.
- [30] Jacobson TA, Edelman SV, Galipeau N, et al. Development and Content Validity of the Statin Experience Assessment Questionnaire (SEAQ)®. *Patient*. 2017; 10: 321-34.
- [31] Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7.

# ASSENZA DI INTERAZIONI TRA VACCINI ANTINFLUENZALI E FARMACI USATI PER IL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE CRONICHE: ANALISI CASE-BY-CASE PROVENIENTI DALLE BANCHE DATI VAERS E VIGIBASE

## No signal of interactions between influenza vaccines and drugs used for chronic diseases: a case-by-case analysis of the vaccine adverse event reporting system and VigiBase

Carla Carnovale<sup>1</sup>, Emanuel Raschi<sup>2</sup>, Giulia Mosini<sup>a</sup>, Luca Leonardi<sup>2</sup>, Ugo Moretti<sup>3</sup>, Fabrizio De Ponti<sup>2</sup>, Marta Gentili<sup>1</sup>, Marco Pozzi<sup>4</sup>, Emilio Clementi<sup>1,4,5</sup>, Elisabetta Poluzzi<sup>2</sup>, Sonia Radice<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale universitario L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Milano

<sup>2</sup>Pharmacology Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum, Università degli Studi di Bologna

<sup>3</sup>Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona

<sup>4</sup>IRCCS E. Medea, Bosisio Parini, Milano

<sup>5</sup>Istituto Di Neuroscienze - CNR, Milano

### Keywords

Adverse event following immunization  
Antiepileptic toxicity  
Hemorrhages  
Rhabdomyolysis  
Spontaneous reporting system database  
Vaccine-drug interactions

### Abstract

**Background** An increasing number of reports indicates that vaccines against influenza may interact with specific drugs via drug metabolism. To date, actual impact of vaccine-drug interactions observed in the real world clinical practice has not been investigated.

**Methods** From two pharmacovigilance databases, VAERS and VigiBase, we collected Adverse Event Following Immunization (AEFI) report for individuals receiving vaccines against influenza recorded as suspect and selected cases where predictable toxicity was recorded with oral anticoagulants, antiepileptics and statins (i.e. hemorrhages, overdose and rhabdomyolysis, respectively). We applied AEFI and Drug Interaction Probability Scale (DIPS) Algorithms to assess causality of drug-vaccine interactions.

**Results** 116 AEFI report submitted to VAERS and 83 from VigiBase were included in our analysis; antiepileptics and statins were related to the highest number of indeterminate/consistent (93.7%; 65.3%) and possible/probable (50%; 57.7%) cases according to the AEFI and DIPS, respectively. The majority of cases occurred within the first week after vaccine administration (5–7 days).

**Conclusion** The relative paucity of detected interactions does not impact on the benefit of the vaccination against influenza, which remains strongly recommended; this does not exclude that closer monitoring for selected patients exposed to concomitant chronic pharmacological therapies and affected by predisposing factors may be useful.

## Introduzione

Da oltre 60 anni, i vaccini antinfluenzali disponibili sul mercato (la cui composizione può variare di anno in anno a seconda delle caratteristiche dei ceppi di virus influenzali circolanti), costituiscono un intervento di profilassi efficace e sicuro per tutti coloro che intendono evitare l'infezione e contribuire a ridurre la circolazione dei virus influenzali [1, 2].

Corrispondenza: Carla Carnovale, Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale universitario L. Sacco, Università degli studi di Milano.

E-mail: carla.carnovale@unimi.it

In merito al loro profilo di sicurezza, un aspetto importante da considerare è che i principali utilizzatori sono spesso rappresentati da bambini, donne gravide, anziani e soprattutto pazienti affetti da disturbi cronici e in politerapia, per i quali è estremamente importante prevenire la malattia e le sue complicanze.

Ad oggi, le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riferiscono una diminuzione dell'efficacia del vaccino in presenza di particolari medicinali quali immunosoppressori, antimetaboliti e farmaci citotossici, utilizzati in specifici e delicati contesti di cura [3]. Tuttavia, un numero crescente di osservazioni cliniche (per lo più provenienti da *case report* e *case series*) suggerisce che i vaccini antinfluenzali potrebbero alterare il metabolismo di alcuni farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica quotidiana, in un ristretto numero di pazienti suscettibili, portando cambiamenti significativi delle concentrazioni sieriche di tali medicinali utilizzati a lungo termine [4-21].

Le evidenze presenti in letteratura sono limitate a specifici farmaci, provengono da studi con campioni di piccole dimensioni [8-21] e riportano risultati contrastanti per quel che concerne gli anticoagulanti [7-11, 22-27], scarsi/incerti relativamente alle statine [12-16] e agli antiepilettici [17-21].

In considerazione del crescente numero di trattamenti disponibili per la cura di malattie croniche e del frequente ricorso alle politerapie (soprattutto nei soggetti anziani), è fondamentale approfondire la tematica su possibili interazioni tra vaccino e terapie farmacologiche e studiare i meccanismi con i quali il vaccino potrebbe influire sulle terapie in corso.

Il gruppo di lavoro di un recente studio pubblicato in letteratura ha contribuito a far luce sull'argomento mediante un'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse da vaccino inserite nei principali sistemi di sorveglianza post marketing internazionali (che rappresentano una preziosa fonte di *real-word data* [28]), con lo scopo di selezionare e valutare criticamente tutte le notifiche di sospetti eventi avversi correlati ad un'interazione tra vaccino e farmaco.

Per la conduzione della ricerca sono stati utilizzati due importanti database internazionali contenenti i dati sugli eventi avversi correlati all'utilizzo dei vaccini: sistema di sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini (VAERS) degli Stati Uniti d'America (U.S.A) e WHO-VigiBase, banca dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di raccolta degli eventi avversi correlati ai farmaci e vaccini.

L'indagine è stata condotta su tre classi di farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica: antiepilettici, anticoagulanti e statine.

La ragione di questa scelta è triplice: nessuna delle interazioni vaccino-farmaco che coinvolgono le terapie croniche sopra riportate sono incluse nel RCP del vaccino antinfluenzale o riportate in Micromedex® (un database aggiornato utilizzato per identificare le interazioni farmacologiche tra farmaci); le poche informazioni presenti in letteratura sulle interazioni vaccino antinfluenzale-farmaco sono limitate ai farmaci antiepilettici e warfarin [29]; antiepilettici e statine sono farmaci utilizzati largamente nella popolazione per il trattamento di patologie croniche, condizione che non consente di attuare nella pratica clinica un monitoraggio terapeutico del farmaco frequente per valutare possibili interazioni che potrebbero insorgere in seguito alla somministrazione del vaccino.

## Pazienti e metodi

### Ricerca dei dati

Il VAERS è un sistema nazionale di segnalazione spontanea, istituito nel 1990 in risposta al *National Childhood Vaccine Injury Act* del 1986 [30] e co-gestito dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense; in esso sono raccolte le segnalazioni di eventi avversi manifestati in seguito all'immunizzazione (AEFI) con vaccini autorizzati negli Stati Uniti [31]. Per AEFI si intende qualsiasi evento avverso indesiderato, o non intenzionale, referto anomalo di laboratorio, sintomo o malattia che si verifica in seguito o durante la somministrazione di un vaccino, e che non ha necessariamente una relazione causale con l'uso del vaccino stesso [32].

All'interno del VAERS vengono registrate annualmente circa 28,000 segnalazioni di AEFI che possono essere inattesi o rari e che difficilmente possono essere individuati du-

rante i trial clinici pre-registrativi a causa del limitato numero dei pazienti arruolati [33]. Chiunque può segnalare un evento avverso nel VAERS, inclusi operatori sanitari, aziende farmaceutiche, pazienti, familiari ed altri. Le segnalazioni, che vengono inserite spontaneamente dai singoli reporter i quali possono segnalare per sé stessi o per conto di altre persone, possono contenere una breve relazione a testo libero relativa all'evento avverso comprendente: informazioni demografiche del paziente, anamnesi, informazioni relative al segnalatore, descrizione dettagliata dell'evento avverso, stato di salute, data di vaccinazione, tipologia di vaccino, insorgenza dei sintomi associati all'evento avverso, miglioramento dello stato di salute, dati di laboratorio, comorbidità; se disponibili questi dati possono essere impiegati per valutare il nesso di causalità.

La seconda banca dati utilizzata per le analisi è il VigiBase, il più grande database di farmacovigilanza gestito dall'*Uppsala Monitoring Centre* in Svezia [34, 35] a cui partecipano i 110 stati membri ("National Pharmacovigilance Centres", NPC) appartenenti al *Program on International Drug Monitoring (PIDM)* mediante l'invio delle segnalazioni di sospette reazioni a farmaci e vaccini, provenienti da differenti fonti, tra cui operatori sanitari, industrie farmaceutiche e pazienti.

Al momento sono registrati in VigiBase oltre 10 milioni di *Individual Case Safety Report (ICSR)*, 1 milione dei quali viene aggiunto ogni anno. I report solitamente contengono informazioni su segnalatori, caratteristiche del paziente (età, sesso), reazione avversa al farmaco/vaccino, gravità, outcome, periodo di esposizione ai farmaci/vaccini, dosaggi ed indicazioni terapeutiche.

I farmaci sono codificati secondo il *WHO Drug Dictionary Enhanced* utilizzando la classificazione anatomica, terapeutica e chimica (ATC) [36].

Una segnalazione è classificata come *grave* (sulla base del Codice dei Regolamenti Federali) quando I) provoca morte, II) mette in pericolo di vita il paziente, III) provoca ospedalizzazione o prolungamento della stessa, IV) invalidità grave o permanente [37]. I segni e i sintomi che descrivono gli eventi avversi sono codificati sulla base del *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*, dizionario medico contenente una terminologia standardizzata altamente specifica per facilitare la condivisione delle informazioni normative a livello internazionale [38]; ogni report può contenere uno o più codici *MedDRA Preferred Terms (PT)*.

Per ogni vaccino/farmaco, la descrizione del ruolo nel determinare l'evento avverso così come indicato dal reporter può ricadere all'interno di tre categorie: sospetto, concomitante (farmaco non coinvolto nella comparsa dell'AEFI) ed interagente.

## Estrazione dei dati

I dati sono stati estratti sulla base dei seguenti step:

- 1) estrapolazione delle segnalazioni in cui i pazienti sono stati esposti al vaccino contro l'influenza (ATC code J07BB) segnalato come *sospetto* nella comparsa dell'AEFI e registrato nel VAERS (da luglio 1990 ad aprile 2016) e in VigiBase (da dicembre 2009 ad agosto 2016);
- 2) estrapolazione di report nei quali i pazienti esposti al vaccino antinfluenzale assumevano farmaci concomitanti quali: ipolipemizzanti (ATC code C10AA), o antiepilettici (ATC code N03), o agenti antitrombotici (ATC code B01A), indicati entrambi come agenti sospetti/interagenti (in VigiBase) o come farmaci concomitanti o sospetti/interagenti (nel VAERS);
- 3) il dataset finale incluso nell'analisi comprendeva segnalazioni in cui i pazienti erano esposti in maniera concomitante sia ai vaccini che ai farmaci sopra citati e che hanno manifestato almeno un outcome di interesse (per esempio, AEFI relativa all'aumentata tossicità del farmaco sospetto interagente).

Per aumentare la sensibilità della strategia di ricerca, nello specifico per gli agenti antitrombotici e ipolipemizzanti, è stato possibile rilevare gli outcome mediante le *Standardised MedDra Queries (SMQ)* per le emorragie (esclusi i dati di laboratorio, codice 20000039) e per la rhabdomiolisi/miopatia (codice 20000002) [39].

Dal momento che non è disponibile una specifica SMQ relativa all'aumento della tossicità degli antiepilettici, gli outcome di interesse relativi a questi agenti farmacologici sono stati individuati utilizzando i PT che indicano una lista di segni e sintomi relativi

all'overdose di antiepilettici, quali: atassia, coscienza alterata, visione offuscata, allucinazioni, sonnolenza, coma, convulsioni, nistagmo, midriasi, disartria, nausea, vomito, ipotensione, aritmie, depressione respiratoria [40-42]. Sono stati inoltre identificati e inclusi nelle analisi i report relativi all'AEFI che descrivono un aumento rilevabile della concentrazione sierica del farmaco. I dati sono stati deduplicati.

#### Valutazione del nesso di causalità e analisi delle interazioni farmacologiche

È stata eseguita un'analisi *case-by-case*, in modo tale da consentire, in un primo momento, una migliore valutazione del nesso di causalità (*causality assessment*) tra vaccino ed evento avverso e, nelle fasi successive, un approfondimento sul ruolo della sospetta interazione tra vaccino e farmaco nella comparsa dell'effetto indesiderato inatteso.

L'analisi *case-by-case* è un processo che ha coinvolto più step: nella fase preliminare i report sono stati classificati da un punto di vista causale mediante l'utilizzo dei criteri stabiliti dall'Algoritmo WHO-AEFI [43]; i casi privi di un numero adeguato di informazioni appropriate sono stati categorizzati come *inclassificabili*; mentre, tutti gli altri sono stati classificati come:

- 1) *possibili*: eventi clinici con una relazione temporale ragionevole con la somministrazione del vaccino, ma che potrebbero essere anche spiegati da malattie e/o farmaci concomitanti;
- 2) *improbabili*: eventi clinici per i quali la relazione temporale con la somministrazione del vaccino rende una connessione causale improbabile, e che potrebbero anche essere spiegati plausibilmente da malattie sottostanti o farmaci concomitanti;
- 3) *non correlabili*: eventi clinici con una relazione temporale non compatibile con la somministrazione del vaccino, e che potrebbero anche essere spiegati da malattie sottostanti o farmaci concomitanti.

Successivamente, è stata valutata l'interazione farmaco-vaccino tramite un riadattamento dell'algoritmo *Drug Interaction Probability Scale (DIPS)* [44], una scala di probabilità basata su una serie di 10 domande relative alla potenziale interazione farmacologica a cui va assegnato un punteggio. Un team multidisciplinare di esperti (farmacologi clinici, tossicologi ed esperti in farmacovigilanza) ha riadattato l'algoritmo DIPS e confrontato i dati.

Il vaccino è stato considerato come potenziale '*precipitant drug*' (somministrazione acuta), mentre i farmaci concomitanti come '*object drug*' (uso cronico). Per evitare di sovrastimare il ruolo del vaccino antinfluenzale nell'interazione farmacologica, le risposte al secondo quesito sono state considerate sempre "*sconosciute*" (le conoscenze sul meccanismo dell'interazione non sono fondate ed i dati presenti in letteratura sono presenti in numero limitato o sono incerti); inoltre, le domande 5, 6, 10 non erano valutabili/applicabili (dechallenge, rechallenge e aggiustamenti dei relativi dosaggi non sono fattibili per i vaccini). Il punteggio totale, che può raggiungere un massimo di 10 punti, assegna una categoria di probabilità all'interazione tra farmaco e vaccino ( $\geq 9$  molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile,  $< 2$  incerta) [41]. Il DIPS non è stato applicato ai report classificati come *non correlabili* secondo l'Algoritmo AEFI.

## Risultati

### Analisi dei report relativi ad AEFI estratti dal VAERS

Nel VAERS, tra il 1990 ed il 2016, sono state registrate un totale di 525.791 segnalazioni e di queste 124.095 (23,6%) erano relative ai vaccini antinfluenzali.

#### Antiepilettici

In 289 segnalazioni (0,2%), i pazienti sono stati esposti contemporaneamente al vaccino antinfluenzale e alla fenitoina e/o carbamazepina e/o fenobarbitale. In 16 casi (5,6%) è stata notificata un'aumentata tossicità degli antiepilettici: 6 report (37,5%) hanno riportato casi relativi all'uso di fenitoina, 5 segnalazioni (31,2%) riguardavano l'utilizzo di carbamazepina e 5 (31,2%) erano concernenti l'impiego del fenobarbitale. A seguito della valutazione del nesso di causalità: 13 casi sono stati classificati come *non correlabili* (81,2%), 2 come *possibili* (12,5%) ed 1 report è stato definito *inclassificabile* (6,3%).

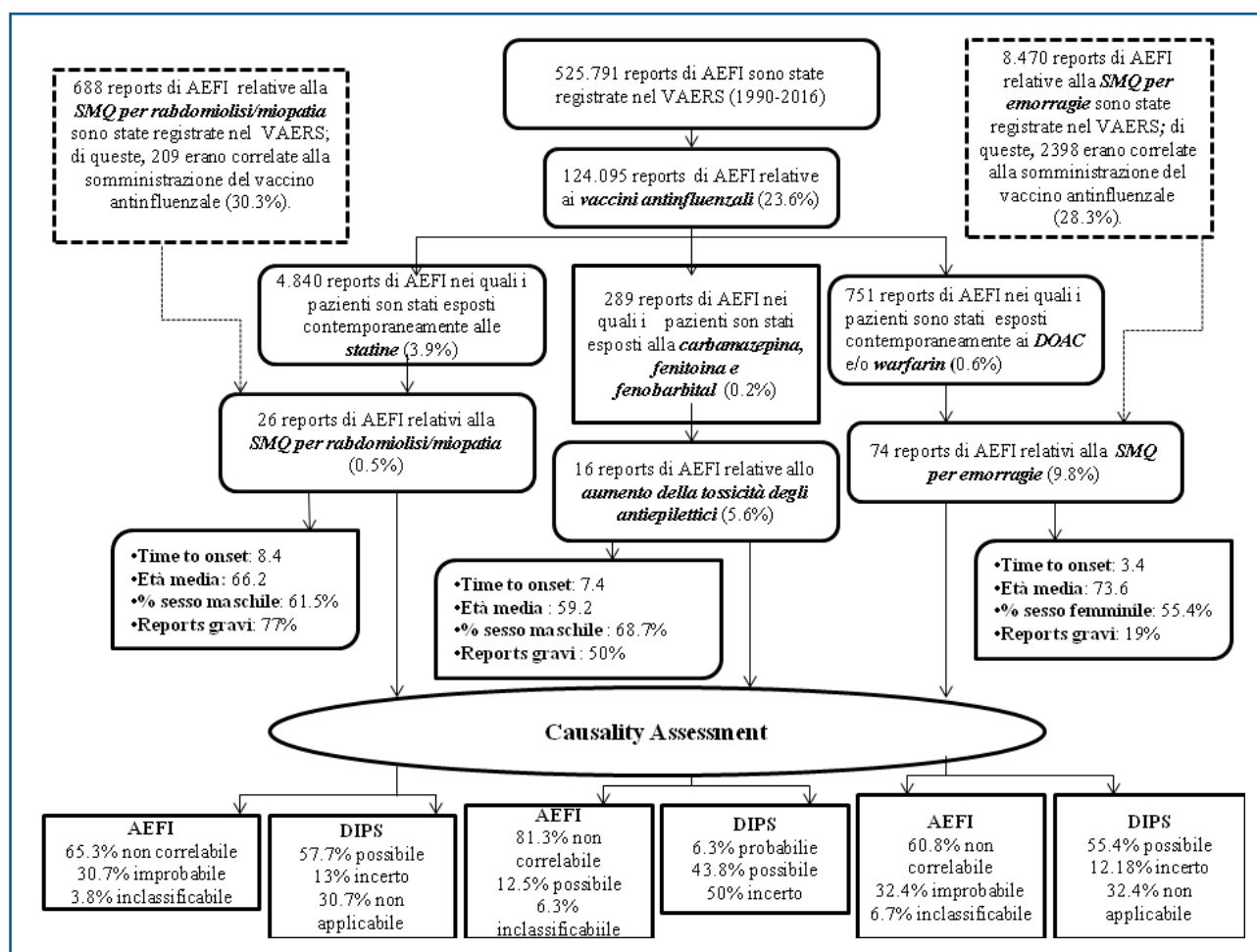
L'applicazione dell'algoritmo DIPS ha consentito di categorizzare le segnalazioni come: probabili (1 report; 6,2%), possibili (7 report; 43,8%), ed incerte (8 report; 50%). Relativamente agli outcome: in 6 pazienti le condizioni di salute sono migliorate, 5 pazienti sono stati ospedalizzati, ed in 5 casi l'outcome non è stato precisato. L'età media dei soggetti era di 59,2 anni, con una predominanza di pazienti di sesso maschile (68,7%). È stato osservato un tempo medio di insorgenza della interazione farmacologica di 7.4 giorni e 8 report hanno riportato casi gravi di aumentata tossicità dei farmaci antiepilettici (**Figura 1**).

### Warfarin e DOAC

L'utilizzo della SMQ riguardante l'emorragia ha permesso di rilevare 9810 segnalazioni, di queste 2398 riguardavano la somministrazione dei vaccini antinfluenzali (28,3%). In 751 report i pazienti sono stati esposti in maniera concomitante al warfarin e/o anticoagulanti orali diretti (DOAC) (0,6%). Di questi, 74 (9,8%) hanno manifestato una AEFI correlata alla SMQ per le emorragie corrispondente al 3,1% delle segnalazioni di AEFI che riguardano i vaccini antinfluenzali (2398) (**Figura 1**).

In tutti questi casi, il warfarin è stato l'unico agente farmacologico concomitante; non sono emersi casi di emorragia in seguito alla co-assunzione di DOAC e vaccino contro il virus antinfluenzale.

I PT riportati maggiormente sono stati: contusioni (26 report), ematoma nel sito di iniezione (8 report), ecchimosi (7 report), emorragia nel sito di iniezione (3 report).



**Figura 1** Flow chart di report registrati nel VAERS relativi al trattamento terapeutico con statine, antiepilettici DOAC/warfarin in pazienti che sono stati esposti al vaccino antinfluenzale.

A seguito della valutazione del nesso di causalità dell'AEFI: 45 casi sono stati classificati come *non correlabili* (60,8%), 24 (32,4%) come *improbabili* e 5 report sono stati definiti *inclassificabili* (6,7%).

L'applicazione dell'algoritmo DIPS ha consentito di categorizzare le segnalazioni come: possibili (41 report; 55,4%), e incerte (9 report; 12,1%). In 24 casi (32,4%), il DIPS non è stato applicato (per esempio, quando l'associazione di causalità si è rivelata essere *non correlabile*).

Relativamente agli outcome: in 23 pazienti le condizioni di salute sono migliorate, 9 pazienti sono stati ospedalizzati, vi sono stati 3 casi di morte, ed in 39 casi l'outcome non è stato precisato.

L'età media dei soggetti era di 73,6 anni, i soggetti di sesso femminile e maschile erano rispettivamente 55,4% e 41,9%.

Nel 2,7% dei report i dati non erano disponibili. È stato osservato un tempo medio di insorgenza dell'interazione farmacologica di 3,4 giorni, nel 19% (14) dei report sono stati riferiti casi gravi. La tipologia di vaccino antinfluenzale segnalata era quella relativa al vaccino contenente il virione split inattivato (58; 78,3%), mentre non sono stati riportati: vaccino antinfluenzale adiuvato e vaccino con virus vivi. In 16 casi (21,7%) i dati non erano disponibili.

## Statine

Le statine sono state registrate nel VAERS come farmaci concomitanti in 4840 report (3,9%) relativi a pazienti esposti al vaccino antinfluenzale. L'utilizzo dell'SMQ concernente la rabdomiolisi/miopia (10 PT) ha permesso di rilevare 688 report, di questi, 209 riguardavano la somministrazione del vaccino contro il virus dell'influenza (30,3%). Dei 209, 26 casi (12,4%) hanno riportato episodi di rabdomiolisi/miopia in pazienti trattati con statine corrispondente allo 0,5% delle segnalazioni che riguardavano l'esposizione concomitante del vaccino antinfluenzale e di statine (**Figura 1**).

Le statine segnalate più frequentemente erano simvastatina (18 report), seguita da atorvastatina (5 report), lovastatina, rosuvastatina e cerivastatina (1 report).

I PT riportati maggiormente sono stati: rabdomiolisi (13), aumento sierico della creatina fosfochinasi (12), miosite (8), mialgia (7), debolezza muscolare (7), dolore (6), miopia (6), astenia (6), dolore alle estremità (5).

A seguito della valutazione del nesso di causalità: 17 segnalazioni sono state classificate *non correlabili* (65,3%), 8 come *improbabili* (30,7%) e 1 caso come *inclassificabile* (3,8%). L'applicazione dell'algoritmo DIPS ha consentito di categorizzare le segnalazioni come: possibili (15 report; 57,7%), incerte (3 report; 13%) e 8 non applicabili (30,7%).

Relativamente agli outcome: in 8 pazienti le condizioni di salute sono migliorate, 10 pazienti sono stati ospedalizzati, vi sono stati 2 casi di invalidità permanente, 1 caso di morte ed in 5 casi l'outcome non era disponibile.

L'età media dei soggetti era di 62,2 anni, con una predominanza di pazienti di sesso maschile (61,5%).

È stato osservato un tempo medio di insorgenza della interazione farmacologica di 8,4 giorni. Il 77% dei report ha riportato casi gravi (**Figura 1**).

La tipologia di vaccino influenzale virione split inattivato è stata quella riferita con maggior frequenza (10; 38,4%), mentre non sono stati riportati vaccino antinfluenzale adiuvato e vaccino con virus vivi.

I dati non erano disponibili in 16 casi (61,5%).

## Analisi degli ICSR estratti dal Vigibase

### Antiepilettici

L'associazione dei vaccini (ATC code J07) e degli antiepilettici (ATC code N03) è stata osservata in 239 report. In 26 casi (11,0%), i pazienti sono stati esposti al vaccino antinfluenzale e alla carbamazepina, fenobarbitale, o fenitoina; in 12 report (46,1%) i soggetti hanno manifestato segni e sintomi correlati all'aumento della tossicità dell'anticonvulsivante (**Figura 2**).

In 5 report (41,6%), i pazienti sono stati esposti solo al vaccino antinfluenzale ed alla carbamazepina/fenobarbitale/fenitoina.

In 7 report (58,3%), sono stati segnalati altri farmaci concomitanti come: gabapentina (5), acido acetilsalilico (5), e levetiracetam (3). La maggior parte delle segnalazioni provenivano dagli U.S.A. (38,4%), seguiti dall'Australia (19,2%), Francia (11,5%), Nuova Zelanda (7,6%), Germania (7,6%), Regno Unito (3,8%), Svizzera (3,8%), Olanda (3,8%), e Giappone (3,8%). L'età media dei soggetti era di 46,4 anni, con una predominanza di pazienti di sesso femminile (58,3%).

Il 66,6% (8) dei report ha riportato casi gravi.

### Warfarin e DOAC

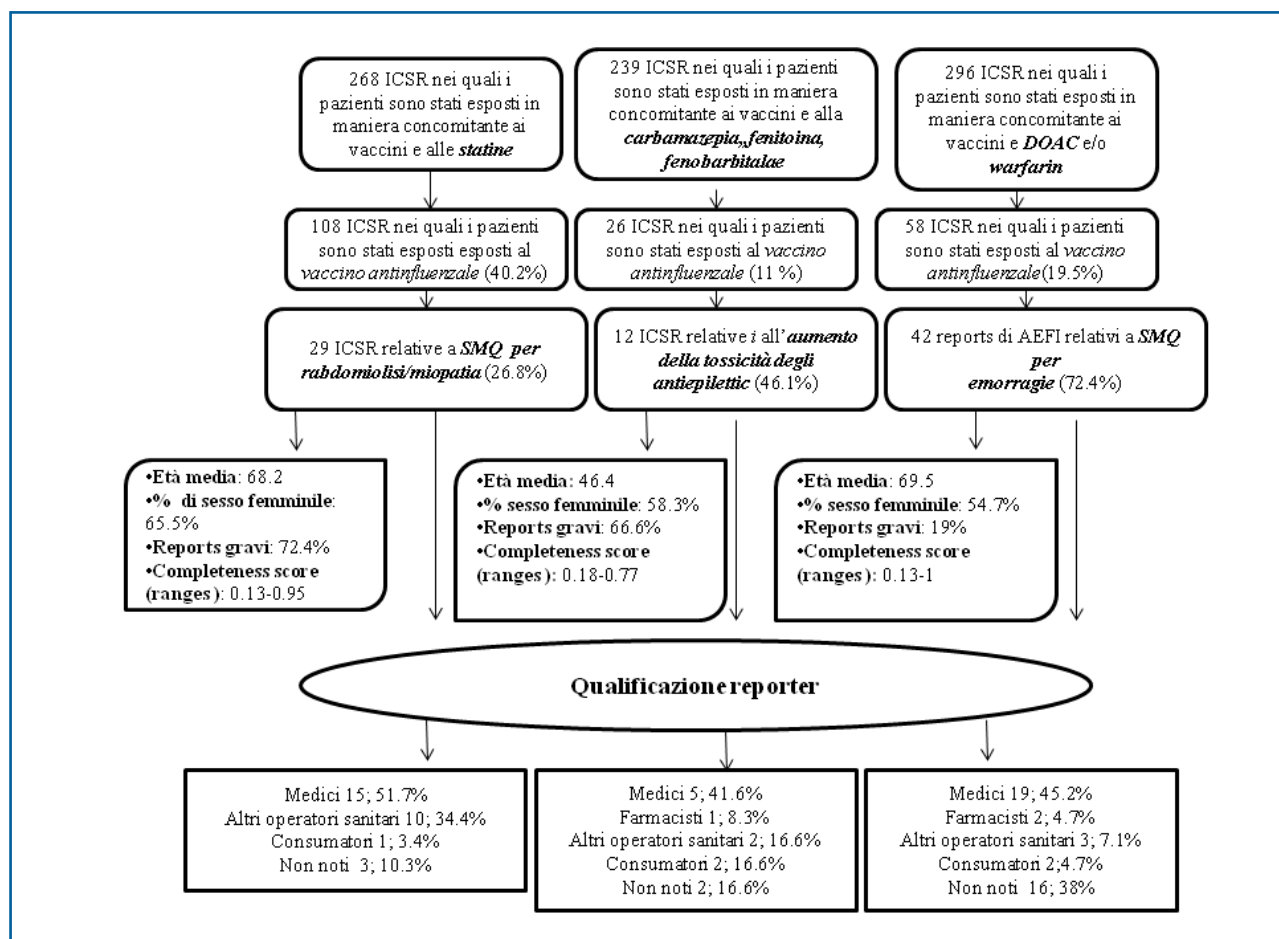
In 296 segnalazioni, sono stati descritti casi di pazienti esposti contemporaneamente ai vaccini e ad agenti antitrombotici (ATC code B01A); in 58 (19,6%) di questi che hanno coinvolto l'utilizzo del vaccino, warfarin /DOAC sono stati segnalati come farmaci sospetti od interagenti. In 42 report (72,4%), in seguito all'utilizzo concomitante di warfarin e vaccino antinfluenzale sono stati evidenziati segni e sintomi correlati all'emorragia (**Figura 2**).

L'età media dei soggetti era di 69,5 anni, con una predominanza di pazienti di sesso femminile (69,5%).

Il 19% (8) dei report ha riportato casi gravi.

Non sono state rilevate segnalazioni che hanno coinvolto i DOAC.

I farmaci concomitanti maggiormente riportati sono stati: acido acetilsalilico (8), clopidogrel (4), lisinopril (4), levotiroxina (4), idroclorotiazide (4), digossina (3), simvastatina (3). La maggior parte delle segnalazioni provenivano dal Regno Unito (42,8%), seguito dagli Stati Uniti (16,6%), Australia (16,6%), Italia (12,0%), Svezia (3,4%), Francia (3,4%) e Nuova Zelanda (2,3%).



**Figura 2** Flow chart di report di AEFI registrati in VigiBase relativi al trattamento terapeutico con statine, antiepilettici DOAC/warfarin in pazienti che sono stati esposti al vaccino antinfluenzale.

**Tabella 1** Pazienti esposti al vaccino antinfluenzale, nei quali sono emersi potenziali eventi avversi associati alle 3 classi di farmaci, riportati nella letteratura scientifica, nel VAERS e in Vigibase.

| ANTIEPILETTICI                                                         |                            |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Articoli pubblicati                                                    |                            |                                                                               | VAERS                                                                                                                                                                                                                                                                           | VigiBase |
| Referenze; Anno; Disegno di studio                                     | N° pazienti arruolati/casi | Risultati/ Eventi avversi                                                     | N° di report di AEFI e classificazione sulla base degli algoritmi di AEFI e DIPS                                                                                                                                                                                                | N° ICSR  |
| Pellegrino [7]; 2015, analisi retrospettiva delle segnalazioni di AEFI | 5                          | Aumento livelli sierici (fenitoina, carbamazepina)                            | <b>16</b><br><b>Algoritmo AEFI:</b><br>13 <i>non correlabili</i> (81.2%)<br>2 <i>possibili</i> (12.5%)<br>1 <i>inclassificabile</i> (6.3%)<br><br><b>Algoritmo DIPS:</b><br>1 <i>probabile</i> (6.2%)<br>7 <i>possibili</i> (43.8%)<br>8 <i>incerti</i> (50%)                   | 12       |
| Robertson [17]; 2002, case report                                      | 1                          | Eventi avversi correlati alla tossicità della carbamazepina                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Jann [19]; 1986, cross over                                            | -                          | Aumento livelli sierici (fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Levine [20]; 1984, case series                                         | 4/16                       | Aumento livelli sierici di fenitoina                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Sawchuk [21]; 1979, case series                                        | 7                          | Diminuzione livelli sierici di fenitoina                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| WARFARIN/DOACS                                                         |                            |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Articoli pubblicati                                                    |                            |                                                                               | VAERS                                                                                                                                                                                                                                                                           | VigiBase |
| Referenze; Anno; Disegno di studio                                     | N° pazienti arruolati/casi | Risultati/ Eventi avversi                                                     | N° di report di AEFI e classificazione sulla base degli algoritmi di AEFI e DIPS                                                                                                                                                                                                | N° ICSR  |
| Pellegrino [7]; 2015; analisi retrospettiva delle segnalazioni di AEFI | 8                          | Aumento dei valori di INR                                                     | <b>74</b><br><br><b>Algoritmo AEFI:</b><br>45 <i>non correlabile</i> (60.8%)<br>24 <i>improbabile</i> (32.4%)<br>5 <i>inclassificabile</i> (6.7%)<br><br><b>Algoritmo DIPS:</b><br>41 <i>possibile</i> (55.4%)<br>9 <i>incerto</i> (12.1%)<br>24 <i>non applicabile</i> (32.4%) | 42       |
| Paliani [8]; 2003; studio di caso controllo prospettivo                | 135                        | Aumento significativo dei valori di INR/ sanguinamenti                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Jackson [22]; 2007; studio retrospettivo di coorte                     | 5167                       | No variazione significativa dei valori di INR/ Nessuno                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Iorio [23]; 2006; studio controllato, randomizzato                     | 104                        | Nessuna variazione significativa dei valori di PT o INR/ sanguinamento minore |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Poli [24]; 2002; studio di caso controllo prospettivo,                 | 145                        | Nessuna variazione significativa dei valori di INR/ Nessuno                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Weibert [9]; 1986; studio prospettivo                                  | 12                         | Aumento significativo dei valori di INR/ Nessuno                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Arnold [25]; 1990; studio di caso controllo prospettivo                | 10                         | Nessuna variazione significativa dei valori di INR/Epistassi                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Raj [26]; 1995, studio prospettico                                     | 41                         | Nessuna variazione significativa dei valori di INR/ Nessuno                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Carroll [10]; 2009, Case report                                        | 1                          | Sanguinamento intracranico fatale                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| MacCallum [27]; 2007; studio prospettico                               | 78                         | Nessun effetto apparente/Nessuna emorragia o complicanze trombotiche          |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Bussey [11]; 1988; studio prospettico                                  | 24                         | Diminuzione dei valori di PT/ epistassi di modesta entità                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| STATINE                                                                |                            |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Articoli pubblicati                                                    |                            |                                                                               | VAERS                                                                                                                                                                                                                                                                           | VigiBase |
| Referenze; Anno; Disegno di studio                                     | N° pazienti arruolati/casi | Risultati/ Eventi avversi                                                     | N° di report di AEFI e classificazione sulla base degli algoritmi di AEFI e DIPS                                                                                                                                                                                                | N° ICSR  |
| Raman [12]; 2006; case report                                          | 1                          | Rabdomiolisi che dà luogo a insufficienza renale                              | <b>26</b><br><br><b>Algoritmo AEFI:</b><br>17 <i>non correlabile</i> (65.3%)<br>8 <i>improbabile</i> (30.7%)<br>1 <i>inclassificabile</i> (3.8%)<br><br><b>Algoritmo DIPS:</b><br>15 <i>possibile</i> (57.7%)<br>3 <i>incerto</i> (13%)<br>8 <i>non applicabile</i> (30.7%)     | 29       |
| Hamarat [13]; 2015; case report                                        | 1                          | Rabdomiolisi                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Plotkin [14]; 2000; case report                                        | 1                          | Rabdomiolisi                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Shah [15]; 2010; case report                                           | 1                          | Rabdomiolisi, insufficienza renale acuta                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| Callado [16]; 2013; case report                                        | 1                          | Rabdomiolisi                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |

ICSR = rapporti di eventi avversi associati alla somministrazione di un farmaco

INR = rapporto internazionale normalizzato

PT = tempo di protrombina

## Statine

In 268 report sono stati descritti casi di pazienti esposti ai vaccini (ATC code J07) in associazione agli agenti ipolipemizzanti (ATC code C10). In 108 report (40,2%) le statine (ATC code C10AA) sono state segnalate come farmaci sospetti o interagenti. In 29 report (26,8%) le statine ed il vaccino contro il virus influenzale (ATC code J07BB) sono stati correlati all'insorgenza di rabdomiolisi/miopia (**Figura 2**).

In **Figura 2** sono riportate le segnalazioni di AEFI che sono state registrate in VigiBase relative all'utilizzo di statine in pazienti esposti al vaccino antinfluenzale, insieme a dati demografici, età media, sesso prevalente, *completeness score*, qualifica del reporter.

La statina maggiormente segnalata è stata la simvastatina (17 report; 58,6%), seguita da atorvastatina (8 report; 27,5%, rosuvastatina (1 report; 3,4%), cerivastatina (1 report; 3,4%), lovastatina (1 report; 3,4%), pravastatina (1 report; 3,4%).

In 6 casi (20,6%), statine e vaccino antinfluenzale sono stati gli unici agenti farmacologici correlati all'insorgenza di rabdomiolisi/miopia; in 23 segnalazioni (79,0%) sono stati riportati altri farmaci concomitanti, come: furosemide (9; 31,0%), acido acetilsalicilico (7; 24,1%) e warfarin (6; 20,6%).

L'età media dei soggetti era di 68,2 anni, con una predominanza di pazienti di sesso femminile (65,5%).

La maggior parte delle segnalazioni provenivano dagli U.S.A e dal Regno Unito (24,1%), seguiti dalla Germania (20,6%), Australia (10,3%), Francia (10,3%), Israele (3,4%), Italia (3,4%) e Svezia (3,4%).

Nella **Tabella 1** sono riportati i dettagli dei casi dei pazienti esposti al vaccino antinfluenzale, nei quali sono emersi potenziali eventi avversi associati alle tre classi di farmaci, riportate nella letteratura scientifica (1), VAERS (2), VigiBase (3)

## Discussione

I vaccini antinfluenzali sono in grado di stimolare una risposta immunologica, simile a quella provocata da un'infezione naturale, incluso il rilascio, ad esempio, di citochine infiammatorie come l'interferone-(INF), conferendo una resistenza specifica nei confronti di una determinata malattia infettiva [45]. L'interferone-(INF), insieme alle citochine pro-infiammatorie come IL-10, sono in grado di ridurre l'attività di diversi citocromi epatici (CYP), sia in vivo che in vitro, coinvolti nel metabolismo dei farmaci [46-51]. Tali evidenze suggeriscono che i vaccini contro l'influenza possono alterare il metabolismo dei medicinali, in un piccolo numero di pazienti suscettibili, portando a significativi cambiamenti nelle concentrazioni sieriche degli agenti farmacologici [4-21].

Nonostante i limiti intrinseci dell'analisi oggetto della Rassegna, condotta mediante l'utilizzo delle banche dati di farmacovigilanza, sono emersi quattro aspetti considerabili:

- 1) il numero totale di segnalazioni relativo alle sospette interazioni farmaco-vaccino incluse nelle analisi è risultato estremamente inferiore rispetto al numero di vaccini somministrati ogni anno in tutto il mondo, suggerendo che il numero dei casi sospetti di evento avverso individuati è in linea con il numero di eventi spontanei che si manifestano nella popolazione generale [52];
- 2) mediante l'utilizzo dell'algoritmo standardizzato utilizzato per la valutazione del nesso di causalità è stato possibile rilevare che nel 63,8% dei report totali l'associazione causale è risultata *non correlabile* (nelle rimanenti segnalazioni questa si era rivelata *improbabile o inclassificabile*; solo in due report è emerso un *possibile* nesso di causalità); tale dato suggerisce che il vaccino non è coinvolto direttamente nell'insorgenza dell'evento avverso;
- 3) l'applicazione dell'algoritmo DIPS ha riferito, invece, che in poco più della metà delle segnalazioni totali l'interazione era *possibile*. In questi ultimi casi, l'evento avverso si è verificato entro la prima settimana dopo la somministrazione del vaccino, cioè l'intervallo di tempo durante il quale il vaccino può aver indotto il rilascio di citochine infiammatorie (come INF $\alpha$ , IL-6, IL-10) che hanno interferito con l'attività dei CYP epatici, coinvolti nel metabolismo di farmaci [4-7, 20].

Nei casi in cui non è emersa una relazione causale, l'evento clinico ha mostrato una relazione compatibile con la somministrazione del vaccino, tuttavia esso po-

- trebbe essere spiegato dalla presenza di malattie sottostanti o farmaci concomitanti (ad esempio diabete o insufficienza renale);
- 4) il vaccino influenzale virione split è stato il principale oggetto di questo studio (68 segnalazioni, 58,6%), i dati non erano disponibili nel 4.3% delle segnalazioni, in linea con i dati riportati in letteratura [5, 8, 12, 13, 17-19].

Di seguito verranno discussi questi aspetti per ognuna delle tre classi di farmaci valutata.

## Antiepilettici

L'esistenza di una possibile interazione tra la vaccinazione antinfluenzale e gli anticonvulsivanti è stata inizialmente sospettata in seguito alla pubblicazione di un caso relativo alla comparsa di un'aumentata tossicità della carbamazepina (nausea, vomito, atassia e letargia), tredici giorni dopo l'avvenuta immunizzazione [17]. Tuttavia, i dati disponibili in merito sono contrastanti e limitati [17-21]; ad esempio, in uno studio pubblicato da Levine et al. [20], non è stato osservato un aumento significativo della concentrazione sierica di fenitoina il settimo ed il quattordicesimo giorno dopo la vaccinazione, mentre, in un altro studio è stato riportato un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche medie di fenitoina e fenobarbitale sette giorni dopo la vaccinazione [19].

Nell'analisi oggetto della Rassegna, gli eventi avversi, correlati alla concomitante somministrazione del vaccino antinfluenzale e degli anticonvulsivanti, sono stati osservati pochi giorni dopo l'immunizzazione nel 5,6% delle segnalazioni registrate nel VAERS, anche se solo pochi report hanno suggerito una possibile associazione causale (12,5%). Il numero di report categorizzati come *inclassificabili*, anche se limitati, indicano inoltre che la valutazione è stata difficoltosa e che la qualità dei dati potrebbe non essere ottimale, suggerendo la necessità di migliorare la qualità dell'attività di segnalazione spontanea.

Attraverso l'applicazione dell'algoritmo DIPS, più della metà dei report di AEFI sono stati classificati come *probabili* (1 report, 6,2%) e *possibili* (7 report, 43,8%); questi dati suggeriscono una possibile relazione causale tra la comparsa di una AEFI con segni e sintomi relativi alla tossicità dell'antiepilettico ed l'interazione vaccino-farmaco. Il tempo di insorgenza dell'interazione farmacologica (7.4 giorni) era in linea con ciò che è emerso dagli studi sopracitati [17-21]. L'analisi *case-by-case* ha permesso di rilevare una vasta gamma di segni e sintomi legati alla tossicità dei farmaci anticonvulsivanti [40-42], ovvero: nausea, vomito, sonnolenza, disorientamento, difficoltà respiratorie, diplopia, fotofobia, sudorazione e cefalea. Nelle segnalazioni in cui è emersa una probabile interazione farmaco-vaccino, è stata evidenziata una riduzione dell'assorbimento di vitamina D, effetto avverso dose-dipendente correlato alla terapia antiepilettica (soprattutto in riferimento alla carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina) [53].

Nei report analizzati non è stata indicata un'eventuale variazione del piano terapeutico del singolo interessato, quindi l'immunizzazione rappresenta l'unico evento che possa aver scatenato l'effetto tossico dei farmaci antiepilettici.

La possibile interferenza del vaccino antinfluenzale sul metabolismo di questa classe di farmaci è stata ipotizzata in un numero ristretto di segnalazioni riportate in Vigibase, nelle quali i pazienti hanno manifestato segni e sintomi connessi all'aumentata tossicità degli anticonvulsivanti (12 report; 46,1% dei report totali nei quali i pazienti erano esposti in maniera concomitante al vaccino ed agli antiepilettici). In tutti questi casi, il segnalatore (medici nel 41,6% dei rapporti) ha indicato come sospetto e/o interagente entrambi gli agenti farmacologici (antiepilettici e vaccino).

In questo contesto, risulta importante sottolineare alcuni aspetti epidemiologici. L'epilessia è un disordine neurologico che affligge molte persone al mondo [54, 55]; e gli antiepilettici costituiscono il trattamento farmacologico di prima linea [56]. Considerando il numero elevato della coorte di pazienti potenzialmente coinvolta nell'analisi oggetto dello studio, il numero di segnalazioni reperite è davvero esiguo (ipotizzando un tasso di vaccinazione annuo molto basso (1%), in questa coorte di individui con epilessia il tasso di segnalazione dovrebbe essere dello 0,00289%). Le infezioni da virus influenzali stagionali sono state inoltre associate all'insorgenza di complicazioni neurologiche [57].

Le infezioni possono anche interferire con il profilo farmacocinetico del farmaco comportando la variazione di concentrazioni sieriche di quest'ultimo; questi processi possono essere considerati, erroneamente, come una conseguenza della vaccinazione in pazienti nei quali non è stata resa nota un'infezione verificatasi in concomitanza con la vaccinazione.

Dai dati provenienti da alcuni studi in cross over e case report [17-21] e dall'analisi oggetto della Rassegna, è ragionevole presumere che gli eventi avversi associati all'aumentata tossicità dei farmaci anticonvulsivanti non possiedono una relazione causale verosimile in grado di impattare sulla pratica clinica. Sono necessarie, tuttavia, ulteriori indagini soprattutto in previsione dell'immissione in commercio dei nuovi antiepilettici [58].

### Farmaci anticoagulanti

La maggior parte dei dati disponibili sull'interazione vaccino-anticoagulanti riguarda soprattutto il warfarin, sebbene molti studi pubblicati non abbiano una valenza adeguata dal punto di vista statistico [9, 18, 25, 26].

Recenti studi prospettici caso-controllo condotti per valutare il rischio di interazione tra vaccini e warfarin, hanno riportato risultati contrastanti con differenze significative nei valori di INR e negli eventi emorragici (**Tabella 1**) [7-11, 22-27]. Per quanto riguarda i DOAC, non ci sono ancora dati disponibili.

L'analisi condotta tramite il VAERS ha permesso di identificare 74 casi relativi alla comparsa di segni e sintomi correlabili alle emorragie che si sono verificate principalmente in soggetti di età superiore ai 65 anni sottoposti al trattamento con warfarin (corrispondente al 3% delle segnalazioni totali riportanti emorragia correlata ai vaccini antinfluenzali). La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco non erano clinicamente rilevanti (ad esempio contusione, ematoma nel sito di iniezione ed ecchimosi), infatti solo il 19% delle segnalazioni totali sono state classificate come gravi.

In meno della metà dei casi totali, l'applicazione del DIPS ha fatto emergere una possibile interazione vaccino-farmaco, anche se in linea generale è stato molto difficile valutare il ruolo del vaccino poiché i pazienti sono stati esposti ad altri agenti farmacologici concomitanti, tra cui acido acetilsalicilico, lisinopril, levotiroxina, idroclorotiazide e clopidogrel.

Tali risultati rendono difficile confermare l'ipotesi di una possibile interferenza del vaccino antinfluenzale sul metabolismo del warfarin [8, 24].

Le analisi condotte mediante l'utilizzo del VAERS e del Vigibase sono abbastanza sovrapponibili, infatti anche in quest'ultimo caso, i report di interesse (72,4%) sono risultati clinicamente non rilevanti e solo 8 report sono stati registrati come gravi.

Nel 45.2% di questi casi, i medici hanno indicato come sospetto e/o interagente sia il vaccino antinfluenzale sia il warfarin; tuttavia, nessun evento degno di nota ha suggerito una probabile interazione vaccino-warfarin (in termini di variazioni del valore di INR ed eventi emorragici). I risultati confermano che l'interazione farmacologica tra vaccino antinfluenzale e warfarin è improbabile (**Tabella 1**).

La valutazione del ruolo del vaccino antinfluenzale sul metabolismo del warfarin è risultata difficoltosa a causa della presenza di fattori confondenti, presenti nel VAERS e in Vigibase, quali dieta, stato nutrizionale, fattori genetici (polimorfismi dell'enzima deputato al metabolismo del warfarin, CYP2C9, e del suo target: vitamina K epossido reduttasi) e che sono risultati essere indipendenti dalla somministrazione del vaccino [59, 60]. I dati raccolti risultano di grande rilevanza, anche se questi non dovrebbero essere usati per allertare i medici di un potenziale aumento di segni e sintomi correlati ad eventi emorragici in seguito all'immunizzazione.

Per quanto concerne i DOAC, non sono stati identificati report correlati ad eventi emorragici registrati nel VAERS e nel Vigibase.

### Statine

Eventi minori come mialgia o artralgia sono comunemente associati all'esposizione ai vaccini antinfluenzali; tuttavia, la rabdomiolisi, una grave forma di miotossicità, non è ancora stata correlata all'utilizzo del vaccino antinfluenzale in pazienti non sottoposti a trattamento terapeutico con statine.

Dall'analisi del VAERS, su 209 casi registrati relativi ad eventi avversi correlati a rabdomiolisi/miopia, 26 (12,4%) sono insorti in pazienti in trattamento con statine. Il tempo medio di insorgenza dell'interazione è risultato essere di 8,4 giorni e di questi solo 5 casi sono stati riportati in letteratura [12-16]. Questo dato si è rivelato concorde con gli studi precedenti che hanno riferito un tempo medio di insorgenza di 6,5 giorni dopo la vaccinazione, sebbene non siano state riscontrate evidenze cliniche o dati di laboratorio che attribuiscono al vaccino antinfluenzale un ruolo definito nell'insorgenza di tali eventi avversi in pazienti in trattamento cronico con statine [12-16].

Un dato interessante è emerso dall'applicazione dell'algoritmo DIPS: nel 65,3% dei casi è stata osservata un'interazione vaccino-statine *possibile*, suggerendo che l'immunizzazione potrebbe in qualche modo interferire con il metabolismo delle statine. Tuttavia, in 12 report (46,1%), la terapia concomitante potrebbe aver avuto un impatto sull'insorgenza di casi gravi di rabdomiolisi dovute ad interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche. Allo stesso tempo, condizioni predisponenti, quali insufficienza renale e diabete mellito, possono avere incrementato la suscettibilità all'interazione farmaco-vaccino nei soggetti esposti. Inoltre, sono stati rilevati diversi fattori predisponenti che possono aver aumentato il rischio di rabdomiolisi nei soggetti trattati con statine, quali età avanzata, ipotiroidismo, ipertensione e politerapia [61].

La correlazione tra vaccino antinfluenzale e rabdomiolisi/miopia in pazienti trattati con statine, è stata riportata in 29 segnalazioni notificate tramite VigiBase (26,8% dei rapporti totali relativi all'esposizione di vaccini e statine), nelle quali entrambi gli agenti farmacologici sono stati registrati come sospetti o interagenti (da 51,7% dei medici segnalatori).

In linea con gli studi precedenti [12, 15, 16], la simvastatina è stata segnalata con maggior frequenza in entrambe le banche dati. È interessante ricordare che la simvastatina oltre ad essere la statina maggiormente associata ad un'elevata incidenza di tossicità muscolare è una molecola particolarmente lipofila e, rispetto alle altre statine meno lipofile, riesce a penetrare più a fondo nelle cellule muscolari inducendo miotossicità [62-66]. In aggiunta, la simvastatina viene metabolizzata dal CYP3A4, la cui attività potrebbe essere influenzata dal vaccino antinfluenzale comportando aumenti dei suoi livelli sierici e un conseguente incremento della tossicità muscolare.

La produzione di INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  è fortemente associata al vaccino antinfluenzale; queste citochine ledono l'espressione di proteine come OATP2B1, OATP1B1, e OATP1B3, le quali giocano un ruolo fondamentale nel trasporto dei farmaci, soprattutto a livello del fegato dove sono coinvolti nella via di detossificazione da statine [67-71].

Altre importanti considerazioni da fare sono relative al fatto che le statine rappresentano la classe di farmaci maggiormente commercializzata negli U.S.A [72]. Dai dati presenti nel FAERS (sistema di segnalazione degli eventi avversi associati all'utilizzo di farmaci gestito dalla FDA) è emerso che l'incidenza annuale di casi di rabdomiolisi è di 1,6 per 1,000,000 persone, con un tasso di segnalazione di 0,3-13,5 casi per 1,000,000 statine prescritte [73]. Alla luce di tutti questi aspetti, il numero di casi oggetto delle analisi discusse è esiguo, considerando tutti i soggetti sottoposti al trattamento con statine ed esposti al vaccino antinfluenzale.

In conclusione, i risultati emersi dall'analisi delle banche dati di farmacovigilanza non supportano la probabilità che vi sia un aumento di tossicità delle statine in pazienti esposti al vaccino antinfluenzale.

## Limiti

Lo studio oggetto della Rassegna ha molti limiti intrinseci, ben noti [74]. VAERS e VigiBase possono essere soggetti ad errori di segnalazione, *underreporting* e *overreporting* che potrebbero impattare considerevolmente sui risultati ottenuti [75].

Non è stato possibile eseguire un'analisi critica di tutti i casi inclusi nelle analisi a causa della mancanza di informazioni relative alla storia medica, ai dati di laboratorio e alle malattie attuali, fattori confondenti che vengono utilizzate per valutare accuratamente il nesso di causalità.

La qualità e la completezza dei report presenti nel VAERS sono variabili ed in molte segnalazioni non erano state riportate diagnosi mediche valide. Inoltre, poiché i dati presenti nel VAERS non includono un gruppo di confronto, non è stato possibile calcolare e

confrontare i tassi di eventi avversi nei soggetti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati e determinare se la vaccinazione è associata ad un aumentato rischio di un evento avverso. Infine, l'algoritmo DIPS non è stato sviluppato per valutare il ruolo dell'interazione farmaco-vaccino, complicando così la valutazione della causalità finale.

## Conclusione

Il numero esiguo di sospette interazioni farmaco-vaccino rilevate non impatta in alcun modo sul beneficio della vaccinazione antinfluenzale, che è quindi fortemente raccomandata; ciò non esclude, in linea generale, l'importanza di promuovere e sostenere iniziative improntate su un attento monitoraggio e una sistematica raccolta delle reazioni avverse ai vaccini in pazienti esposti a terapie farmacologiche concomitanti per il trattamento di patologie croniche. Inoltre, per approfondire ulteriormente un aspetto di cruciale importanza legato alla sicurezza delle vaccinazioni, in particolar modo nelle popolazioni fragili maggiormente esposte agli effetti tossici dei farmaci, la conduzione di studi basati sull'utilizzo di database sanitari-amministrativi consentirebbe di arginare i limiti che caratterizzano gli studi incentrati esclusivamente sui sistemi di segnalazione spontanea (tra cui la mancanza di un gruppo controllo), concorrendo ulteriormente a far luce sul fenomeno delle possibili interazioni farmaco-vaccino clinicamente rilevanti.

## Bibliografia

- [1] Disponibile al sito: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [2] Disponibile al sito: [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6207a1.htm?s\\_cid=rr6207a1\\_w#PersonsAtRiskMedicalComplicationsAttributableSevereInfluenza](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6207a1.htm?s_cid=rr6207a1_w#PersonsAtRiskMedicalComplicationsAttributableSevereInfluenza). Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [3] Disponibile al sito: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccine/approvedproducts/ucm123694.pdf>. Ultimo accesso il 28 settembre 2017.
- [4] Pellegrino P, Perrotta C, Clementi E, et al. Vaccine-drug interactions: cytokines, cytochromes, and molecular mechanisms. *Drug Saf.* 2015; 38: 781-7.
- [5] Pellegrino P, Carnovale C, Borsadoli C, et al. Two cases of hallucination in elderly patients due to a probable interaction between flu immunization and tramadol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 1615-6.
- [6] Pellegrino P, Clementi E, Capuano A, et al. Can vaccines interact with drug metabolism? *Pharmacol Res.* 2015; 92: 13-7.
- [7] Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. On the possible interaction between vaccines and drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70: 369-71.
- [8] Paliani U, Filippucci E, Gresele P. Significant potentiation of anticoagulation by flu-vaccine during the season 2001-2002. *Haematologica.* 2003; 88: 599-600.
- [9] Weibert RT, Lorentz SM, Norcross WA, et al. Effect of influenza vaccine in patients receiving long-term warfarin therapy. *Clin Pharm.* 1986; 5: 499-503.
- [10] Carroll DN, Carroll DG. Fatal intracranial bleed potentially due to a warfarin and influenza vaccine interaction. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 754-60.
- [11] Bussey HI, Saklad JJ. Effect of influenza vaccine on chronic warfarin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988; 22: 198-201.
- [12] Raman KS, Chandrasekar T, Reeve RS, et al. Influenza vaccine-induced rhabdomyolysis leading to acute renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 530-1.
- [13] Hamarat H, Yorulmaz G, Gönüllü EÖ, et al. Rhabdomyolysis probably induced by influenza vaccine and fibrinolytic therapy. *Eur J Rheumatol.* 2015; 2: 169.
- [14] Plotkin E, Bernheim J, Ben-Chetrit S, et al. Influenza vaccine—a possible trigger of rhabdomyolysis induced acute renal failure due to the combined use of cerivastatin and bezafibrate. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 740-1.
- [15] Shah SV, Reddy K. Rhabdomyolysis with acute renal failure triggered by the seasonal flu vaccination in a patient taking simvastatin. *BMJ Case Rep.* 2010; pii: bcr1120092485. doi:10.1136/bcr.11.2009.2485
- [16] Callado RB, Carneiro TG, Parahyba CC, et al. Rhabdomyolysis secondary to influenza A H1N1 vaccine resulting in acute kidney injury. *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11: 130-3.
- [17] Robertson WC. Carbamazepine toxicity after influenza vaccination. *Pediatr Neurol.* 2002; 26: 61-3.
- [18] Meredith CG, Christian CD, Johnson RF, et al. Schenker effects of influenza virus vaccine on hepatic drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 396-401.
- [19] Jann MW, Fidone GS. Effect of influenza vaccine on serum anticonvulsant concentrations. *Clin Pharm.* 1986; 5: 817-20.
- [20] Levine M, Jones MW, Gribble M. Increased serum phenytoin concentration following influenza vaccination. *Clin Pharm.* 1984; 3: 505-9.
- [21] Sawchuk RJ, Rector TS, Fordice JJ, et al. Effect of influenza vaccination on plasma phenytoin concentrations. *Ther Drug Monit.* 1979; 1: 285-8.
- [22] Jackson ML, Nelson JC, Chen RT, et al. Vaccines and changes in coagulation parameters in adults on chronic warfarin therapy: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 790-6.
- [23] Iorio AM, Camilloni B, Basileo M, et al. Influenza vaccination in patients on long-term anticoagulant therapy. *Vaccine.* 2006; 24: 6624-8.
- [24] Poli D, Chiarugi L, Capanni M, et al. Need of more frequent International normalized ratio monitoring in elderly patients on long-term anticoagulant therapy after influenza vaccination. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002; 13: 297-300.
- [25] Arnold WS, Mehta MK, Roberts JS. Influenza vaccine and anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Br J Clin Pract.* 1990; 44: 136-9.
- [26] Raj G, Kumar R, McKinney WP. Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term warfarin anticoagulation therapy. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1529-31.
- [27] MacCallum P, Madhani M, Mt-Isa S, et al. Lack of effect of influenza immunisation on anticoagulant control in patients on long-term warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 786-9.
- [28] Woodcock J, Behrman RE, Dal Pan GJ. Role of postmarketing surveillance in contemporary medicine. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 1-10.
- [29] Disponibile al sito: <http://www.micriscriscriscromedexsolutions.com/micriscriscriscromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.

- [30] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine adverse event reporting system - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1990; 39: 730-3.
- [31] Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, et al. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2015; 33: 4398-405.
- [32] Disponibile al sito: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aevi\\_manual.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf). Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [33] Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, et al. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *VAERS Working Group. Vaccine.* 1999; 17: 2908-17.
- [34] Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J.* 2008; 42: 409-19.
- [35] Lindquist M, Edwards IR. The WHO programme for International drug monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala monitoring center. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1180-7.
- [36] Norwegian Institute of Public Health. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2010.
- [37] Food, Drug Administration, 21CFR Part 600.80. Postmarketing reporting of adverse experiences. *Fed Reg.* 1997; 62: 52252-3.
- [38] Medical dictionary for regulatory activities. Disponibile al sito: <http://www.meddrmsso.com>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [39] Disponibile al sito: <https://www.meddra.org/standardised-meddra-queries>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [40] Disponibile al sito: [http://www.rch.org.au/clinical\\_guide/guideline\\_index/Anticonvulsant\\_Poisoning/](http://www.rch.org.au/clinical_guide/guideline_index/Anticonvulsant_Poisoning/). Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [41] Spiller HA, Bosse GM. Management of acute anticonvulsant overdose. *CNS Drugs.* 1996; 6: 113.
- [42] Disponibile al sito: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/tegretol.pdf>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [43] Disponibile al sito: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aevi\\_manual.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf). Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [44] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 674-80.
- [45] Bernstein ED, Gardner EM, Abrutyn E, et al. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine.* 1998; 16: 1722-31.
- [46] Gorski JC, Hall SD, Becker P, et al. *In vivo* effects of interleukin-10 on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 67: 32-43.
- [47] Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, et al. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol.* 1993; 44: 707-15.
- [48] Abdel-Razzak Z, Corcos L, Fautrel A, et al. Transforming growth factor-beta 1 down-regulates basal and polycyclic aromatic hydrocarbon-induced cytochromes P-450 1A1 and 1A2 in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol.* 1994; 46: 1100-10.
- [49] Clark MA, Bing BA, Gottschall PE, et al. Differential effect of cytokines on the phenobarbital or 3-methylcholanthrene induction of P450 mediated monooxygenase activity in cultured rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 1995; 49: 97-104.
- [50] Renton KW. Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2005; 1: 629-40.
- [51] Hayney MS, Muller D. Effect of influenza immunization on CYP3A4 activity in vivo. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43: 1377-81.
- [52] Palache A, Oriol-Mathieu V, Fino M, et al. Influenza Vaccine Supply task force (IFPMA IVS). Seasonal influenza vaccine dose distribution in 195 countries (2004-2013): little progress in estimated global vaccination coverage. *Vaccine.* 2015; 33: 5598-605.
- [53] Pack AM. The association between antiepileptic drugs and bone disease. *Epilepsy Curr.* 2003; 3: 91-5.
- [54] Sarco DP, Bourgeois BF. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *CNS Drugs.* 2010; 24: 399-430.
- [55] World Health Organization. Mental health [online]. Disponibile al sito: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/en/](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/). Ultimo accesso il 28 settembre 2017.
- [56] Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, et al. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113: 405-11.
- [57] Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in. *Pediatrics.* 2004; 114: 626-33.
- [58] Franco V, Crema F, Iudice A, et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res.* 2013; 70: 35-40.
- [59] Disponibile al sito: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/635921/Inactivated\\_influenza\\_vaccine\\_information\\_for\\_healthcare\\_practitioners.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/635921/Inactivated_influenza_vaccine_information_for_healthcare_practitioners.pdf). Ultimo accesso il 28 settembre 2017.
- [60] Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999; 353: 717-9.
- [61] Antons KA, Williams CD, Baker SK, et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2006; 119: 400-9.
- [62] Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 832-8.
- [63] Joshi HN. Differentiation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors by their relative lipophilicity. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5: 269-271.
- [64] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289: 1681-90.
- [65] Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 67-73.
- [66] Backes JM, Howard PA, Ruisinger JF, et al. Does simvastatin cause more myotoxicity compared with other statins? *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 2012-20.
- [67] Le Vee M, Jouan E, Moreau A, et al. Regulation of drug transporter mRNA expression by interferon- $\gamma$  in primary human hepatocytes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011; 25: 99-103.
- [68] Le Vee M. Regulation of drug transporter expression in human hepatocytes exposed to the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-6. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 685-93.
- [69] Lopez-Ramirez MA, Kingsley Male D, Wang C, et al. Cytokine-induced changes in the gene expression profile of a human cerebral microvascular endothelial cell-line, hCMEC/D3. *Fluids and Barriers of the CNS.* 2013; 10: 27.
- [70] Grube M, Köck K, Oswald S, et al. Organic anion transporting polypeptide 2B1 is a high-affinity transporter for atorvastatin and is expressed in the human heart. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80: 607-20.
- [71] Romaine SPR, Bailey KM, Hall AS, et al. The influence of SLC01B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10: 1-11.
- [72] Lindsley CW. The top prescription drugs of 2011 in the United States: antipsychotics and antidepressants once again lead CNS therapeutics. *ACS Chem Neurosci.* 2012; 3: 630-1.
- [73] Davidson MH, Clark JA, Glass LM, et al. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 32-43.
- [74] Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann.* 2004; 33: 599-606.
- [75] Vellozzi C, Broder KR, Haber P, et al. Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009-january 31, 2010. *Vaccine.* 2010; 28: 7248-55.

# ANALISI DELLE ADR DA ANTICOAGULANTI ORALI IN UNA DIVISIONE DI MEDICINA GENERALE: MODALITÀ DI PRESENTAZIONE, PREVENIBILITÀ E NECESSITÀ DEL MONITORAGGIO CLINICO

## Analysis of ADRs from oral anticoagulants in an Internal Medicine Department: clinical pictures, prevention and need for clinical monitoring

Giuditta Violetta Vighi<sup>1</sup>, Giulia Spada<sup>1</sup>, Silvia Pagani<sup>2</sup>, Marco Ruocco<sup>1</sup>, Marita Sironi<sup>1</sup>, Mauro Venegoni<sup>2</sup>, Giuseppe Danilo Vighi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Farmacia Ospedaliera ASST di Vimercate (MB)

<sup>2</sup>Medicina Interna ASST di Vimercate (MB)

### Keywords

Pharmacovigilance  
Oral Anticoagulants  
Adverse Drug Reactions  
Preventability  
Emergency Department

### Abstract

**Background** In RCTs, oral anticoagulants, both vitamin K inhibitors (VKAs) and direct anticoagulants (DOACs) have proven to be useful in preventing and treating thromboembolic diseases. A retrospective cohort study was conducted for one year in the Medical ward of the Vimercate Hospital to identify patient characteristics with adverse reactions from anticoagulants. The aim of the study was to evaluate the incidence of anticoagulants serious adverse drug reactions conditioning hospital admission, the percentage of preventable reactions and the determinants of those.

**Methods** Among the hospitalized patients between November 1, 2015 and October 31, 2016, patients admitted in Internal Medicine departments were selected. Patients with adverse drug reactions (ADRs) from anticoagulants were identified.

**Results** In the period included there were 2064 admissions in the departments of Internal Medicine. 102 eligible patients were identified (4.9%); of these 48 were females, 54 males. The average age was 81.9 (from 60 to 95 years). Out of 102 cases, 68 used AVKs and 34 DOACs. The admission diagnosis was cardiac failure following anemia or hemorrhage (56 cases), in 29 acute hemorrhage, sometimes not associated with anemia; in 17 anemia not associated with hemorrhage. Among the 102 patients, 60 (59%) took drugs with major interactions with the anticoagulants. The risk of bleeding during therapy with VKAs, analyzed with the HAS-BLED score showed that 65 patients had a score >3 which correlates with a high risk of major bleeding.

**Conclusions** This study highlights the large percentage of adverse reactions from oral anticoagulants that can be avoided with more careful patient management. Beyond the monitoring of therapy in patients treated with VKAs, it has to be stressed the importance of periodic controls of blood count and renal function in patients taking DOACs, especially the oldest patients. A picture of cardiac failure often anticipates the signs of hemorrhage/anemia.

## Introduzione

Gli anticoagulanti orali, sia inibitori della vitamina K che inibitori dei fattori della coagulazione, si sono dimostrati utili nel prevenire e curare le malattie tromboemboliche, anche nella popolazione anziana [1-5] è molto aumentato in questi anni.

Per molto tempo gli inibitori della vitamina K (AVK) sono stati gli unici anticoagulanti orali presenti sul mercato; ormai da una decina di anni sono comparsi gli anticoagulanti diretti (DOAC), che, non richiedendo controlli ravvicinati dell'INR e avendo una più

Corrispondenza: Dr.ssa Giuditta Violetta Vighi. U.O. Farmacia Ospedaliera ASST di Vimercate, Via Santi Cosma e Damiano, 10 - 20871 Vimercate [MB].  
E-mail: giudittavioletta.vighi@asst-vimercate.it

rapida insorgenza d'azione, stanno diventando in tutti i paesi gli anticoagulanti orali più prescritti. Contemporaneamente sono comparsi in letteratura articoli che sottolineano alcuni problemi dei DOAC, come la sensibilità ai livelli di filtrato glomerulare [6], il rischio della sottovalutazione dei rischi da parte dei pazienti [7], le interazioni con altri farmaci [8, 9].

Per verificare i rischi e l'appropriatezza d'uso di vecchi e nuovi anticoagulanti orali, nella reale pratica clinica, abbiamo condotto uno studio sui pazienti ricoverati nei reparti di Medicina Interna dell'Azienda socio-sanitaria territoriale di Vimercate dal 1 novembre 2015 al 31 ottobre 2016.

Il nostro obiettivo era quello di valutare l'incidenza di sospette reazioni avverse gravi dovute all'assunzione di anticoagulanti che hanno provocato il ricovero ospedaliero, la percentuale di reazioni avverse prevenibili e le cause di queste.

## Materiali e metodi

### Selezione del campione

Le schede di Pronto Soccorso e le cartelle cliniche sono state anonimizzate dal Centro Elaborazione Dati con un codice di riferimento che rendeva impossibile risalire ai pazienti.

Attraverso la revisione delle schede anonimizzate sono stati estratti i dati dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali ricoverati in Medicina dal Pronto Soccorso con diagnosi di emorragia in atto, anemia significativa (Emoglobina [Hb] <11 g/L, scompenso di circolo (documentato da elevamento del peptide natriuretico di tipo B [pro-BNP]) accompagnato da anemia o emorragia, o *International Normalized Ratio* (INR) >5 (nei pazienti trattati con AVK).

Sono stati esclusi i casi che, pur in terapia con anticoagulanti orali, avevano le seguenti caratteristiche, che impedivano una imputabilità certa:

- Hb  $\geq 11$  g/dL (esclusi i casi di emorragia conclamata);
- anemia in presenza di scompenso multifattoriale;
- velocità di filtrazione glomerulare (VFG) <30 mL/min (esclusi i casi di emorragia conclamata);
- anemia da diminuita produzione (compromissione midollare).

Le informazioni registrate per ogni caso sono state:

- dati anamnestici (età, sesso),
- data accesso,
- data dimissione/decesso,
- diagnosi all'ingresso e alla dimissione,
- terapie (informazioni sulla terapia anticoagulante, prescrizione alla dimissione, altre terapie),
- patologie concomitanti,
- parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno),
- esami di laboratorio (emoglobina, INR, Volume Globulare Medio, funzionalità renale, proBNP),
- azioni intraprese (sospensione degli anticoagulanti, cambio della terapia, trasfusioni ecc.).

### Analisi dei dati

Per valutare le caratteristiche dei pazienti con reazioni avverse da anticoagulanti orali, sono stati valutati diversi parametri quali l'età, la funzionalità renale (VFG), il numero di farmaci assunti e tra questi, quelli in grado di aumentare l'incidenza del sanguinamento e quelli determinanti interazioni maggiori con gli anticoagulanti. Si definiscono come interazioni maggiori le reazioni potenzialmente gravi dovute ad associazioni di farmaci, che dovrebbero essere evitate. Queste sono state determinate utilizzando la banca dati delle interazioni farmacologiche fornite da *Micromedex Drug-Reax* [10]. È stato anche valutato il numero di trasfusioni eseguite.

Il rischio di sanguinamento correlato agli AVK è stato calcolato attraverso lo score HAS-BLED [11].

È stata condotta inoltre una valutazione della prevedibilità delle reazioni avverse da farmaci (ADR) nella popolazione selezionata, considerando come ADR prevenibili le reazioni avverse che potevano essere evitate attraverso l'analisi di alcuni fattori, quali INR >5 e lo score HAS-BLED elevato ( $\geq 3$ ) per gli AVK, la diminuzione del filtrato glomerulare e le interazioni maggiori sia per AVK che per DOAC.

Lo studio è stato notificato al Comitato Etico della provincia di Monza-Brianza presso l'ASST Monza (Ospedale San Gerardo).

## Risultati

Nel periodo compreso tra l'1 novembre 2015 e il 31 ottobre 2016 gli accessi al Pronto Soccorso (PS) sono stati 72.440, e questi hanno generato 2.064 ricoveri nei reparti di medicina interna.

In base ai criteri di inclusione/esclusione, sono stati identificati 102 pazienti eleggibili (102/2064, 4,94%); di questi 48 erano femmine (47%), 54 maschi (53%). L'età media era di 81,7 anni, con un range da 60 a 95 anni. Nella **Tabella 1** sono riportati i dati anagrafici e clinici suddivisi per AVK e DOAC.

La degenza media in questa popolazione è stata di 12,60 giorni (DS  $\pm 7,56$ ), più elevata di quella normalmente riscontrata per gli altri pazienti ricoverati in Medicina Interna a Vimercate (9, 18 giorni). I pazienti deceduti durante il ricovero sono stati 4, di cui 3 per cause diverse dalla reazione avversa e un uomo di 79 anni deceduto per ematemesi e melena da ulcera duodenale. Nel gruppo dei 102 pazienti, 56 avevano uno scompenso cardiaco acuto correlato a una anemizzazione o conseguente ad una emorragia massiva acuta; 12 avevano una anemia senza evidenza di sanguinamento in atto, 34 avevano una emorragia acuta evidente in alcuni casi non associata a anemia. Il 67% dei pazienti assumeva AVK (66 warfarin, 2 acenocumarolo), il restante 33% era in terapia con DOAC (14 apixaban, 12 dabigatran e 8 rivaroxaban).

**Tabella 1** Dati anagrafici e clinici della popolazione studiata.

|                          |                                 | DOAC  |    | AVK   |    | TOTALE |    |
|--------------------------|---------------------------------|-------|----|-------|----|--------|----|
|                          |                                 | N°    | %  | N°    | %  | N°     | %  |
| SESSO                    | M                               | 18    | 53 | 36    | 53 | 54     | 35 |
|                          | F                               | 16    | 47 | 32    | 47 | 48     | 47 |
| ETÀ (anni)               | 60-70                           | 1     | 3  | 3     | 4  | 4      | 4  |
|                          | 70-80                           | 12    | 35 | 25    | 37 | 37     | 36 |
|                          | >80                             | 21    | 62 | 40    | 59 | 61     | 59 |
| VFG (ml/min)             | <30                             | 4     | 12 | 14    | 21 | 18     | 18 |
|                          | 30<VFG≤50                       | 16    | 47 | 26    | 38 | 42     | 41 |
|                          | 50<VFG≤60                       | 5     | 15 | 7     | 10 | 12     | 12 |
|                          | >60                             | 9     | 26 | 16    | 23 | 25     | 24 |
|                          | Non rilevabile                  | 1     | 3  | 4     | 6  | 5      | 5  |
| N° FARMACI ASSUNTI       | ≤5                              | 7     | 21 | 10    | 15 | 17     | 17 |
|                          | >5                              | 27    | 79 | 58    | 85 | 85     | 83 |
| SCOMPENSO                | PRESENTE                        | 16    | 47 | 40    | 59 | 56     | 55 |
| COMORBIDITÀ              | FIBRILLAZIONE ATRIALE           | 30    | 88 | 48    | 71 | 78     | 76 |
|                          | IPERTENSIONE                    | 26    | 76 | 48    | 71 | 74     | 72 |
|                          | DIABETE MELLITO                 | 14    | 41 | 31    | 46 | 45     | 44 |
|                          | INSUFFICIENZA RENALE CRONICA    | 3     | 9  | 28    | 41 | 31     | 30 |
|                          | ALTRE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI | 18    | 53 | 36    | 53 | 54     | 53 |
| GIORNI DI DEGENZA, Media |                                 | 11,64 |    | 11,98 |    | 11,89  |    |
| N° TRASFUSIONI           |                                 | 13    | 38 | 30    | 44 | 43     | 42 |
| SOSPENSIONE TERAPIA      |                                 | 13    | 38 | 15    | 22 | 28     | 27 |
| SWITCH TERAPIA           |                                 | 5     | 15 | 10    | 15 | 15     | 15 |

DOAC anticoagulanti diretti; AVK antagonisti della vitamina K.

Il rischio di sanguinamento in corso di terapia con AVK nella popolazione analizzata è stato valutato secondo lo score HAS-BLED, e nella **Tabella 2** è riportato il dettaglio dei 68 pazienti. Come si può vedere il punteggio medio era 3,51 (DS  $\pm$ 0,66) e solo 3 pazienti avevano un punteggio intermedio (2), mentre tutti gli altri avevano un punteggio elevato (3-5) che correla con un alto rischio di sanguinamenti maggiori. Il tipo di emorragia, o il riscontro di anemia senza evidente emorragia è presentato nella **Tabella 3**. Per analizzare la funzionalità renale abbiamo suddiviso la popolazione in studio in 4 classi:

- VFG < 30, grave compromissione renale;
- 30 < VFG < 50, moderata compromissione renale;
- 50 < VFG < 60, lieve compromissione renale;
- VFG > 60, funzione renale normale;
- nr, parametro non riportato in cartella clinica.

Il 18% dei pazienti presentava un VFG <30 mL/min, il 41% un VFG tra 30 e 50 mL/min, il 12% VFG superiore a 50 mL/min, il 24% una funzione renale nella norma e nel 5% dei casi non era disponibile il dato in cartella clinica.

**Tabella 2** Rischio di sanguinamento maggiore con punteggio HAS-BLED nei 68 pazienti trattati con AVK.

| PUNTEGGIO HAS-BLED         | N° PAZIENTI     |
|----------------------------|-----------------|
| 2                          | 3               |
| 3                          | 30              |
| 4                          | 32              |
| 5                          | 3               |
| Punteggio (media $\pm$ DS) | 3,49 $\pm$ 0,64 |

**Tabella 3** Tipo di emorragia o riscontro di anemia senza emorragia palese.

| DIAGNOSI                        | DOAC |    | AVK |    | TOTALE |    |
|---------------------------------|------|----|-----|----|--------|----|
|                                 | N°   | %  | N°  | %  | N°     | %  |
| SANGUINAMENTI GASTROINTESTINALI | 8    | 23 | 9   | 13 | 17     | 17 |
| EMATEMESI                       | 1    | 3  | 1   | 1  | 2      | 2  |
| MELENA                          | 6    | 18 | 2   | 3  | 8      | 8  |
| PROCTORRAGIA                    | 4    | 12 | 6   | 9  | 10     | 10 |
| EMATOMA                         | 2    | 6  | 5   | 7  | 7      | 7  |
| ALTRI SANGUINAMENTI             | 1    | 3  | 5   | 7  | 6      | 6  |
| ANEMIA SENZA EMORRAGIA          | 5    | 18 | 9   | 13 | 14     | 14 |
| SCOMPENSO CARDIACO              | 16   | 47 | 40  | 59 | 56     | 55 |

DOAC anticoagulanti diretti; AVK antagonisti della vitamina K.

Il numero di farmaci assunti dai singoli pazienti andava da un minimo di 3 a un massimo di 16: media 8,54 (DS  $\pm$ 3,13). Nella nostra popolazione i pazienti in politerapia (più di 5 farmaci contemporaneamente) erano l'80%, di cui il 31% assumeva più di 10 farmaci.

Tra i 102 pazienti, 60 (59%) assumevano farmaci con potenziali interazioni maggiori con gli anticoagulanti. In 34 casi l'interazione era con un farmaco, in 22 casi con due farmaci e in 4 casi con tre farmaci. I farmaci interagenti registrati con la relativa frequenza sono riportati nella **Tabella 4**. Le interazioni erano in 38 casi con statine, in 22 casi con amiodarone, in 12 casi con antiaggreganti, in 9 casi con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), in 4 casi con steroidi e in 2 casi con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

**Tabella 4** I farmaci interagenti con relativa frequenza.

| FARMACI         | DOAC |    | AVK |    | TOTALE |    |
|-----------------|------|----|-----|----|--------|----|
|                 | N°   | %  | N°  | %  | N°     | %  |
| AMIODARONE      | 13   | 38 | 9   | 13 | 22     | 22 |
| ANTIAGGREGANTI  | 1    | 3  | 11  | 16 | 12     | 12 |
| FANS            | 1    | 3  | 1   | 1  | 2      | 2  |
| CORTICOSTEROIDI | 1    | 3  | 3   | 4  | 4      | 4  |
| SSRI            | 4    | 12 | 5   | 7  | 9      | 9  |
| STATINE         | 12   | 35 | 26  | 38 | 38     | 37 |

DOAC anticoagulanti diretti; AVK antagonisti della vitamina K.

Nel gruppo di pazienti trattati con AVK, 11 su 68 (16%) avevano un INR >5 e 2 un INR ≥10.

Dei 102 pazienti analizzati ben 75 avevano criteri per cui la ADR era prevenibile (72%): 37 con un criterio, 31 con 2 criteri, 7 con ben 3 criteri (**Tabella 5**). I criteri considerati erano: interazioni maggiori con altri farmaci in terapia (che ne sconsigliavano l'associazione), alto rischio di sanguinamento testimoniato da score HAS-BLED elevato (≥3), INR >5 che documenta un monitoraggio inadeguato della terapia con AVK.

**Tabella 5** ADR prevedibili.

| ADR            | DOAC |    | AVK |    | TOTALE |    |
|----------------|------|----|-----|----|--------|----|
|                | N°   | %  | N°  | %  | N°     | %  |
| HAS-BLED ≥3    |      |    | 65  | 96 | 65     | 96 |
| INR>5          |      |    | 11  | 16 | 11     | 16 |
| 1 INTERAZIONE  | 17   | 50 | 17  | 25 | 34     | 33 |
| 2 INTERAZIONI  | 4    | 12 | 18  | 26 | 22     | 22 |
| 3 INTERAZIONI  | 2    | 6  | 2   | 3  | 4      | 4  |
| VFG <30 mL/min | 4    | 12 | 14  | 21 | 18     | 18 |

DOAC anticoagulanti diretti; AVK antagonisti della vitamina K; INR *international normalized ratio*; VFG velocità di filtrazione glomerulare.

Nel gruppo dei pazienti in terapia con AVK hanno dovuto ricorrere a trasfusioni ben 29 su 66 (44%) in warfarin e 1 su 2 in acenocumarolo. Tra i pazienti in NAO hanno ricevuto trasfusioni 4 su 14 in apixaban (28,57%), 5 su 12 in dabigatran (41,7%), 4 su 8 (50%) in rivaroxaban; in totale le trasfusioni si sono rese necessarie in 43 dei 102 pazienti arruolati (42,2%).

Dei 102 pazienti dimessi, 46 hanno ripreso la terapia anticoagulante precedente il ricovero; 2 l'hanno ripresa dopo 1 settimana, per 4 è stata programmata una rivalutazione del rischio a distanza di tempo. 35 pazienti (34,3%) hanno sospeso alla dimissione la terapia anticoagulante, e 15 pazienti (14,7%) sono stati dimessi con una terapia anticoagulante diversa da quella precedente il ricovero. Nello specifico 10 pazienti in terapia con warfarin hanno cambiato terapia (7 con eparina, 3 con NAO). Tre pazienti in terapia con apixaban, uno con dabigatran e uno con rivaroxaban sono passati a eparina.

Quindi globalmente il 49% ha sospeso o modificato la terapia anticoagulante precedente.

In 48 casi era esplicitamente riportato in cartella clinica il nesso di causalità tra sanguinamento e terapia anticoagulante, ma solo in 7 di questi era stata effettuata una segnalazione di sospetta ADR nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

## Discussione

Il nostro studio utilizza i dati del Pronto Soccorso e quelli della cartella clinica, dei dati di laboratorio e immagini, per valutare l'appropriatezza d'uso degli anticoagulanti orali. La nostra analisi evidenzia una grande percentuale di ADR prevenibili, che indicano una diffusa inappropriata d'uso degli anticoagulanti orali, per la carenza di periodici controlli di laboratorio e per la sottovalutazione di interazioni maggiori.

### Comparazione con altri studi

Nella nostra analisi la popolazione di pazienti ricoverati per ADR gravi da anticoagulanti orali rappresenta il 4,9% di tutti i ricoveri in Medicina Interna e lo 0,14% di tutti gli accessi in PS. Questo dato è difficilmente confrontabile con altri, perché si riferisce ad un solo reparto ospedaliero: per esempio lo studio di Perrone e coll. [12] che ha utilizzato i dati dello studio MEREAFAPS negli anni 2010-2011, ha rilevato che lo 0,35% degli accessi al PS è dovuto ad ADR e che, di questi, il 15% richiedeva il ricovero. Anche Budnitz [13] identifica lo 0,24% degli accessi al PS correlati ad ADR. D'altra parte, la grande variabilità della percentuale di ADR che causano ricovero ospedaliero o insorgono durante la degenza è evidenziata da una recente revisione di Bouvy [14], che mostra come il tasso di ospedalizzazione per ADR spazi dallo 0,5% al 12,8% di tutti i pazienti che accedono al Pronto Soccorso, con una mediana del 3,6% e una media del 4,6% di tutti i ricoveri. Questa variabilità è probabilmente legata ai diversi criteri utilizzati per definire le reazioni avverse.

Nel nostro studio la grande maggioranza di pazienti con anemia (e anche in alcuni casi con emorragia) si è presentata in PS con i segni di scompenso di circolo, e un successivo emocromo ha documentato la presenza di anemia, talora acuta (con valori di emoglobina ancora alti), talora cronica (con valori bassi di Hb). Lo scompenso cardiaco era favorito dalla presenza di fibrillazione atriale (47 casi), di TVP/TEP (5 casi) e di miocardiopatia dilatativa (2 casi).

Lo scompenso cardiaco non viene solitamente considerato come indicatore di una possibile reazione avversa da anticoagulanti: i nostri dati sottolineano la necessità, soprattutto nei pazienti anziani, di monitorare, attraverso visite ed esami clinici, il compenso di circolo dei pazienti, e di sospettare, nei pazienti scoagulati, un episodio emorragico, in presenza di uno scompenso insorto improvvisamente. Aver preso in esame i pazienti ricoverati con scompenso può inoltre aver aumentato, nella nostra casistica, la percentuale di ricoveri per ADR da anticoagulanti orali.

Che le reazioni avverse da anticoagulanti siano tra le più frequenti è stato confermato da Budnitz [13]: lo studio ha coinvolto 21.298 pazienti in 63 ospedali statunitensi nel biennio 2004-2005 e ha mostrato che gli anticoagulanti rappresentavano il farmaco più comunemente implicato nelle ADR gravi che hanno richiesto l'ospedalizzazione e sono stati la seconda causa, dopo l'insulina, di accesso al PS per ADR gravi.

Nello studio di Perrone [12], gli accessi al PS per ADR da anticoagulanti erano il 18,6% degli accessi totali e warfarin era al primo posto tra i farmaci che avevano provocato l'ospedalizzazione (263 pazienti su 1.332 ricoverati per ADR, 19,7%) e con il più alto numero di reazioni prevenibili (150 su 263, 57,0%). Questi dati sono stati confermati dallo studio di Shehab [15], che dimostra l'aumento dei casi di ADR da anticoagulanti rispetto al periodo 2005-2006; nelle persone con età maggiore di 65 anni tre classi di farmaci (anticoagulanti, antidiabetici e oppioidi sono implicati nel 60% delle visite in PS per ADR, e 4 anticoagulanti [warfarin, rivaroxban, dabigatran, ed enoxaparina] sono tra le 15 molecole più frequentemente implicate).

Nella nostra casistica le reazioni prevenibili sono il 73,5%, una percentuale ben più elevata che in altri studi, sia perché abbiamo preso in esame solo le reazioni da anticoagulanti, sia perché abbiamo usato più parametri; infatti mentre nel lavoro di Perrone sono stati utilizzati i criteri di Schumock modificati [16] che sono adatti a valutare la prevenibilità delle ADR in generale, noi abbiamo utilizzato criteri specifici per gli anticoagulanti quali le interazioni maggiori con i farmaci concomitanti e, per gli AVK, un valore di INR >5, e lo score HAS-BLED. L'alta percentuale di pazienti con HAS BLED >3 non è una controindicazione all'uso degli anticoagulanti orali, ma indica la necessità di uno stretto controllo medico [17]. Avendo usato differenti criteri per AVK e DOAC non è possibile comparare il tasso di prevenibilità tra queste due categorie di farmaci.

Nella nostra casistica l'età dei pazienti è molto alta, riflettendo quella dei ricoverati nei reparti di medicina; infatti varia dai 60 ai 95 anni, con una età media di 82 anni. Tale dato è in linea con quanto già riportato da Budnitz e Perrone, che ha evidenziato come vi sia un progressivo incremento di ADR gravi con l'aumentare dell'età [12, 13]. La degenza media di questa popolazione è significativamente più elevata di quella generale in Medicina Interna (11,89 vs 9,18 giorni), espressione di una maggiore gravità del quadro clinico che tali pazienti presentano.

Il rischio di sanguinamento valutato con lo score HAS-BLED ha evidenziato come su 68 pazienti trattati con AVK, ben 65 avevano un punteggio elevato ( $\geq 3$ ) che corrisponde ad alto rischio di emorragia e che avrebbe dovuto indurre a scelte più appropriate di terapia e/o ad un monitoraggio più attento e continuativo dei segni e dei sintomi di ADR da anticoagulanti. Non abbiamo utilizzato lo score HAS-BLED per i DOAC perché l'algoritmo non è validato per questi farmaci.

Nel sottogruppo dei trattati con AVK, come abbiamo già precedentemente enunciato, vi erano 11 pazienti con INR  $>5$  e 2 con INR  $>10$ . In questi pazienti è quindi probabilmente mancato un monitoraggio appropriato che avrebbe potuto prevenire la ADR. I casi che hanno richiesto trasfusioni oscillano tra il 30% e il 50%, dimostrando la gravità delle condizioni dei pazienti; non c'è una differenza sostanziale tra AVK e DOAC. Il 59% dei pazienti con ADR da anticoagulanti mostrava una riduzione del filtrato glomerulare moderata o severa: anche se non esiste una controindicazione assoluta all'uso dei DOAC con questi livelli di VFG, questo dato suggerisce la necessità di periodici controlli della funzione renale, specie nel caso dei pazienti più anziani, come nella nostra casistica. Un recente lavoro di Viprey [18] sottolinea l'esigenza di monitorare obbligatoriamente la funzione renale in pazienti in terapia con DOAC.

C'è una correlazione tra aumento del numero di farmaci concomitanti e l'occorrenza di ADR da anticoagulanti; Alexopoulou [19] in uno studio sulle ADR come causa di ricovero in un ospedale per sei mesi rilevava che il numero medio di farmaci assunti era l'unico indicatore predittivo dei ricoveri ospedalieri per ADR, e anche nello studio di Perrone l'analisi di regressione multipla mostra una associazione significativa tra uso di un grande numero di farmaci e rischio di ADR che richiede il ricovero ospedaliero. Nel nostro studio l'81,5% dei pazienti erano in politerapia assumendo più di 5 farmaci al giorno e il 30,6% ne assumeva più di 10.

Un altro aspetto rilevante è rappresentato dall'alta frequenza di potenziali interazioni maggiori tra gli anticoagulanti e gli altri farmaci in terapia cronica; infatti il 59% dei casi assumeva fino a 3 farmaci concomitanti, noti come causa di potenziali interazioni maggiori, che costituiscono controindicazioni assolute, per il rischio elevato di sanguinamento.

La necessità di trasfusioni nei pazienti ricoverati andava dal 30 al 44% dei casi, ed indicava la gravità delle emorragie: non vi erano differenze di rilievo tra VKA e DOAC. Un problema diventato di grande attualità con l'introduzione dei DOAC è quello dell'educazione dei pazienti. I pazienti in terapia con dicumarolici sono costretti a frequenti controlli dell'INR, e quindi, ad essere più controllati dal personale sanitario. I pazienti in terapia con i DOAC hanno minori necessità di controlli, e quindi devono essere responsabilizzati rispetto alla terapia anticoagulante, come sottolineato da Vormfelde [20], che ha dimostrato l'efficacia dell'educazione dei pazienti nel ridurre i rischi da anticoagulanti.

In Italia un problema ulteriore nella gestione dei pazienti in terapia con i DOAC è dato dalla confusione dei ruoli: il medico specialista è quello delegato a redigere il piano terapeutico, ma poi i controlli e la gestione del paziente sono affidati al Medico di Medicina Generale. La competenza e la responsabilizzazione dei Medici di Medicina Generale deve essere potenziata, anche attraverso miglioramento della formazione.

Una controprova della inappropriata d'uso degli anticoagulanti si ha nell'alta percentuale di pazienti che dopo il ricovero per ADR ha sospeso la terapia anticoagulante (34,3%) o l'ha modificata (14,7%); globalmente quindi quasi la metà dei pazienti ha sospeso o modificata la terapia preesistente al ricovero.

Una maggiore attenzione alle interazioni tra farmaci, al rischio emorragico (score HAS-BLED) e al controllo dell'INR (per gli AVK), con periodici controlli della crasi ematica e funzione renale potrebbe verosimilmente ridurre in modo consistente le ADR da anti-

coagulanti e indurre anche un risparmio importante delle risorse del SSN. Dalla nostra analisi infatti emerge la necessità di monitorare l'emoglobina come parametro in grado di rilevare un sanguinamento cronico occulto in corso di terapia anticoagulante e di prevenire l'insufficienza cardiaca che è il motivo più frequente di ospedalizzazione tra i pazienti con ADR grave da anticoagulanti.

Va anche sottolineata la scarsa propensione del personale sanitario alla segnalazione delle reazioni avverse da farmaci nella rete nazionale di farmacovigilanza; infatti solo il 6,9% delle ADR rilevate nei 102 pazienti erano state segnalate. D'altra parte, come evidenziato da Hazell e Shakir [21] nella loro metanalisi, anche nelle reazioni gravi il tasso di *under reporting* varia tra l'80 e in 95%. Inoltre è possibile che la maggior parte del personale sanitario consideri "normale" la comparsa di anemia, emorragia e conseguente insufficienza cardiaca in corso di terapia con anticoagulante, non percependo l'importanza della segnalazione per ottenere una reale conoscenza del profilo di rischio di queste terapie.

#### Punti di forza e di debolezza dello studio

Il nostro studio ha come punto di forza quello di avere avuto accesso contemporaneamente alle schede di Pronto Soccorso, alle cartelle cliniche, alle lettere di dimissione, alla Rete Nazionale di farmacovigilanza. In questo modo è stato possibile registrare la diagnosi dei pazienti in Pronto Soccorso, le terapie in Pronto Soccorso e durante il ricovero, gli esami di laboratorio, le diagnosi e le terapie alla dimissione. Questo ci ha permesso di valutare oggettivamente la congruità e l'appropriatezza della terapia anticoagulante.

Un limite del nostro studio è quello di essere uno studio retrospettivo, per cui non possiamo escludere che reazioni avverse da anticoagulanti siano sfuggite in Pronto Soccorso, anche se questo non dovrebbe aver influito su quelle gravi, che hanno richiesto il ricovero in Ospedale. Inoltre non abbiamo a disposizione dati dei pazienti dopo la dimissione dall'ospedale.

## Conclusioni

Le ADR gravi sono un problema clinico rilevante, soprattutto nella popolazione anziana [22].

Il fardello di morte, invalidità, sofferenze che queste reazioni determinano deve stimolare un'attenzione maggiore ad una prescrizione appropriata. Gli studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia degli anticoagulanti nell'età avanzata, in una situazione di attento monitoraggio dei pazienti. Ma per ottenere gli stessi risultati la pratica clinica quotidiana deve essere altrettanto scrupolosa degli studi clinici. Se è importante che il monitoraggio della terapia con AVK sia eseguito in maniera stringente, bisogna anche sottolineare l'importanza, per i pazienti trattati con DOAC, del monitoraggio periodico della crasi ematica e della funzione renale, soprattutto nei grandi anziani. La comparsa di segni di scompenso cardiaco in un paziente scoagulato deve essere il campanello d'allarme per una possibile emorragia misconosciuta.

La ricerca di possibili interazioni maggiori dovrebbe essere eseguita periodicamente dai prescrittori, specie in pazienti con polipatologie, e a questo proposito si sottolinea l'importanza che nei programmi di prescrizione informatizzati, siano presenti i warning per le interazioni negative maggiori. L'educazione dei pazienti è poi un fattore decisivo, soprattutto con gli anticoagulanti diretti che non richiedono controlli stringenti e quindi lasciano i pazienti meno controllati dal personale sanitario.

*Lavoro svolto all'interno del progetto MEREAFaPS finanziato da AIFA con fondi per la Farmacovigilanza.*

## Bibliografia

- [1] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al.; RELY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 321-8.
- [2] Khan F, Huang H, Datta YH. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42: 573-8.
- [3] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981-92.
- [4] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883-91.
- [5] Saraf K, Morris P, Garg P, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. *Postgrad Med J*. 2014; 90: 520-8.
- [6] Freedman B, Potpara TS, Lyp GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388: 806-17.
- [7] Raschi E, Bianchin M, De Ponti R, et al. Emerging therapeutic uses of direct-acting oral anticoagulants: An evidence-based perspective. *Pharmacol Res*. 2017; 120: 206-18.
- [8] Villines TC, Peacock WF. Safety of direct oral anticoagulants: insights from postmarketing studies. *Am J Emergency Med*. 2016; 34: 9-13.
- [9] Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017; 31: 193-203.
- [10] Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.niguarda.clas.cineca.it/> ultimo accesso 8.3.2019.
- [11] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
- [12] Perrone V, Conti V, Venegoni M, et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: a retrospective 2-year characterization. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014; 6: 505-14.
- [13] Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006; 296: 1858-66.
- [14] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015; 38: 437-53.
- [15] Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016; 316: 2115-25.
- [16] Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992; 27: 538.
- [17] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2719-47.
- [18] Viprey M, Jeannin R, Piriou V, et al. Prevalence of drug-related problems associated with direct oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42: 58-63.
- [19] Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 505-10.
- [20] Vormfelde SV, Abu Abed M, Hua TD, et al. Educating orally anticoagulated patients in drug safety: a cluster-randomized study in general practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 607-14.
- [21] Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic, review. *Drug Saf*. 2006; 29: 385-96.
- [22] Nobili A, Licata G, Salerno F et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 507-19.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

### Trattamento della dislipidemia nell'anziano

#### DRUG THERAPY OF DYSLIPIDEMIA IN THE ELDERLY

Yandrapalli S, Gupta S, Andries G, et al.

*Drugs Aging*, pubblicato on line il 7 gennaio 2019

#### RIASSUNTO

##### Malattie cardiovascolari aterosclerotiche e dislipidemia negli anziani

L'incidenza e la prevalenza di varie forme di malattie cardiovascolari aterosclerotiche (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, ASCVD; rappresentano la combinazione di malattia cardiaca [CHD], cerebrovascolare e arteriosa periferica [PAD]) aumentano notevolmente con l'età. È importante sottolineare che l'invecchiamento è associato a modificazioni nel metabolismo e nei livelli di colesterolo che possono influenzare il rischio di ASCVD. I dati epidemiologici hanno dimostrato che i livelli di colesterolo-LDL (C-LDL) e colesterolo totale (CT) aumentano fino all'età di 60-70 anni, in relazione alla diminuzione del catabolismo e alla clearance di LDL-C, seguiti successivamente da un plateau o da una leggera diminuzione. Oltre alle alterazioni metaboliche, questa lieve diminuzione osservata nei livelli di CT con l'invecchiamento è stata anche attribuita ai decessi verificatisi in pazienti con livelli di CT più elevati, il che ha comportato la rilevazione di livelli medi di popolazione più bassi. Anche i livelli di colesterolo-VLDL aterogenico (C-VLDL) aumentano con l'età, principalmente a causa del metabolismo non ossidativo degli acidi grassi liberi negli anziani a VLDL. La dislipidemia è presente nel 25% degli uomini e nel 42% delle donne di età superiore ai 65 anni e un'abbondanza di dati disponibili dimostra una correlazione positiva tra dislipidemia e aumento del rischio cardiovascolare nella popolazione anziana.

##### Statine per la prevenzione secondaria

L'evidenza più forte e più coerente relativa alla riduzione degli eventi cardiovascolari mediata dall'abbassamento dei livelli di colesterolo negli anziani deriva da studi di prevenzione secondaria in pazienti con ASCVD accertato. 4S è stato il primo trial clinico su ampia scala a dimostrare l'efficacia della terapia con statine nella prevenzione secondaria. Questo studio ha randomizzato 4.444 pazienti con una storia di malattia coronarica e di dislipidemia a simvastatina 20-40 mg al giorno o a placebo. In un'analisi sul sottogruppo di soggetti di età 65-70 anni (n=1021) è stata osservata una riduzione del 34% nel rischio relativo di mortalità per tutte le cause e di eventi coronarici maggiori dopo il trattamento con

simvastatina. La riduzione assoluta del rischio nel gruppo  $\geq 65$  anni era più del doppio di quella osservata nel gruppo  $< 65$  anni per entrambi gli esiti rilevati. Nell'analisi di sottogruppo dello studio CARE su 1.283 pazienti anziani di età 65-75 anni, la terapia con pravastatina era associata a una riduzione del 40% del rischio relativo di ictus, una riduzione del 32% nell'incidenza di eventi coronarici maggiori e del 45% nell'incidenza di morte per malattie coronariche rispetto al placebo. Anche nello studio LIPID l'analisi sul sottogruppo di pazienti con età  $> 70$  anni (n=342) ha mostrato riduzioni significative (riduzione del rischio relativo del 20%) negli eventi indicativi di malattia cardiovascolare in questa coorte trattata con pravastatina 40 mg/die rispetto al placebo. Pravastatina ha ridotto il rischio di tutti gli eventi cardiovascolari e gli effetti osservati erano simili nei pazienti più anziani e in quelli più giovani. Lo studio PROSPER ha randomizzato 5804 soggetti di età 70-82 anni con una storia di malattia coronarica o fattori di rischio per malattie cardiovascolari a pravastatina 40 mg/die o a placebo. Dopo una media di 3,2 anni di follow-up, la terapia con pravastatina ha ridotto l'endpoint primario di morte per malattia coronarica del 24% e tutti gli eventi coronarici del 19%. Lo studio SAGE ha confrontato il beneficio della terapia con statine ad alta intensità *versus* statine di intensità moderata nella prevenzione secondaria. 893 pazienti con malattia coronarica di età 65-85 anni sono stati randomizzati ad atorvastatina 80 mg/die o pravastatina 40 mg al giorno. Dopo 12 mesi di terapia, i pazienti trattati con atorvastatina hanno manifestato una tendenza non significativa verso un minor numero di eventi cardiovascolari acuti maggiori e una significativa riduzione di morte per tutte le cause. Nello studio PROVE-IT di una statina ad alta intensità (atorvastatina 80 mg) rispetto a statina di moderata intensità (pravastatina 40 mg), il beneficio relativo di atorvastatina è stato superiore rispetto a pravastatina tra i pazienti di età  $\geq 70$  anni rispetto ai pazienti più giovani. Lo studio di prevenzione secondaria SPARCL ha valutato il rischio di ictus fatale e non fatale ricorrente in pazienti randomizzati ad atorvastatina 80 mg o a placebo. In un'analisi sul sottogruppo di 2.249 pazienti con età  $\geq 65$  anni, il trattamento con atorvastatina era associato a significative riduzioni del 21% per quanto riguarda il rischio relativo di ictus o attacco ischemico transitorio, del 32% per gli eventi coronarici maggiori, del 39% per qualsiasi evento CHD e del 45% per le procedure di rivascolarizzazione, rispetto al placebo.

##### Statine per la prevenzione primaria

L'efficacia delle statine per la prevenzione primaria nei pazienti di età inferiore ai 75 anni è ben stabilita sulla base di più studi clinici randomizzati che hanno rilevato che questi farmaci riducono il rischio relativo di eventi

cardiovascolari maggiori del 20-30%. La maggior parte delle evidenze disponibili per il loro uso di statine nella prevenzione primaria degli eventi ASCVD in individui di età superiore a 75 anni deriva da analisi di sottogruppi di studi più ampi. AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) è stato il primo trial di prevenzione primaria che ha incluso anche pazienti anziani. Questo studio ha randomizzato 6.605 pazienti, senza storia pregressa di malattie cardiovascolari, a lovastatina 20-40 mg/die o a placebo. La percentuale di adulti con età  $\geq 65$  anni era del 22%. Dopo 5,2 anni di follow-up lovastatina ha ridotto del 37% l'incidenza di primi eventi CHD maggiori acuti, definiti come infarto miocardico fatale o non fatale, angina instabile o morte cardiaca improvvisa, e del 30% nel sottogruppo degli anziani. Uno studio clinico randomizzato più ampio, ASCOT-LLA ha mostrato un beneficio significativo di atorvastatina 10 mg rispetto a placebo sugli eventi CHD nel sottogruppo di 6570 pazienti anziani ( $>60$  anni) con ipertensione e altri tre fattori di rischio cardiovascolare. La riduzione del rischio relativo dell'end point in questo sottogruppo è stata del 36%. Un'analisi per sottogruppi dello studio CARDS ha mostrato che in 1.129 pazienti diabetici di età 65-75 anni, senza malattie cardiovascolari al basale, il trattamento con atorvastatina 10 mg/die era sicuro e in grado di ridurre il rischio di primi eventi indicanti CHD maggiori del 38% rispetto a placebo. In un'analisi *post-hoc* dello studio MEGA effettuato su pazienti giapponesi con iperlipidemia lieve o moderata, pravastatina 10-20 mg/die ha ridotto il rischio relativo di malattie cardiovascolari di quasi il 30-40% in modo coerente tra i gruppi di età per gli uomini. Nei soggetti di sesso femminile, la riduzione del rischio era maggiore nelle fasce più anziane rispetto a quelle più giovani. Lo studio JUPITER ha coinvolto un gran numero di pazienti anziani di età  $\geq 70$  anni senza malattie cardiovascolari ( $n=5.695$ ) randomizzati a rosuvastatina o a placebo. In questo sottogruppo si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, procedura di rivascolarizzazione arteriosa o morte per cause cardiovascolari. Savarese et al. hanno condotto una metanalisi di otto studi clinici randomizzati di prevenzione primaria con statine che comprendevano 24.674 persone di età  $\geq 65$  anni (età media 73 anni) senza malattie cardiovascolari. In oltre 3,5 anni di follow-up, rispetto al placebo, le statine hanno determinato una riduzione del rischio di infarto miocardico del 39,4%, di ictus del 23,8%, con una tendenza non significativa ma favorevole alla riduzione della mortalità. Nella metanalisi di Teng et al. di otto studi randomizzati con 25.952 soggetti di età  $\geq 65$  anni, le statine hanno ridotto in modo significativo i rischi di eventi cardiovascolari maggiori, infarto miocardico non fatale e totale.

### Ezetimibe

La sicurezza e l'efficacia della combinazione statina/ezetimibe nei pazienti più anziani ( $\geq 65$  anni di età) sono state valutate in diversi studi. In un'analisi aggregata di quattro studi clinici randomizzati multicentrici, la combinazione dei due farmaci ha dimostrato una maggiore

efficacia nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL indipendentemente dal gruppo di età ( $<65$  vs  $\geq 65$  anni;  $<75$  vs  $\geq 75$  anni), con un profilo di sicurezza generale simile a quelli delle statine in monoterapia. Nello studio VYTELD, 1.289 pazienti anziani sono stati assegnati in modo casuale a ricevere ezetimibe/simvastatina (dose 10/20 mg o 10/40 mg/die) o atorvastatina (10, 20 o 40 mg/die). I ricercatori hanno trovato che la combinazione ezetimibe/simvastatina ha prodotto riduzioni significativamente maggiori di CT, colesterolo non-HDL, apolipoproteina B e di tutti i rapporti lipidi/lipoproteine rispetto al solo trattamento con atorvastatina. Tale effetto era coerente in tutti i sottogruppi di età. L'associazione dei due principi ipolipemizzanti era anche generalmente sicura e ben tollerata, infatti si è osservata un'incidenza simile di eventi avversi e del tasso di interruzione a quelli di atorvastatina. Nel trial IMPROVE-IT, pazienti con sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati a ricevere simvastatina 40 mg/die più ezetimibe 10 mg/die o simvastatina 40 mg/die più placebo. Il trattamento di combinazione era associato a una riduzione del 20% dell'incidenza dell'endpoint primario (composito di morte cardiovascolare, evento CHD maggiore o ictus non fatale) nella fascia di età  $\geq 75$  anni rispetto a una riduzione del 3% nella fascia di età  $<75$  anni.

### Inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/kexin tipo 9

In un'analisi aggregata di studi di fase II, III e studi in aperto su una sottopopolazione anziana di età  $\geq 65$  anni ( $n=1.779$ ) e su una di età  $\geq 75$  anni ( $n=223$ ) è stato dimostrato che evolocumab possiede un'efficacia simile nella riduzione del C-LDL (60%) rispetto al controllo. Eventi avversi, tra cui mialgia e eventi neurocognitivi, avevano un'incidenza simile tra i due gruppi di esposizione in entrambe le sotto-coorti di età. Nello studio FOURIER, il trattamento con evolocumab era associato a una riduzione del 15% nell'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica. Il beneficio di evolocumab era consistente nei diversi sottogruppi di età ( $<65$  e  $\geq 65$  anni).

### Conclusioni

L'età è un importante fattore di rischio per ASCVD e, con l'invecchiamento della popolazione, diventa imperativo ottimizzare i fattori di rischio cardiovascolare per ridurre il carico di ASCVD. La dislipidemia è uno dei più forti fattori di rischio per lo sviluppo di ASCVD, e il trattamento della dislipidemia per la prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi è un aspetto di fondamentale importanza dell'assistenza sanitaria nella popolazione anziana. Mentre la modificazione dello stile di vita rimane il primo passo per gestire la dislipidemia, la maggior parte dei pazienti richiederà comunque una terapia farmacologica. Le statine continuano a rappresentare il trattamento gold standard in prevenzione primaria e secondaria, con un'abbondanza di evidenze cliniche a supporto. Le statine hanno un beneficio inequivocabile nel ridurre il rischio di ASCVD tra i diversi gruppi di età in prevenzione secondaria, mentre il vantaggio di questi farmaci in pre-

venzione primaria negli anziani con età >75 anni è meno consolidato. Tuttavia, gli autori di questa revisione sono fermamente convinti che le statine debbano essere prese in considerazione anche per la prevenzione primaria negli individui più anziani, indipendentemente dall'età, dopo un processo decisionale condiviso e informato che tiene conto di comorbidità, politerapia, fragilità e potenziali effetti avversi. La maggior parte degli studi sull'uso di statine che hanno avuto un esito positivo hanno avuto un follow-up medio di 5-6 anni e, quando si considera di prescrivere una statina nell'anziano, l'aspettativa di vita e il rischio competitivo di morte dovrebbero aiutare a decidere se il paziente vivrà abbastanza a lungo da beneficiare del farmaco. Le terapie combinate dovrebbero essere considerate per facilitare l'uso di dosi tollerabili. Ezetimibe e gli inibitori di PCSK9, aggiunti alla terapia con statine, hanno migliorato gli esiti cardiovascolari ottimizzando le frazioni lipidiche aterogeniche. Tuttavia, i dati relativi alla sicurezza e all'efficacia di questi farmaci negli anziani sono attualmente limitati. Future indagini sulle terapie dislipidemiche nella prevenzione di ASCVD dovrebbero includere un numero adeguato di pazienti anziani per identificare i farmaci in monoterapia o in combinazione ottimali con un elevato rapporto beneficio-rischio.

## Valutazione e comparazione dell'efficacia dei farmaci nei bambini

### COMPARING DRUG EFFECTIVENESS IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

Dukanovic J, Osokogu OU, Patel K, et al.

*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 1295-1301

### RIASSUNTO

#### Introduzione

I trial clinici controllati randomizzati (RCT) generano evidenze importanti sull'efficacia dei farmaci, ma tali risultati potrebbero non essere generalizzabili alla pratica clinica di routine. I bambini sono stati raramente inclusi negli RCT prima dei regolamenti pediatrici nell'Unione europea (2007) e negli Stati Uniti (2002), e di conseguenza spesso mancano evidenze sugli effetti dei farmaci più vecchi (e più frequentemente usati), il che porta a un'alta frequenza d'uso di farmaci al di fuori della licenza (*off-label*). La prescrizione si basa quindi sull'estrapolazione del medico dai dati sugli adulti, sebbene i bambini siano diversi in molti processi fisiologici come pH gastrico, composizione corporea, concentrazioni enzimatiche e filtrazione glomerulare a causa della maturazione degli organi, con un conseguente e importante impatto sulla farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci; pertanto, le formulazioni esistenti non sempre sono adeguate o portano a un profilo farmacocinetico simile. Per affrontare la scarsa conoscenza sull'efficacia dei farmaci nei bambini, si dovrebbero produrre evidenze migliori per supportare la prescrizione farmacologica di routine in pediatria. Pertanto, in mancanza di dati di efficacia adeguati, la ricerca comparativa sull'efficacia clinica è particolarmente importante per questa popolazione.

#### Metodi

Scopo dello studio era di valutare lo stato attuale della ricerca comparativa sull'efficacia clinica in pediatria, le potenziali lacune e le aree di miglioramento. Sono stati ricercati in Embase e Medline gli articoli rilevanti dall'inizio della disponibilità a febbraio 2015. Sono stati screenati sequenzialmente titoli, abstract e testi completi, con una validazione indipendente. Sono stati estratti i dati riguardanti le informazioni generali e i metodi di studio inclusa l'analisi statistica. La qualità dello studio è stata valutata utilizzando la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). I farmaci ricercati sono stati classificati e confrontati con i dati sulla prevalenza dell'uso pediatrico di tali farmaci.

#### Risultati

Dopo la revisione del testo completo, sono stati inclusi nella metanalisi 164 articoli. La maggior parte di questi studi provenivano dal Nord America (46,7%), Europa (29,7%) e Asia (15,2%). Nel 53,0% degli studi, la fonte di finanziamento non era stata riportata. I finanziamenti pubblici e privati sono stati riportati rispettivamente nel 17,1% e nel 15,9%, mentre il 7,3% degli studi ha

dichiarato di non aver ricevuto alcun finanziamento. Il disegno dello studio era stato riportato nel 47,6%. Gli studi di coorte erano i più comuni (90,8%) mentre i casi-controllo, le serie di casi autocontrollati e i disegni crossover dei casi rappresentavano rispettivamente il 4,0%, l'1,0% e l'1,0%. Più della metà degli studi (65,8%) ha incluso esclusivamente la popolazione pediatrica; i rimanenti adulti e bambini. I gruppi di età pediatrica più frequentemente studiati sono stati i bambini (74,4%) e gli adolescenti (72%); i gruppi di età meno rappresentati infanti (45,1%) e neonati (31,1%).

La classe di farmaci più frequentemente studiata è stata quella degli antibatterici per uso sistemico (ATC J01) (11,4%), seguita da psicolettici (ATC N05) e antiepilettici (ATC N03). I principi attivi più frequentemente analizzati in queste classi farmacologiche sono stati cloramfenicolo, diazepam e fenobarbital. Quando l'analisi è stata eseguita per sottogruppi di età, è stata osservata una differenza solo nei neonati. Le classi di farmaci più frequentemente studiate in questo sottogruppo sono stati gli antiepilettici (ATC N03), seguiti dagli antibatterici per uso sistemico (ATC J01) e antimicotici per uso sistemico (ATC J02). Per circa metà dei farmaci studiati nelle analisi nordamericane l'uso era in *off-label*. Le relazioni dose-risposta sono state valutate solo nel 12,2% degli studi, che includevano antielmintici, antibatterici per uso sistemico e psicolettici. Tra la classifica delle classi di farmaci per prevalenza d'uso come riportato in letteratura e la frequenza delle pubblicazioni sull'efficacia clinica, il gap maggiore può essere osservato per analgesici (ATC N02) e farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree (ATC R03), antinfiammatori e antireumatici (ATC M01) nonché per i preparati nasali (ATC R01) che sono tutti frequentemente utilizzati nella popolazione pediatrica ma raramente studiati nella ricerca comparativa di efficacia. D'altra parte, per classi di farmaci come agenti antineoplastici (ATC L01) e immunosoppressori (ATC L04) per i quali la prevalenza dell'uso è bassa, studi comparativi sull'efficacia sono stati condotti frequentemente.

Più della metà degli studi (60,4%) ha esaminato solo risultati intermedi. Gli esiti clinici sono stati studiati nel 27,4% degli studi, mentre il 12,2% degli studi ha esaminato sia gli esiti clinici che quelli intermedi. Esiti multipli sono stati studiati nel 56,1% degli studi. Il numero medio di risultati esaminati era 2 (IQR: 1-3).

La maggior parte degli studi era basata sul riutilizzo retrospettivo di dati raccolti per altri scopi (79,3%). L'esatta fonte di dati per esposizione ed esito non è stata chiaramente indicata nel 22,5% e 14,0% degli studi, rispettivamente. Per gli studi che riportavano l'origine dei dati, le cartelle mediche cartacee sono state la fonte di dati più frequentemente utilizzata sia per l'esposizione (48,8%) che per l'esito (57,9%). I dati sui *claim* sono stati utilizzati nel 10,0% degli studi, mentre le cartelle cliniche dei medici di base solo nel 3,7% degli articoli per esposizione e nel 3,0% per l'esito.

L'aggiustamento per il confondimento è stato applicato nel 52,4% degli studi, rispettivamente mediante restrizione, adattamento e aggiustamento per *propensity score* nel 12,8%, 14,0% e 8,5% degli studi. La restri-

zione, l'appaiamento, i *propensity score* e altri metodi di aggiustamento per i confondenti non si escludevano a vicenda, vale a dire che lo studio poteva avere più aggiustamenti per il confondimento. L'aggiustamento utilizzando le variabili strumentali non è stato applicato in alcun studio.

### Discussione

Il numero assoluto di studi farmacoepidemiologici incentrati sull'efficacia comparativa nei bambini è ancora molto basso, sebbene sia cresciuto nel decennio precedente. La maggior parte degli studi proviene dal Nord America e dall'Europa, risultante quindi da contesti ad alto reddito. Inoltre, l'introduzione del *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) nel 2002 (e modificato nel 2007) negli Stati Uniti e del *The Pediatric Regulation* nel 2007 in Europa potrebbe aver stimolato la ricerca farmacoepidemiologica pediatrica, anche se il focus era sui trial clinici.

Sulla base della revisione sistematica e dei risultati riportati, si può concludere che l'efficacia clinica comparativa nella farmacoepidemiologia pediatrica è fortemente sottosviluppata, sottolineando il grande potenziale disponibile per migliorare le nostre conoscenze sugli effetti dei farmaci nei bambini. Molti farmaci frequentemente utilizzati sono carenti di studi di efficacia adeguati e la ricchezza e potenzialità dei grandi dati disponibili non sono adeguatamente sfruttate. I fattori quali la gravità della malattia e la frequenza degli eventi avversi hanno certamente influenzato il numero di studi fino ad oggi, e continueranno a pesare nel futuro. Tuttavia, si dovrebbe considerare che gli studi osservazionali, in particolare con lo sviluppo e l'espansione di database, nonché con i nuovi metodi di ricerca, forniscono un'ottima piattaforma per studiare i farmaci di uso comune in pediatria. Questa recensione ha evidenziato la sottoutilizzazione di tale piattaforma. Inoltre, solo pochi articoli hanno studiato la relazione dose-effetto, sebbene la mancanza di evidenze scientifiche riguardo al dosaggio di medicinali nei bambini sia una preoccupazione riconosciuta. Un approccio multidisciplinare nella progettazione di studi sull'efficacia pediatrica potrebbe evidenziare e quindi studiare le diverse aree in cui esistono lacune. La collaborazione tra farmacoepidemiologi, pediatri e farmacologi clinici pediatrici, così come la disponibilità di ulteriori finanziamenti, dovrebbero essere potenziate per migliorare la quantità e la qualità degli studi, con ricadute positive sul corretto utilizzo dei farmaci nei bambini.

## Costo-efficacia dei trattamenti per il dolore neuropatico

### COST-EFFECTIVENESS OF TREATMENT OPTIONS FOR NEUROPATHIC PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW

Ruiz-Negrón N, Menon J, King JB, et al.

*Pharmacoeconomics*, pubblicato on line il 19 gennaio 2019

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

Il dolore neuropatico è una conseguenza diretta di una lesione o di una malattia che colpisce il sistema somatosensoriale. Molte condizioni cliniche influenzano il sistema nervoso e possono causare dolore neuropatico, tra cui diabete, sclerosi multipla, trauma, HIV, cancro, nevralgia del trigemino e infezioni da *herpes zoster*. Di queste, due frequentemente descritte in letteratura sono la neuropatia diabetica dolorosa (*painful diabetic neuropathy*, PDN) e la nevralgia post-herpetica (*post-herpetic neuralgia*, PHN).

Il dolore neuropatico riduce sostanzialmente la qualità della vita dei pazienti. Diverse classi di farmaci sono efficaci nel trattamento del dolore neuropatico causato da PHN e PDN, tra cui pregabalin, gabapentin, antidepressivi triciclici (TCA), duloxetina, altri anticonvulsivanti e farmaci topici. Tuttavia, non esiste un chiaro consenso sui trattamenti di prima linea.

##### Metodi

È stata effettuata una ricerca nei database Embase, MEDLINE, Cochrane CENTRAL e in altri sette database per identificare le analisi di costo-efficacia (*cost-effectiveness analysis*, CEA) che riportavano costi, benefici per la salute (es. anni di vita aggiustati per qualità o per disabilità) e statistiche riassuntive, come rapporti di costo-efficacia incrementali, per i trattamenti del dolore neuropatico. Sono stati esclusi studi che riportavano patologie diverse dal dolore neuropatico, quelli per i quali non era disponibile il testo completo (ad es. estratti di conferenze), studi non scritti in inglese o non pubblicati su riviste sottoposte a revisione paritaria, review narrative, editoriali e documenti opinionistici. La revisione di titoli, abstract e articoli e l'estrazione dei dati sono state effettuate da due revisori indipendenti, con il contributo di un terzo revisore in caso di disaccordo. I costi medi, i benefici per la salute e le statistiche riassuntive sono stati riportati e confrontati qualitativamente tra gli studi, stratificando in base all'orizzonte temporale considerato. I driver di costo-efficacia sono stati valutati utilizzando analisi di sensibilità unidirezionali.

##### Risultati

In totale, 22 studi sono stati identificati e inclusi in questa revisione sistematica. La maggior parte degli studi aveva valutato l'efficacia in termini di costi delle varie linee di trattamento solo per PDN (N=6), solo per PHN (N=6), o per PDN o PHN (N=4). La maggior parte degli

studi inclusi aveva utilizzato la prospettiva economica del pagatore dei servizi sanitari, altri il solo punto di vista di impatto sociale (N=1) o erano state considerate entrambe le prospettive (N=3). Gli studi erano stati effettuati in diverse parti del mondo: 7 negli Stati Uniti, 4 nel Regno Unito, 3 in Spagna.

I trattamenti messi a confronto nelle CEA variavano notevolmente tra gli studi. Complessivamente, in media erano stati messi a confronto due trattamenti per studio, solo 5 studi avevano confrontato quattro o più terapie. Il trattamento esaminato più frequentemente era pregabalin (N=19), seguito da gabapentin (N=12) e dalla cura abituale o un mix di scelte di trattamento (N=7). Solo due studi avevano considerato la terapia con oppioidi come intervento primario. Tutti gli studi inclusi avevano utilizzato un modello analitico decisionale per stimare costi e benefici per la salute; nella metà degli studi si trattava di un modello di transizione dello stato di salute (es. Markov) (N=11), per gli altri un albero decisionale (N=9) o un modello di simulazione stocastica (N=2).

L'orizzonte temporale valutato dagli studi variava in modo significativo: 9 studi avevano esaminato orizzonti temporali  $\leq 3$  mesi, 5 studi 6 mesi e i rimanenti  $\geq 1$  anno. Il modo in cui il beneficio del trattamento nel dolore neuropatico era definito e applicato nei modelli era per lo più derivato dalla letteratura pubblicata e differiva ampiamente tra gli studi inclusi.

I rapporti incrementali di costo/efficacia (*Incremental Cost/Effectiveness Ratio*, ICER) riportati dagli studi con un orizzonte temporale  $\leq 3$  mesi variavano notevolmente. Ciò è dovuto in parte alle differenze tra i Paesi nelle valute e nei sistemi di pagamento e di assistenza sanitaria. In studi con un orizzonte temporale  $\leq 3$  mesi, tutti i trattamenti risultavano dominati da un'alternativa in almeno un'analisi, ad eccezione di duloxetina e TCA (es. amitriptilina e desipramina).

Duloxetina era inclusa solo in due studi con un orizzonte temporale  $\leq 3$  mesi; in entrambi era riportato che il trattamento con questo farmaco è costo-efficace rispetto alle soglie di *willingness-to-pay* (WTP). Andamenti simili sono stati osservati con un orizzonte temporale di 6 mesi (gli ICER variavano da "dominato" a circa €3000 per anno di vita aggiustato per la qualità [QALY] guadagnato) e di  $\geq 1$  anno (gli ICER variavano da "dominato" a 126.000 corone svedesi per QALY guadagnato). Tuttavia, in analisi con orizzonti temporali più lunghi erano stati inclusi altri tipi di farmaci (ad es. bendaggio con lidocaina, cerotto con capsaicina, tramadolo). Nella maggior parte degli studi, considerando tutti gli orizzonti temporali, i TCA o le "cure abituali" erano l'alternativa meno costosa, sebbene le stime di efficacia variassero drasticamente.

In definitiva, le differenze nelle prospettive di studio, nelle strutture dei modelli e nelle ipotesi hanno fatto sì che nessun singolo trattamento sia risultato il più costo-efficace in tutti gli studi. Tuttavia, in quattro dei sette studi condotti dal punto di vista del pagatore negli Stati Uniti, gli antidepressivi triciclici erano la scelta di trattamento preferita, a una soglia WTP di \$ US 50.000 per QALY.

Solo 14 studi hanno riportato i risultati delle analisi di sensibilità *one-way*. I principali parametri che influenzavano il modello erano i valori di utilità, il beneficio nel dolore, i costi dei farmaci e l'assistenza medica.

### **Discussione**

I risultati di questa revisione sistematica evidenziano l'eterogeneità risultata dai rapporti di costo-efficacia, attualmente pubblicati, sulle scelte di trattamento del dolore neuropatico. Sebbene la qualità complessiva delle pubblicazioni andasse da moderata ad alta, risultavano carenze sulla conduzione e sulla descrizione dei risultati delle analisi di sensibilità. I fattori chiave di costo-efficacia erano i valori di utilità e la probabilità di riduzione del dolore, ma risultava difficile fare confronti tra gli studi e generalizzazioni. Le CEA sul dolore neuropatico potrebbero trarre beneficio da una metodologia più standardizzata e da una migliore reportistica, per consentire confronti più facili e maggiormente affidabili tra gli studi. La standardizzazione degli approcci di modellazione delle CEA consentirà la sintesi delle stime di costo-efficacia per studi futuri.



## Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

# SOVRADOSAGGIO E ABUSO DA PARACETAMOLO NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA A LIVELLO MONDIALE: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI ADR INSERITE IN VIGIBASE

## Acetaminophen overdose and abuse in children worldwide: an analysis of ADRs reported in Vigibase

**Valentina Motta, Carla Carnovale<sup>1</sup>, Giulia Mosini<sup>1</sup>, Marta Gentili<sup>1</sup>,  
Emilio Clementi<sup>1</sup>, Sonia Radice<sup>1</sup>**

Progetto di stage svolto presso <sup>1</sup>Unità Operativa di Farmacologia clinica; servizio di Farmacovigilanza; ASST-FBF Sacco, Milano

### Keywords

Vigibase  
Abuse  
Children  
Overdose  
Acetaminophen

### Abstract

**Introduction** Paracetamol is a drug widely used, due to its analgesic and antipyretic properties. In line with its favourable benefit-risk profile, it is found in many Over The Counter and prescription products. Nonetheless, unintentional and intentional overdoses are frequent, that can result in acute liver failure. The aim of this retrospective study was to highlight the phenomenon of paracetamol-associated overdoses in Vigibase reporting countries and to define the impact and the demographic and clinical characteristics in the real world setting of paediatric population.

**Methods** Data were extracted from Vigibase from 2007 to 2017. We collected reports of paediatric patients in which paracetamol was suspected drug and with the reaction included drug abuse, dependence, and withdrawal.

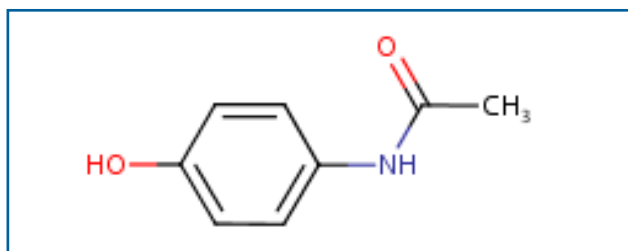
**Results** For the ten countries mainly involved in the reporting of paracetamol abuse, data on patient characteristics (age, gender), reactions, seriousness, outcome, and indications were evaluated in relation to paracetamol overdose, accidental overdose and intentional overdose, in order to have an overview of the world situation.

**Conclusion** In order to face the problem of paracetamol overdose, the most powerful weapon in our arsenal is to increase knowledge of possible consequences caused by improper use of this drug. This should be made at all population levels, not only for the health care professionals, in order to increase the awareness on appropriate drugs use.

## Introduzione

Fin dalla sua introduzione in ambito clinico nel 1950, il paracetamolo (conosciuto anche come acetaminofene o APAP, dal suo nome chimico acetil-para-amminofenolo, **Figura 1**) è divenuto uno degli antipiretici e analgesici più utilizzati a livello mondiale

**Figura 1**  
Paracetamolo  
(struttura  
chimica).



Questo principio attivo si trova in molti prodotti *Over The Counter* (OTC) e da prescrizione, e viene ampiamente usato anche nella popolazione pediatrica, poiché presenta un profilo beneficio-rischio favorevole. Se somministrato in dosi terapeutiche, il paracetamolo ha infatti poca tossicità e pochissimi effetti avversi; ciononostante massive *overdose* (vedi **box**) possono causare necrosi epatica fatale e non fatale [1].

**Box** Definizioni EMA (riportate nelle GVP Modulo VI).

**Overdose:** si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, data singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto.

**Off-label use:** si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le informazioni autorizzate del prodotto.

**Misuse:** si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le informazioni autorizzate del prodotto.

**Abuse:** si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.

A causa del suo diffuso utilizzo e della sua tossicità sottostimata, il paracetamolo è responsabile, più di ogni altro farmaco, di molte *overdose* e numerosi decessi negli Stati Uniti (USA) [2, 3]. Inoltre la tossicità acuta da paracetamolo ha superato l'epatite virale come causa più comune di insufficienza epatica acuta [4]. In USA, il tentato suicidio è responsabile di oltre i 2/3 delle insufficienze epatiche correlate all'uso di paracetamolo, mentre le *overdose* accidentali rendono conto soltanto di 1/3 dei casi [5]. Il problema delle *overdose* da paracetamolo è diventato sempre più comune anche in altri Paesi come Scozia [6], Danimarca [7, 8], Regno Unito [9], Francia, Italia, Irlanda, Olanda [10], Australia [11], Nigeria [12], Canada [13], arrivando a rappresentare un problema sanitario a livello mondiale.

La frequenza di avvelenamenti da paracetamolo rimane costantemente a livelli elevati anche nella popolazione pediatrica [14, 15]. Nonostante questo farmaco sia notevolmente sicuro nei bambini, si possono riscontrare effetti avversi gravi quando usato in modo inappropriato. Ingestioni non intenzionali sono più comuni tra i bambini, soprattutto di età inferiore ai 6 anni; sebbene la grande maggioranza delle *overdose* non intenzionali riguardi l'ingestione di dosi modeste e venga spesso risolta senza ricorrere a un pronto soccorso, sono stati riscontrati diversi casi di situazioni critiche [16-19]. L'ingestione intenzionale di elevate quantità di paracetamolo è invece più frequente tra i bambini più grandi e gli adolescenti, fasce di età in cui il paracetamolo è il farmaco più utilizzato a scopi suicidari [20, 21]. In anni recenti si è potuto osservare un costante aumento nella frequenza di avvelenamenti da paracetamolo, specialmente intenzionali, tra gli adolescenti e i giovani adulti. Il tentato suicidio rimane un preoccupante problema mondiale di natura sociale e psicologica, anche a causa delle sue importanti implicazioni in termini di sanità pubblica e costi sanitari [6, 22]. In Europa il suicidio è la seconda causa di morte tra gli adolescenti. Il facile accesso al farmaco dispensato senza ricetta (OTC) e la confidenza con il suo uso contribuiscono all'alta incidenza di *overdose* nella popolazione pediatrica [23]. Esistono inoltre evidenze che per tentare un suicidio spesso si ricorre a farmaci disponibili negli armadietti di casa o acquistabili facilmente e senza limiti di quantità, come gli OTC [24]. L'età è risaputo essere un importante fattore di

rischio per l'insorgenza di danni epatici successivi all'avvelenamento da paracetamolo [25]. Bambini in tenera età sono meno esposti alla tossicità acuta da paracetamolo, grazie a differenze nel metabolismo dei farmaci associate all'età [26]. Siccome spesso l'ingestione accidentale può essere gestita senza fare riferimento a un pronto soccorso e non esistono precedenti studi che hanno esplorato il problema nell'età pediatrica a livello mondiale, questo fenomeno potrebbe essere sottostimato.

In linea con queste importanti implicazioni di sanità pubblica abbiamo investigato il problema, basandoci sui dati relativi alla sorveglianza *post-marketing*, che consente di avere una panoramica degli eventi avversi generati dall'utilizzo del paracetamolo nella quotidiana pratica clinica. Il database delle segnalazioni di reazioni avverse dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) VigiBase permette la rapida identificazione di potenziali problemi di sicurezza relativa all'utilizzo dei farmaci in ambito pubblico, portando all'identificazione di possibili fattori di rischio per particolari tipi di reazioni avverse e alla rapida introduzione di nuove raccomandazioni per farmaci esistenti ed eventi avversi rari. Gli obiettivi di questo studio retrospettivo erano di identificare le segnalazioni di abuso e *overdose* (accidentale e intenzionale) da paracetamolo, di definirne l'impatto e le caratteristiche cliniche e demografiche, facendo un paragone tra gli esiti relativi alle *overdose* non intenzionali e quelle intenzionali, osservate nella comune pratica clinica pediatrica.

## Metodi

### Fonte dei dati

Abbiamo analizzato le segnalazioni di sospette ADR in VigiBase, il database dei *global Individual Case Safety Report* (ICSR) dell'OMS, attivo dal 1968. VigiBase è il più grande e completo database di farmacovigilanza, gestito da *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) in Svezia [27, 28]; esso contiene ICSR provenienti da 110 paesi afferenti ai 5 continenti. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) sono inviate a UMC dai centri nazionali che partecipano al programma dell'OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci (PIDM). I dati originano da molte fonti, ad esempio operatori sanitari, aziende farmaceutiche e pazienti, e prima della sottomissione e registrazione in VigiBase vengono valutati da *National Prescribing Centres* (NPC) opportuni. Oltre 15 milioni di ICSR sono attualmente registrati in VigiBase e circa 1 milione di nuove segnalazioni vengono aggiunte ogni anno. Ciascuna segnalazione generalmente contiene informazioni circa la qualifica del segnalatore, il paziente (età, sesso), le ADR in oggetto, la gravità, l'esito, le esposizioni ai farmaci con le rispettive date di assunzione, i dosaggi e le indicazioni terapeutiche. I dati riguardanti le sospette ADR sono codificati nei rispettivi *Preferred Term* (PT) e *System Organ Class* (SOC) utilizzando la terminologia stabilita dal *Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs* (MedDRA) per le ADR. [29]. I farmaci sono codificati in accordo al *WHO Drug Dictionary Enhanced* e categorizzati utilizzando la classificazione *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) [30]. A causa dei molti modi disponibili per l'inserimento dei dati e alla possibile molteplice segnalazione all'OMS per conto dei centri nazionali, la rimozione dei duplicati da parte di UMC è un importante processo per il mantenimento della qualità. L'individuazione dei duplicati in VigiBase non è limitata al semplice controllo degli identificatori del caso e all'ispezione manuale di determinate serie di casi, ma include anche l'uso di specifici algoritmi statistici.

### Estrazione dei dati

Abbiamo estratto le segnalazioni riguardanti pazienti pediatrici (<18 anni) a cui fosse stato somministrato almeno un farmaco appartenente alla classe anatomico-terapeutica N (ATC-N) relativa al sistema nervoso (N01 Anestetici, N02 Analgesici, N03 Antiepilettici, N04 farmaci Anti-Parkinson, N05 Psicolettici, N06 Psicoanestetici e N07 Altri Farmaci per il sistema nervoso) tra l'anno 2007 e il 2017.

In una seconda fase, abbiamo estratto le schede di segnalazione nelle quali il paracetamolo veniva indicato come farmaco sospetto o interagente nella comparsa delle ADR collegate all'abuso del farmaco. Con l'obiettivo di aumentare la sensibilità della strategia di ricerca, è stata utilizzata la *Standardised MedDRA Query* (SMQ) per *Drug abuse, dependence and withdrawal* (SMQ generica), che ha permesso di implementare la specificità dei casi selezionati.

### Criteri di inclusione

#### *Drug abuse/dependence:*

- segnalazioni contenenti termini specifici, quali “*abuse*”, “*intentional misuse*”, “*illicit drug*” o “*dependence*”;
- segnalazioni che citavano espressioni generiche associabili ad abuso (ad es. “*increased tolerance*” o “*overdose*” o “*drug level increased*” o “*drug toxicity*”);
- segnalazioni che riportavano termini riguardanti eventi neonatali.

#### *Withdrawal:*

- segnalazioni che includevano i termini “*withdrawal*” o “*rebound*”;
- segnalazioni circa eventi neonatali.

### Criteri di esclusione

#### *Drug abuse/dependence:*

- segnalazioni riguardanti sintomi aspecifici derivanti da abuso o intossicazione da farmaco;
- segnalazioni contenenti termini correlati ad abuso di alcol;
- segnalazioni che riportavano *medication error*/espressioni che potevano essere ricondotte a errata somministrazione (ad eccezione dei casi in cui veniva riportato un inappropriato uso della terapia corretta, come un errato sito di somministrazione o errata via di assorbimento, dato che poteva significare abuso di farmaco).

#### *Withdrawal:*

- segnalazioni che riportavano sintomi aspecifici collegati alla sospensione del farmaco;
- segnalazioni contenenti termini correlati ad abuso di alcol;
- segnalazioni correlate a “*withdrawal*” che non corrispondevano alla definizione della SMQ utilizzata, ad es. farmaci che non erano né psicoattivi né utilizzati abitualmente.

### Analisi dei dati

Per ogni segnalazione di reazione avversa che soddisfaceva i criteri di inclusione, sono state recuperate le seguenti informazioni: codice identificativo del report, età, sesso, ADR, esito della ADR, indicazione terapeutica del paracetamolo e degli altri farmaci co-sospetti, gravità e relativo criterio di gravità, qualifica del segnalatore, valore di completezza (*Completeness Score*) e Paese originario della segnalazione.

Per quanto riguarda il valore di completezza, l'UMC ha sviluppato *VigiGrade*, uno strumento che permette di valutare l'ammontare delle informazioni cliniche rilevanti in un formato standardizzato, senza considerare il nesso di causalità tra il farmaco e l'evento avverso. Il valore di completezza *VigiGrade* va da 1 per report contenenti informazioni relative al tempo di insorgenza, età, sesso, indicazione d'uso, esito, tipo di report, dose, Paese, segnalatore e commenti. Per ogni campo mancante viene detratta una “penalità”, in rapporto alla rilevanza clinica [31].

Le ADR sono state classificate come “gravi” o “non gravi” in accordo alla *Critical Term List* redatta dall'OMS [32]. Le schede di segnalazione delle ADR sono state suddivise in quattro gruppi di età definiti nelle linee guida *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) riguardanti l'investigazione clinica dei prodotti medicinali utilizzati nell'età pediatrica: neonati (<27 giorni); neonati e bambini piccoli (da 1 mese a 2 anni); bambini (da 2 a 11 anni) e adolescenti (da 12 a 18 anni) [14].

Il numero dei decessi totali è stato ottenuto considerando il criterio di gravità (*seriousness criteria*, SC) in associazione all'esito.

I report sono stati successivamente deduplicati.

I dati sono stati analizzati considerando il numero di report per ogni anno, le caratteristiche demografiche dei pazienti, la classificazione dei PT, la gravità e i criteri di gravità (morte, pericolo di vita, disabilità, ospedalizzazione, anomalie congenite, altro), indicazione d'uso per il farmaco sospetto (paracetamolo), segnalatore, valore di completezza e Paese della segnalazione.

## Limiti e punti di forza

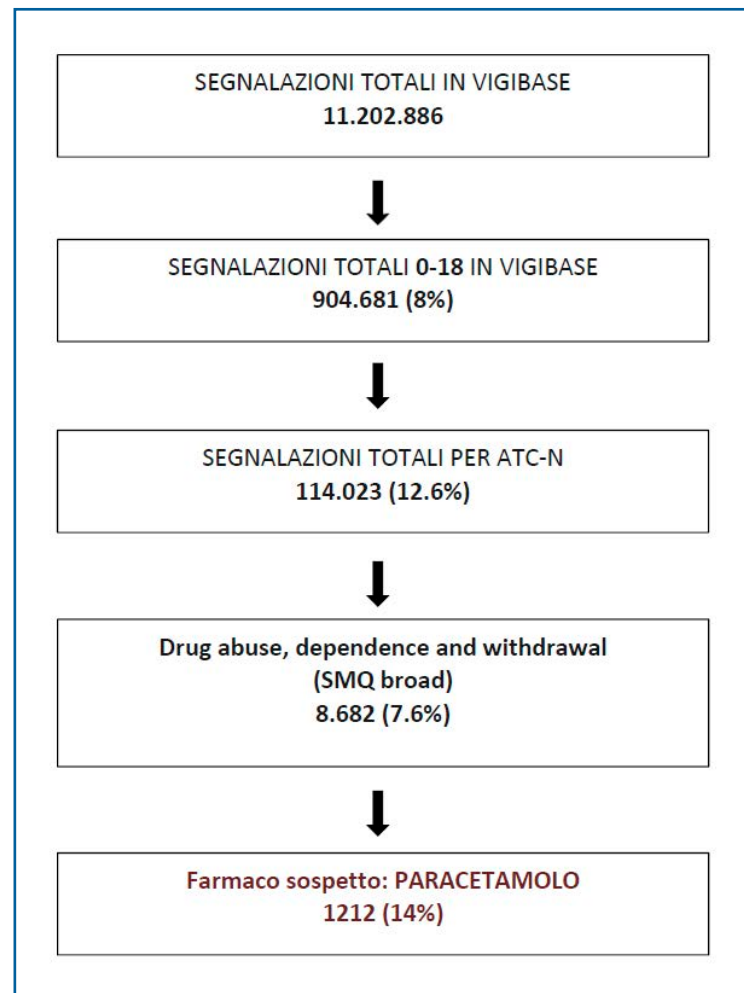
Non possiamo escludere il problema della sotto-segnalazione, un limite intrinseco ben noto che caratterizza i sistemi di segnalazione spontanea [33]. La mancanza del denominatore, ovvero i dati di esposizione al farmaco nella popolazione pediatrica nel periodo oggetto di studio è un altro limite importante che non consente di quantificare o stimare il rischio di incidenza dell'evento avverso studiato. Altre considerazioni importanti legate ai possibili limiti delle analisi riguardano l'assenza dell'informazione sul dosaggio di paracetamolo assunto, che non ha permesso di valutare la correlazione dose-gravità delle ADR, e la qualità e attendibilità delle diagnosi cliniche riportate nelle schede di segnalazione.

I punti di forza di questo studio sono rappresentati dall'ampio campione su scala mondiale e dalla natura spontanea delle segnalazioni di reazioni avverse che offre una panoramica del profilo di sicurezza dei farmaci in molteplici *setting* di pratica clinica non standardizzati, fonte preziosa di *real word data* (come avviene invece nell'ambito dei trial clinici randomizzati).

## Risultati

Durante il periodo dello studio preso in esame (2007-2017), sono state inserite in *VigiBase* 11.202.886 segnalazioni di sospette ADR e/o vaccino. Di queste, 904.681 (8%) riguardavano la popolazione pediatrica (0-18 anni); 114.023 (12,6%) coinvolgevano farmaci appartenenti all'ATC N come sospetti nell'insorgenza delle ADR; 8682 (7,6%) erano correlate all'SMQ di *drug abuse, dependence and withdrawal*; infine 1212 (14%) presentavano il paracetamolo come farmaco sospetto e sono state incluse nella nostra analisi (**Figura 2**). La **Tabella 1** elenca i Paesi (39) coinvolti nelle segnalazioni, oggetto del nostro studio.

**Figura 2** Diagramma di flusso relativo all'estrapolazione dei dati in Vigibase 2007-2017.



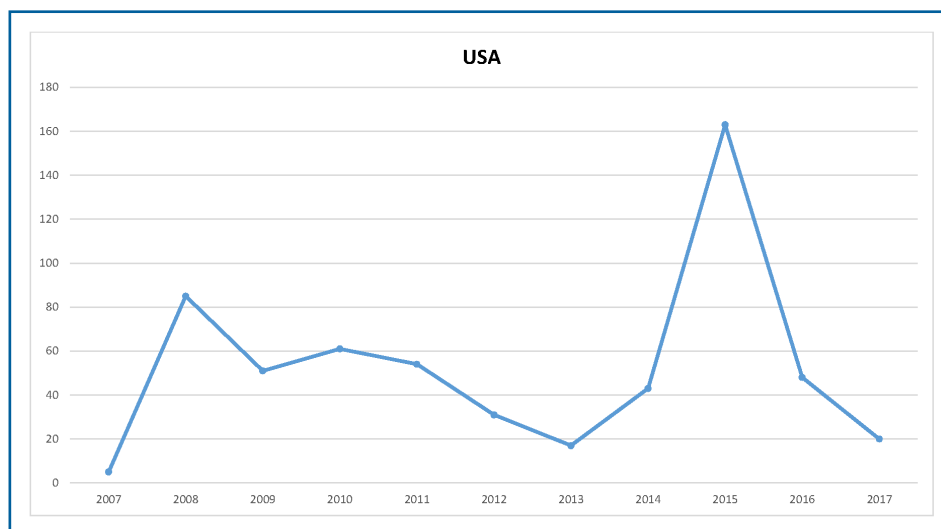
**Tabella 1** Numero delle segnalazioni di abuso di paracetamolo in età pediatrica.

| PAESE          | SEGNALAZIONI 0-18 ATC N; SMQ QUERY<br>Drug Abuse | PARACETAMOLO<br>FARMACO SOSPETTO | %   |
|----------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|-----|
| USA            | 4885                                             | 578                              | 12  |
| FRANCIA        | 829                                              | 151                              | 18  |
| UK             | 404                                              | 116                              | 29  |
| GERMANIA       | 803                                              | 56                               | 7   |
| CANADA         | 348                                              | 59                               | 17  |
| AUSTRALIA      | 166                                              | 50                               | 30  |
| ITALIA         | 209                                              | 44                               | 21  |
| COREA DEL SUD  | 53                                               | 27                               | 50  |
| SVEZIA         | 41                                               | 28                               | 68  |
| CROAZIA        | 77                                               | 12                               | 16  |
| IRLANDA        | 24                                               | 8                                | 33  |
| OLANDA         | 31                                               | 9                                | 29  |
| DANIMARCA      | 26                                               | 8                                | 30  |
| SVIZZERA       | 43                                               | 7                                | 16  |
| GIAPPONE       | 68                                               | 4                                | 6   |
| SPAGNA         | 40                                               | 7                                | 18  |
| BELGIO         | 19                                               | 5                                | 26  |
| TURCHIA        | 29                                               | 5                                | 17  |
| GRECIA         | 6                                                | 5                                | 83  |
| AUSTRIA        | 23                                               | 3                                | 13  |
| FINLANDIA      | 9                                                | 3                                | 33  |
| PORTOGALLO     | 9                                                | 2                                | 22  |
| MAROCCO        | 5                                                | 2                                | 40  |
| REP. CECA      | 6                                                | 3                                | 50  |
| UNGHERIA       | 3                                                | 3                                | 100 |
| TAILANDIA      | 3                                                | 3                                | 100 |
| ROMANIA        | 6                                                | 2                                | 33  |
| BULGARIA       | 2                                                | 2                                | 100 |
| NORVEGIA       | 3                                                | 1                                | 33  |
| MALESIA        | 4                                                | 1                                | 25  |
| ARABIA SAUDITA | 7                                                | 1                                | 14  |
| SUD AFRICA     | 11                                               | 2                                | 18  |
| NUOVA ZELANDA  | 2                                                | 1                                | 50  |
| ERITREA        | 1                                                | 1                                | 100 |
| INDIA          | 1                                                | 1                                | 100 |
| MESSICO        | 1                                                | 1                                | 100 |
| POLONIA        | 1                                                | 1                                | 100 |
| RUSSIA         | 1                                                | 1                                | 100 |
| SLOVENIA       | 1                                                | 1                                | 100 |

**Stati Uniti d'America**

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 4.885 segnalazioni provenienti dagli USA per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste 578 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR. La **Figura 3** illustra l'andamento annuale delle segnalazioni in studio relativamente agli USA.

**Figura 3** Andamento delle segnalazioni di interesse in USA nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 94 sono stati registrati come *overdose* accidentali (termine di livello PT: “*accidental overdose*”) e 133 come *overdose* intenzionali (livello PT: “*intentional overdose*” e “*intentional self-injury*”).

Delle 578 segnalazioni, la quasi totalità (547/578) riportava il criterio di *seriousness*: decesso del paziente in 139 (25%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell’ospedalizzazione e pericolo di vita in 41 (8%) report, pericolo di vita in 4 (1%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell’ospedalizzazione in 204 (37%) report e altri eventi in 159 (29%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (330 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 195 soggetti e in 53 casi il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in 556 ICSR: medici (121), farmacisti (53), altri operatori sanitari (171), pazienti/cittadini (136) e avvocati (1). L’indicazione che ha determinato l’utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta; tra quelle indicate vi erano piressia, tentato suicidio, esposizione accidentale al prodotto. Dei 531 report che riportavano l’esito, esso era “sconosciuto” in 254 casi, “risolto” in 148 casi, “decesso” in 116 casi e “non risolto” in 11 casi. Dei 139 decessi complessivi, 14 sono stati causati da *overdose* intenzionale e 3 da *overdose* accidentale.

#### OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 94 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 4 casi riguardavano neonati, 29 bambini molto piccoli, 51 bambini e 10 adolescenti. Il sesso femminile (N=26) risultava lievemente più rappresentato rispetto a quello maschile (N=21). Dei casi totali, 88 sono stati classificati come *Serious* e 6 come *Non serious*. La gravità correlata all’*overdose* accidentale è stata classificata come “altro” in 34 (67%) casi, come “ospedalizzazione/prolungamento dell’ospedalizzazione” in 11 (22%) e come “pericolo di vita/ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” in 1 (2%). In 5 (10%) casi non è stato riportato l’intervento richiesto per il trattamento delle ADR. In relazione all’esito, sono stati registrati 3 decessi (di cui 2 tra gli adolescenti), 38 recuperi, 2 eventi non risolti, 35 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto e 11 non hanno riportato alcun esito.

Le ADR (PT) maggiormente collegate all’*overdose* accidentale sono state: esposizione accidentale al prodotto, epatotossicità, vomito, diarrea e somministrazione della forma scorretta di dosaggio. Le ADR correlate a morte per *overdose* accidentale sono state edema cerebrale, abuso di farmaco, insufficienza epatica, edema polmonare, disturbi nell’uso della sostanza, tossicità a vari agenti.

La media del valore di completezza è risultata 0,36 (range 0,17-0,81).

### OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 133 casi di overdose intenzionale, 127 (95%) hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 94 soggetti erano di sesso femminile, 29 maschile e 4 di sesso sconosciuto. Le restanti segnalazioni (N=6) riguardavano 2 neonati e 4 bambine.

Sul totale, 130 segnalazioni sono state classificate come *Serious*, 2 come *Non serious* e 1 di gravità sconosciuta. In 63 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 36 l'evento è stato classificato come "altro", in 14 casi è stato registrato un decesso, in 11 casi è stato riportato "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita" e in 2 casi "pericolo di vita".

Delle 127 segnalazioni riguardanti adolescenti, 73 hanno avuto esito sconosciuto e 33 non riportavano un esito; in 14 casi i soggetti hanno recuperato, 1 ha recuperato con conseguenze, 2 non si sono ristabiliti e 10 sono deceduti.

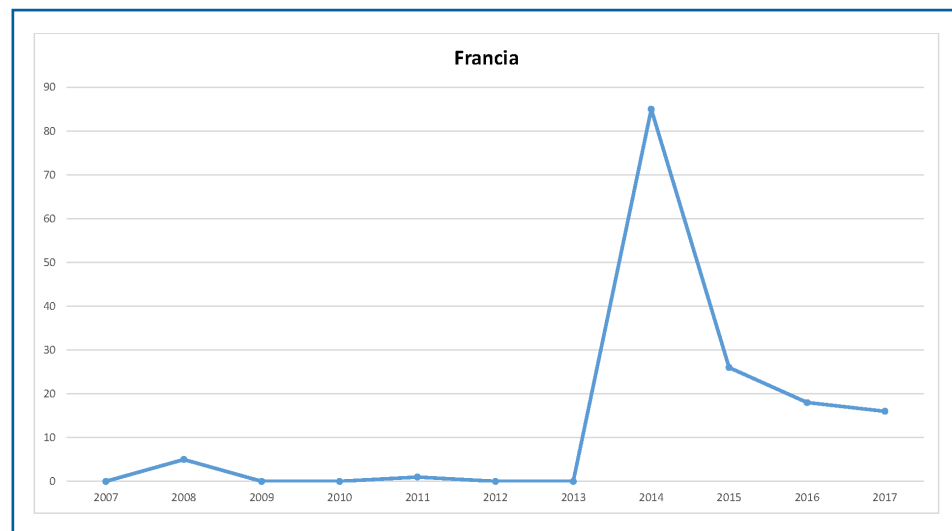
Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state tentato suicidio o suicidio portato a compimento, vomito, alterazioni dello stato mentale ed epatotossicità. Le ADR collegate alla morte per *overdose* intenzionale sono state: suicidio portato a compimento, insufficienza epatica, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, arresto cardio-respiratorio, sindrome cerebellare, infarto cerebrale, coma epatico, controindicazione al trattamento, disturbi della coordinazione, demielinizzazione, deterioramento generale dello stato di salute, encefalopatia epatica, autolesionismo intenzionale, nistagmo, tempo di protrombina prolungato, insufficienza renale, atrofia tubulare renale, tossicità a vari agenti, non responsività agli stimoli.

La media del valore di completezza è 0,33 (range 0,13-0,81).

### Francia

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 829 segnalazioni provenienti dalla Francia per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste, 151 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 4**).

**Figura 4** Andamento delle segnalazioni di interesse in Francia nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 29 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 7 come *overdose* intenzionali.

Delle 151 segnalazioni, l'81% è stata classificata come *Serious* (123/151), in base ai seguenti criteri: ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita in 4 (3%) report, pericolo di vita in 2 (2%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 101 (81%) report e altri eventi in 15 (12%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (99 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 51 soggetti e in 1 caso il sesso era sconosciuto.

La qualifica dei segnalatori è stata specificata in 150 ICSR: medici (105), farmacisti (26), altri operatori sanitari (7) e pazienti/cittadini (12).

L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta; tra quelle indicate vi erano tentato suicidio o avvelenamento deliberato. Dei 150 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 5 casi, "risolto" in 143 casi e "non risolto" in 2 casi. In Francia non sono state osservate morti dovute ad abuso di paracetamolo.

#### OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 29 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 8 casi riguardavano neonati, 7 bambini molto piccoli, 6 bambini e 8 adolescenti. Il sesso femminile (N=15) risultava lievemente più rappresentato rispetto a quello maschile (N=14).

Dei casi totali, 18 sono stati classificati come *Serious* e 10 come *Non serious*. La gravità correlata all'*overdose* accidentale è stata classificata come "altro" in 6 (21%) casi e come "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione" in 12 (41%).

In 9 (31%) casi non è stato riportato l'intervento richiesto per il trattamento delle ADR. In relazione all'esito, sono stati registrati 26 recuperi; 1 caso è stato archiviato come esito sconosciuto e 2 non hanno riportato alcun esito.

Le ADR maggiormente collegate all'*overdose* accidentale sono state: esposizione accidentale al prodotto, epatotossicità, vomito, diarrea e somministrazione della forma scorretta di dosaggio. Le ADR correlate a morte per *overdose* accidentale sono state *medication error*, somministrazione della dose errata, nessun evento avverso e vomito. La media del valore di completezza è risultata 0,67 (range 0,28-1,00).

#### OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 7 casi di *overdose* intenzionale, 6 (95%) hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, tutti i soggetti erano di sesso femminile. La restante segnalazione riguardava 1 neonato.

Tutte le segnalazioni sono state classificate come *Serious*. In 5 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 1 caso è stato riportato "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita" e in 1 caso "pericolo di vita". Delle 7 segnalazioni, in 6 casi i soggetti hanno recuperato, 1 non si è ristabilito.

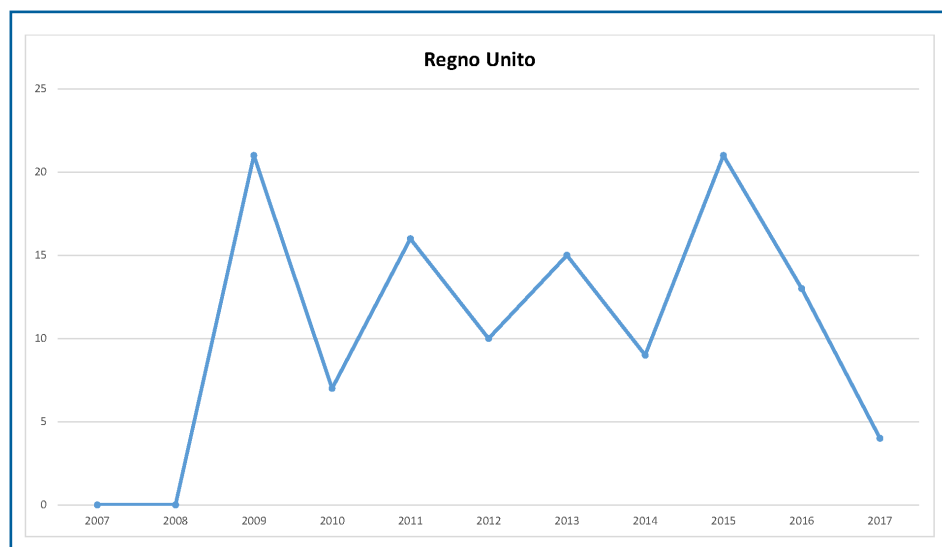
Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose* sono correlate a problemi epatici.

La media del valore di completezza è 0,76 (range 0,60-1,00).

### Regno Unito

Nel periodo esaminato erano presenti in VigiBase 404 segnalazioni provenienti dal Regno Unito per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste 116 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 5**).

**Figura 5** Andamento delle segnalazioni di interesse nel Regno Unito nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 20 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 21 come *overdose* intenzionali.

Delle 116 segnalazioni, il 91% è stata classificata come *Serious* (106/116), in base ai seguenti criteri: decesso del paziente in 12 (19%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita in 6 (5%) report, pericolo di vita in 1 (1%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 67 (59%) report e altri eventi in 17 (15%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (76 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 25 soggetti e in 15 casi il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in 114 ICSR: medici (35), farmacisti (8), altri operatori sanitari (43) e pazienti/cittadini (11). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta. Dei 115 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 38 casi, "risolto" in 55 casi, "decesso" in 20 casi e "non risolto" in 2 casi. Le morti totali sono state 23, di cui 2 correlate all'*overdose* intenzionale e 2 causate da *overdose* accidentale.

#### OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 20 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 1 caso riguardava un neonato, 5 bambini molto piccoli, 11 bambini e 3 adolescenti. Il sesso femminile risultava lievemente più rappresentato rispetto a quello maschile.

Dei casi totali, 18 sono stati classificati come *Serious* e 2 avevano gravità sconosciuta. La gravità correlata all'*overdose* accidentale è stata classificata come "altro" in 1 (5%) caso, come "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione" in 16 (80%), come "decesso" in 2 (10%) casi e come "pericolo di vita con sequele" in 1 caso.

In relazione all'esito, sono stati registrati 2 decessi tra gli adolescenti, 14 recuperi e 4 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto.

Le ADR maggiormente collegate all'*overdose* accidentale sono state vomito e problemi legati al confezionamento. Le ADR legate alla morte per *overdose* accidentale sono state epatotossicità, vomito, stato confusionale, dolore addominale superiore, malessere. La media del valore di completezza è risultata 0,50 (range 0,20-1,00).

#### OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 21 casi di *overdose* intenzionale, tutte hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 19 soggetti erano di sesso femminile, 1 maschile e 1 di sesso sconosciuto.

Sul totale, 19 segnalazioni sono state classificate come *Serious*, 1 come *Non serious* e 1 di gravità sconosciuta. In 12 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 3 l'evento è stato classificato come "altro", in 2 casi è stato registrato un decesso e in 3 casi è stato riportato "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita".

Delle 21 segnalazioni, 10 hanno avuto esito sconosciuto, in 10 casi i soggetti hanno recuperato e 1 è deceduto.

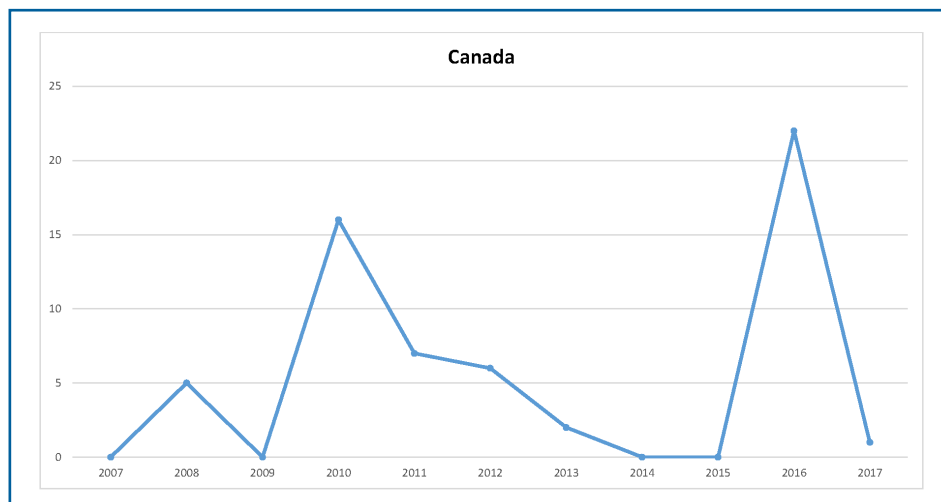
Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state l'ideazione o il tentato suicidio, vomito e ipokaliemia. Le ADR collegate alla morte per *overdose* intenzionale sono state: insufficienza epatica, ideazione suicidaria, depressione, suicidio completato, animo depresso, scarsa qualità del sonno, ideazioni autolesive.

La media del valore di completezza è 0,36 (range 0,15-0,75).

#### Canada

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 348 segnalazioni provenienti dal Canada per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste 59 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 6**).

**Figura 6** Andamento delle segnalazioni di interesse in Canada nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 26 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 10 come *overdose* intenzionali.

Delle 59 segnalazioni, l'81% è stata classificata come *Serious* (48/59), in base ai seguenti criteri: decesso del paziente in 4 (11%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita in 2 (5%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 14 (39%) report e altri eventi in 8 (22%) report. Il sesso maschile era quello maggiormente rappresentato (32 segnalazioni). Il sesso femminile riguardava 23 soggetti e in 4 casi il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in tutti gli ICSR: medici (3), farmacisti (1), altri operatori sanitari (17) e pazienti/cittadini (17). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta; tra quelle indicate vi era l'esposizione accidentale al prodotto. Dei 54 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 46 casi, "risolto" in 6 casi, "decesso" in 1 caso (viene indicato che la reazione al prodotto può aver contribuito) e "non risolto" in 1 caso. Dei 5 decessi complessivi, 0 sono stati causati da *overdose* intenzionale e 1 da *overdose* accidentale.

#### OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 26 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 2 casi riguardavano neonati, 3 bambini molto piccoli, 20 bambini e 1 era un adolescente. Il sesso maschile risultava lievemente più rappresentato rispetto a quello femminile.

Dei casi totali, 17 sono stati classificati come *Serious* e 1 come *Non serious*. La gravità correlata all'*overdose* accidentale è stata classificata come "altro" in 1 (4%) caso, come "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione" in 1 (4%) caso.

In relazione all'esito, sono stati registrati 1 decesso, 4 recuperi, 1 evento non risolto, 17 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto e 3 non hanno riportato alcun esito.

Le ADR maggiormente collegate al decesso per *overdose* accidentale sono state arresto respiratorio, *medication error*, edema cerebrale e attacco epilettico.

La media del valore di completezza è risultata 0,39 (range 0,20-0,63).

#### OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 10 casi di *overdose* intenzionale, tutti hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 4 soggetti erano di sesso femminile, 4 maschile e 2 di sesso sconosciuto.

Sul totale, 9 segnalazioni sono state classificate come *Serious* e 1 di gravità sconosciuta. In 2 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 3 l'evento è stato classificato come "altro" e in 1 caso "pericolo di vita con sequele".

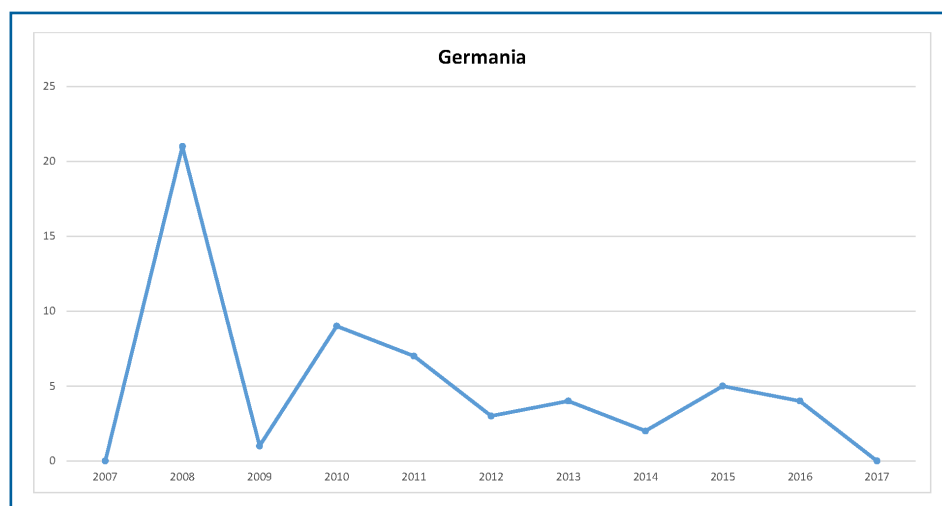
Delle 10 segnalazioni, 6 hanno avuto esito sconosciuto e 3 non riportavano un esito; in 1 caso il soggetto ha recuperato.

Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state tentato suicidio e sonnolenza. La media del valore di completezza è 0,30 (range 0,14-0,72).

## Germania

Nel periodo esaminato erano presenti in VigiBase 803 segnalazioni provenienti dalla Germania per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste 56 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 7**).

**Figura 7** Andamento delle segnalazioni di interesse in Germania nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 6 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 23 come *overdose* intenzionali.

Delle 56 segnalazioni, il 95% è stata classificata come *Serious* (53/56), in base ai seguenti criteri: decesso del paziente in 4 (7%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita in 1 (2%) report, pericolo di vita in 1 (2%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 23 (42%) report e altri eventi in 25 (46%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (47 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 9 soggetti. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in 55 ICSR: medici (41), farmacisti (2), altri operatori sanitari (8) e pazienti/cittadini (1). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta. Dei 54 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 28 casi, "risolto" in 22 casi, "decesso" in 3 casi e "non risolto" in 1 caso. Le morti totali sono state 4, di cui 2 correlate all'*overdose* intenzionale e 1 causate da *overdose* accidentale.

### OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 6 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 5 casi riguardavano bambini e 1 un adolescente. Il sesso maschile risulta egualmente rappresentato rispetto a quello femminile nel sistema di segnalazione della Germania, per questo tipo di *overdose*. Dei casi totali, tutti sono stati classificati come *Serious*. La gravità correlata all'*overdose* accidentale è stata classificata come "altro" in 3 (50%) casi, "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione" in 2 (33%) e "decesso" in 1 caso.

In relazione all'esito, sono stati registrati 3 recuperi e 3 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto.

Le ADR maggiormente collegate all'*overdose* accidentale sono state vomito, tossicità a vari agenti e errore nella somministrazione del farmaco. Le ADR legate alla morte per *overdose* accidentale sono state tossicità a vari agenti, vomito, inalazione, errore nella somministrazione del farmaco ed edema cerebrale.

La media del valore di completezza è risultata 0,40 (range 0,25-0,46).

### OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 23 casi di *overdose* intenzionale, 22 hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 20 soggetti erano di sesso femminile e 2 maschile. La restante segnalazione riguardava 1 bambina.

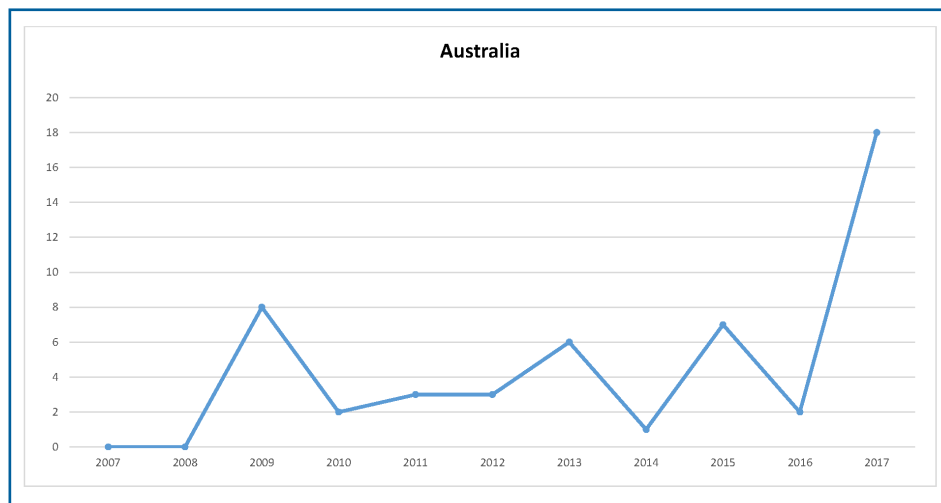
Sul totale, 22 segnalazioni sono state classificate come *Serious* e 1 di gravità sconosciuta. In 10 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 9 l'evento è stato classificato come "altro", in 2 casi è stato registrato un decesso e in 1 caso è stato riportato "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita". Delle 22 segnalazioni riguardanti gli adolescenti, 10 hanno avuto esito sconosciuto, in 7 casi i soggetti hanno recuperato, 1 caso non ha recuperato e 2 sono deceduti.

Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state tentato suicidio, vomito, sonnolenza, vertigini e tachicardia. Le ADR collegate alla morte per *overdose* intenzionale sono state sindrome da disfunzione multiorgano, acidosi lattica, attacco epilettico, suicidio completato, ideazione suicidaria, tossicità a vari agenti, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, iperkaliemia, coma, insufficienza respiratoria, agitazione, ipotermia, disordini cardiovascolari, insufficienza renale, rabdomiolisi, insufficienza cardiaca, coagulopatia, emolisi, aritmia ventricolare, sindrome di Crush, coagulazione intravascolare diffusa. La media del valore di completezza è 0,50 (range 0,22-0,90).

### Australia

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 166 segnalazioni provenienti dall'Australia per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste, 50 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 8**).

**Figura 8** Andamento delle segnalazioni di interesse in Australia nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 12 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 3 come *overdose* intenzionali.

Delle 50 segnalazioni, 42 sono state classificate in termini di gravità sconosciuta, le restanti 8 non riportavano un indice di gravità e nessuno dei 50 report presentava un *Seriousness Criteria*.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (23 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 12 soggetti e in 15 casi il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in tutti i 50 ICSR e sono prevalentemente medici (2) o indicati come "altro" (44). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta, oltre a piressia e faringite acuta. L'esito, sempre riportato, era "sconosciuto" in 24 casi, "risolto" in 22 casi e "decesso" in 4 casi. Le morti totali sono state 4, di cui 0 correlate all'*overdose* intenzionale e 3 causate da *overdose* accidentale.

### OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 12 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 2 riguardavano bambini molto piccoli e 10 bambini. Il sesso femminile risultava in 3 segnalazioni; in 9 il sesso era sconosciuto. In termini di gravità, 4 segnalazioni sono risultate sconosciute e 8 non menzionavano questo aspetto. Non è stato segnalato alcun *Seriousness Criteria*. In relazione all'esito, sono stati registrati 3 decessi, 7 recuperi e 2 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto. Le ADR maggiormente collegate all'*overdose* accidentale sono state epatotossicità e morte. Le ADR legate alla morte per *overdose* accidentale sono state insufficienza epatica acuta, encefalopatia epatica, necrosi epatica. La media del valore di completezza è risultata 0,28 (range 0,14-0,73).

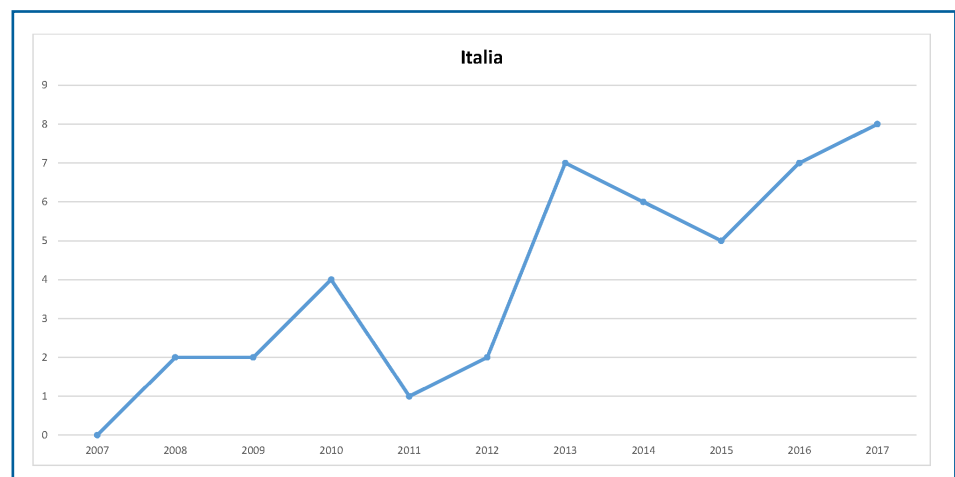
### OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 3 casi di *overdose* intenzionale, tutte hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 1 soggetto era di sesso femminile e 2 di sesso maschile. In relazione alla gravità, tutte le segnalazioni sono state classificate come *unknown*. In tutti i casi il soggetto è migliorato. Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state l'ideazione o il tentato suicidio, vomito e ipokaliemia. Le ADR collegate alla morte per *overdose* intenzionale sono state tentato suicidio, perdita di coscienza e tossicità a vari agenti. La media del valore di completezza è 0,36 (range 0,28-0,51).

## Italia

Nel periodo esaminato erano presenti in VigiBase 209 segnalazioni provenienti dall'Italia per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste, 44 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 9**).

**Figura 9** Andamento delle segnalazioni di interesse in Italia nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 4 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 8 come *overdose* intenzionali.

Delle 44 segnalazioni, il 93% è stata classificata come *Serious* (41/44), in base ai seguenti criteri: ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 35 (85%) report, pericolo di vita in 4 (10%) report, e altri eventi in 2 (5%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (27 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 16 soggetti e in 1 caso il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in tutti i 44 ICSR: medici (34), farmacisti (1), altri operatori sanitari (1) e pazienti/cittadini (5). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta, oltre a febbre, abuso di farmaci e tentato suicidio. Dei 43 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 6 casi e "risolto" in 37 casi. In Italia non sono state osservate morti per abuso di paracetamolo.

### OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 4 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 3 casi riguardavano bambini molto piccoli e 1 caso un bambino. Nei casi riportati per questo tipo di *overdose*, 3 erano di sesso maschile e 1 femminile. In termini di gravità, tutti i casi erano seri, con riportato il criterio “ospedalizzazione/prolungamento dell’ospedalizzazione”. In relazione all’esito, sono stati registrati 4 recuperi. Le ADR maggiormente collegate all’*overdose* accidentale sono state un incremento nei livelli di transaminasi e un incremento nei livelli sanguigni di creatina fosfochinasi. La media del valore di completezza è risultata 1.

### OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 8 casi di *overdose* intenzionale, tutte hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d’età, 7 soggetti erano di sesso femminile e 1 maschile. Sul totale, 7 segnalazioni sono state classificate come *Serious* e 1 come *Non serious*. In 7 casi, l’*overdose* ha causato/prolungato l’ospedalizzazione. Le ADR collegate a questo tipo di *overdose* sono state disturbi nell’utilizzo di farmaci, nausea e dolore addominale superiore. La media del valore di completezza è 0,90 (range 0,70-1,00).

## Discussione

Il paracetamolo è considerato un farmaco sicuro se utilizzato in accordo alle direttive dei medici e per questo motivo rappresenta la terapia di prima scelta per febbre e dolore nel bambino. Il *Medical Journal of Australia* (MJA) ha pubblicato un articolo nel 2015 in cui si afferma che il paracetamolo è l’analgesico più usato a livello mondiale [34]. Uno studio trasversale condotto in Francia nel 2011, ha osservato che il paracetamolo è uno dei farmaci più utilizzati nel paziente pediatrico [35], così come lo studio di Star et al. [36]. Anche in Italia il paracetamolo è tra i principi attivi a maggior spesa, sia su prescrizione che come farmaco da automedicazione [37].

Nonostante il paracetamolo sia percepito come un farmaco sicuro, se assunto in grandi quantità o per un lungo periodo di tempo, comporta un rilevante rischio di danni epatici e nei casi più severi può essere fatale [38]. L’abuso di paracetamolo rimane una comune ragione di accesso al pronto soccorso tra i pazienti pediatrici, a causa della sua disponibilità tra i farmaci da banco da solo e in associazione con altri principi attivi [39]. Il paracetamolo è un farmaco comunemente utilizzato per portare a compimento un’*overdose* intenzionale [7]. D’altra parte, l’*overdose* non intenzionale avviene abbastanza di frequente.

Il presente studio, effettuato analizzando il database Vigibase dell’OMS e finalizzato a caratterizzare il profilo epidemiologico/clinico dei casi segnalati in tutto il mondo di abuso e *overdose* (accidentale e intenzionale) da paracetamolo, ha dimostrato una distribuzione geografica molto disomogenea, sia come numero totale di segnalazioni pervenute che come rapporto tra le *overdose* intenzionali e quelle accidentali. Anche la percentuale di decessi sui casi segnalati era molto differente nei diversi Paesi (Tabella 2).

**Tabella 2** Tabella riassuntiva.

| PAESE       | N segnalazioni di interesse* | N (%) overdose accidentali | N (%) overdose intenzionali | N (%) riportate come gravi | N (%) decessi |
|-------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------|
| USA         | 578                          | 94 (16%)                   | 133 (23%)                   | 546 (95%)                  | 139 (24%)     |
| Francia     | 151                          | 29 (19%)                   | 7 (5%)                      | 123 (83%)                  | 0             |
| Regno Unito | 116                          | 20 (17%)                   | 21 (18%)                    | 106 (91%)                  | 23 (20%)      |
| Canada      | 59                           | 26 (44%)                   | 10 (17%)                    | 48 (81%)                   | 5 (8%)        |
| Germania    | 56                           | 6 (11%)                    | 23 (41%)                    | 53 (96%)                   | 4 (7%)        |
| Australia   | 50                           | 12 (24%)                   | 3 (6%)                      | 0                          | 4 (8%)        |
| Italia      | 44                           | 4 (9%)                     | 8 (18%)                     | 41 (93%)                   | 0             |

\*Segnalazioni nel periodo 2007-2017 per il gruppo di età preso in considerazione per l’analisi, per l’ATC N con SMQ relativa all’abuso di farmaco, riportanti paracetamolo come farmaco sospetto.

Dai dati di questo studio, è evidente un incremento delle segnalazioni nei Paesi appartenenti alla comunità europea dopo il 2012, probabilmente determinato dall'entrata in vigore della nuova legislazione in materia di Farmacovigilanza, pubblicata nel 2010 (Direttiva 1235/2010) e recepita da tutti gli Stati presenti sotto la giurisdizione di *European Medecine Agency* (EMA) entro luglio 2012; la definizione di ADR, che prima del 2010 riguardava soltanto gli effetti avversi causati da un utilizzo terapeutico del farmaco [40], è stata estesa all'abuso, misuso, uso *off-label*, ecc.

Nel tentativo di limitare i casi di *overdose* per questo prodotto, molti Paesi hanno introdotto allerte e limitazioni relative alla vendita di OTC, modificando la loro legislazione [41].

Nel 2013 l'AIFA ha modificato il regime posologico dei farmaci contenenti paracetamolo: i bambini con un peso di 21-25 kg possono assumere un quantitativo massimo di paracetamolo pari a 1500 mg/die, di 26-40 kg 2000 mg/die, di 41-50 kg 3000 mg/die, mentre i bambini con peso superiore a 50 kg e gli adulti possono ingerire una dose da 500 mg di paracetamolo ogni 4 ore [42, 43].

Nel 1998 il Regno Unito ha introdotto una limitazione alla quantità di farmaco disponibile per la vendita, imponendo un massimo di compresse in ciascuna confezione [44]; le farmacie possono vendere un massimo di 32 compresse contenenti 500 mg di paracetamolo (16 g) e le parafarmacie 16 compresse da 500 mg (8 g) per ogni singolo acquisto [41]. La legislazione intendeva limitare la quantità di paracetamolo disponibile negli armadietti delle medicine in ogni casa. *Hawton et al.* hanno pubblicato un articolo per valutare l'impatto di questa limitazione sull'entità della dose di paracetamolo assunta nelle *overdose*; essi hanno evidenziato come questa decisione abbia solo avuto effetto sulla dimensione epidemiologica delle *overdose* [45].

Sulla scia del Regno Unito, anche *Health Canada* ha limitato il dosaggio del paracetamolo a 325 mg per unità posologica nei farmaci da prescrizione quando presente in combinazione con altri principi attivi combinazione.

In Australia, l'Agenzia del farmaco (*Therapeutic Goods Administration*, TGA) ha pubblicato avvertimenti circa l'uso improprio del paracetamolo e la sua conseguente epatotossicità ma, nonostante le elevate quantità di paracetamolo acquistate con e senza prescrizione, sono stati riscontrati pochi casi di decesso e di trapianti di fegato imputabili a *overdose* di paracetamolo, rispetto agli altri Paesi analizzati; di conseguenza la TGA ha informato i cittadini sul pericolo legato all'uso eccessivo del farmaco ma non ha voluto creare allarmismo e non ha imposto restrizioni alla sua vendita. Nell'aggiornamento pubblicato ad aprile 2003 è riportato il suggerimento di inserire il numero di telefono del centro antiveleni in tutte le confezioni esterne dei prodotti contenenti paracetamolo, con l'avvertimento di non somministrare contemporaneamente più preparazioni contenenti questo principio attivo [46]. Nel 2013 è stato pubblicato un altro avviso per informare che in USA e Regno Unito sarebbero state introdotte modifiche nel dosaggio del paracetamolo che l'Australia non avrebbe seguito, considerata la situazione riscontrata nel Paese [47].

Nel 2014 l'FDA (*Food and Drug Administration*) americana ha introdotto avvisi sul suo sito web, invitando i cittadini a un uso più sicuro del paracetamolo, i professionisti sanitari a non dispensare prescrizioni di farmaci da combinazione contenenti più di 325 mg di farmaco per unità di dosaggio e le case produttrici a fermare il commercio di queste specialità [48]; tale avvertimento è stato preceduto nel 2011 da una limitazione per i produttori relativa al quantitativo di paracetamolo che era possibile includere nelle capsule [49]. Malgrado questi *warning*, la situazione in USA non si è modificata in modo significativo [26, 27].

In Svezia a novembre 2009 è stato deciso di estendere la vendita degli OTC contenenti paracetamolo anche al mercato esterno alla farmacia; questa decisione era stata preceduta nel maggio 2009 da una restrizione del numero di compresse con paracetamolo in una singola confezione OTC a un massimo di 20 unità posologiche da 500 mg, ma non poneva limitazioni sulla quantità che era possibile acquistare ogni volta [50]. Nel 2015 la Medical Products Agency of Sweden ha pubblicato una nota per informare che la vendita di compresse di paracetamolo, dall'1 novembre 2015, tornava di competenza delle farmacie, nel tentativo di ridurre la disponibilità del farmaco e le *overdose* da paracetamolo per autolesionismo [51].

In Francia è presente un avvertimento sul sito internet relativo alla Farmacovigilanza [www.pharmacovigilance-iledefrance.fr](http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr) in cui si raccomanda di non somministrare più della quantità stabilita di 60 mg/kg al giorno nei bambini al di sotto dei 50 kg di peso [52]. È però consentita l'assunzione contemporanea di altre preparazioni contenenti paracetamolo, il che potrebbe spiegare le ADR riscontrate.

Nel 2013, l'agenzia del farmaco croata (HALMED) ha pubblicato un documento sul suo sito internet con il quale si consentiva l'acquisto di paracetamolo non solo nelle farmacie, ma sotto determinate condizioni: le compresse non possono contenere più di 500 mg di paracetamolo e la quantità massima di compresse per confezione è di 20 unità. Per quanto riguarda i granulati, ogni confezione può contenere 10 bustine ciascuna con non più di 1000 mg di principio attivo [53].

Sul sito internet per la Farmacovigilanza in Corea del Sud [www.drugsafe.or.kr](http://www.drugsafe.or.kr) è stata ritrovata la raccomandazione di usare un solo prodotto alla volta contenente paracetamolo, ma non erano presenti avvertimenti relativi al suo utilizzo nel bambino [54].

## Conclusioni

Al fine di limitare le *overdose* intenzionali è necessario incrementare la consapevolezza degli effetti avversi conseguenti all'uso di elevate quantità di paracetamolo. Le *overdose* accidentali possono invece essere ridotte o evitate limitando il numero di prodotti di associazione contenenti diversi principi attivi tra cui paracetamolo e comunque evidenziandone la presenza in questo tipo di farmaci. È necessario inoltre creare una maggiore consapevolezza a livello di ogni utilizzatore con specifici strumenti calibrati per età e istruzione. Aumentare la percezione dei possibili rischi legati all'utilizzo di un medicinale è l'arma più potente in nostro possesso per tentare di ridurre l'entità del problema.

## Bibliografia

- [1] Barry HR. Chemical and drug poisoning. In Nelson textbook of pediatrics. 18th edition. Edited by Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2010: 2013.
- [2] Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipyretic analgesics. Am J Med. 1983; 75: 85.
- [3] Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol) - associated overdoses in the United States. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; 15: 398-405.
- [4] Lee WM. Acute renal failure. Semin Respir Crit Care Med. 2012; 33: 36-45.
- [5] Lee D, Marks JW. A Tylenol (Acetaminophen) Liver Damage. <http://www.Medicinet.com> (Feb, 2009).
- [6] Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, et al. The effect on toxicity and healthcare costs on reducing the size of available acetaminophen pack sizes in the Tayside region of Scotland. Gastroenterology. 2001; 120 (Suppl. 1): A-228.
- [7] Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. Gut. 2005; 54: 686-90.
- [8] Craig DG, Bates CM, Davidson JS, et al. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71: 273-82.
- [9] Gunnell D, Hawton K, Murray V, et al. Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified? J Epidemiol Community Health. 1997; 51: 175-9.
- [10] Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80: 599-606.
- [11] Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW. Paracetamol overdose in a liver transplantation centre: An 8-year experience. J Gastroenterol Hepatol. 1999; 14: 817-21.
- [12] Obu HA, Chinawa JM, Ubesie AC, et al. Paracetamol use (and/or misuse) in children in Enugu, South-East, Nigeria. BMC Pediatr. 2012; 12: 103.
- [13] Myers RP, Li B, Fong A, Shaheen AA, et al. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. BMC Public Health. 2007; 7: 143.
- [14] Suzan SM. Toxicology. In Pediatrics: just the facts. 1st edition. Edited by Thomas G, Wayne F, Robert RT. Boston: McGraw-Hill; 2005; 71: 3.
- [15] Utpal KS, Ramesh KP. Acetaminophen poisoning. In Principles of pediatric and neonatal emergencies. 2nd edition. Edited by Sachdev HPS, Panna C, Arvind B, Krishan C, Siddarth R, Ramesh KP. New Delhi: Jaypee Brothers. 2004: 436.
- [16] Mohler CR, Nordt SP, Williams SR, et al. Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. Ann Emerg Med. 2000; 35: 239.
- [17] Bond GR, Krenzelok EP, Normann SA, et al. Acetaminophen ingestion in childhood--cost and relative risk of alternative referral strategies. J Toxicol Clin Toxicol. 1994; 32: 513.
- [18] Heubi JE, Bien JP. Acetaminophen use in children: more is not better. J Pediatr. 1997; 130: 175.
- [19] Miles FK, Kamath R, Dorney SF, et al. Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. Med J. 1999; 171: 472.
- [20] Suzan SM. Toxicology. In Pediatrics: just the facts. 1st edition. Edited by Thomas G, Wayne F, Robert RT. Boston: McGraw-Hill. 2005: 71.
- [21] Utpal KS, Ramesh KP. Acetaminophen poisoning. In Principles of pediatric and neonatal emergencies. 2nd edition. Edited by Sachdev HPS, Panna C, Arvind B, Krishan C, Siddarth R, Ramesh KP. New Delhi: Jaypee Brothers. 2004.
- [22] Bond GR, Novak JE. The human and economic cost of paracetamol (acetaminophen) overdose. Pharmacoeconomics. 1995; 8: 177-81.
- [23] Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154: 346-50.

- [24] Kominek K, Pawłowska-Kamieniak A, Mroczkowska-Juchkiewicz A, et al. Intentional and accidental paracetamol poisoning in childhood - a retrospective analysis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 452-6.
- [25] Isbister G, Whyte I, Dawson A. Pediatric acetaminophen poisoning. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 417-9.
- [26] Shivbalan S, Sathiyasekaran M, Thomas K. Therapeutic misadventure with paracetamol in children. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42: 412-5.
- [27] Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J*. 2008; 42: 409-19.
- [28] Lindquist M, Edwards IR. The WHO programme for international drug monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala monitoring center. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1180-7.
- [29] Medical Dictionary for Regulatory Activities. <http://www.meddr.msso.com>
- [30] Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2011. Oslo, Norway, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2010.
- [31] Bergvall To, Nore'n GN, Lindquist M. VigiGrade. A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. 2013.
- [32] ICH E2A guideline: note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
- [33] European Medicines Agency. ICH topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. 2001. CPMP/ICH/2711/99 [online]. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>
- [34] [https://www.mja.com.au/sites/default/files/issues/203\\_05/Guidelines\\_paracetamol\\_Aus\\_NZ\\_2015.pdf](https://www.mja.com.au/sites/default/files/issues/203_05/Guidelines_paracetamol_Aus_NZ_2015.pdf)
- [35] Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R, et al. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 960-5.
- [36] Star K, Choonara I. How safe is paracetamol? *Arch Dis Child*. 2015; 100: 73-4.
- [37] The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy. Year 2015. Rome: Italian Medicines Agency, 2016.
- [38] Notice: Limiting the Strength of Acetaminophen to 325 mg per Dosage Unit in Prescription Combination Products. Canada.ca <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health>
- [39] Darnis D, Mahé J, Vrignaud B, et al. Adverse Drug Reactions in Pediatric Emergency Medicine. *Ann Pharmacother*. 2015; 49: 1298-304.
- [40] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2011/04/WC500105325.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/04/WC500105325.pdf)
- [41] Greene SL, Dargan PI, Leman P, Jones AL. Paracetamol availability and recent changes in paracetamol poisoning: is the 1998 legislation limiting availability of paracetamol being followed? *Postgrad Med J*. 2006; 82: 520-3.
- [42] <http://www.aifa.gov.it/content/dichiarazioni-del-direttore-generale-aifa-prof-luca-pani>
- [43] [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Schema\\_posologico\\_Tachipirina\\_2013.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Schema_posologico_Tachipirina_2013.pdf)
- [44] Soma V, Venkatesh C. Preventing paracetamol overdose in children: do we really need a 500 mg/5 mL preparation? *Indian Pediatr*. 2013; 50: 526.
- [45] Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Impact of different pack sizes of paracetamol in the United Kingdom and Ireland on intentional overdoses: a comparative study. *BMC Public Health*. 2011; 11: 460.
- [46] TGA review analgesics 0304 <https://www.tga.gov.au/review-non-prescription-analgesics-update>
- [47] <https://www.tga.gov.au/community-qa/recommended-paracetamol-doses>
- [48] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm165107.html>
- [49] Mund ME, Quarcoo D, Gyo C, Brüggmann D, et al. Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. *J Occup Med Toxicol*. 2015; 10: 43.
- [50] Gedeberg R, Svennblad B, Holm L, et al. Increased availability of paracetamol in Sweden and incidence of paracetamol poisoning: using laboratory data to increase validity of a population-based registry study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26: 518-27.
- [51] <https://lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2015/Paracetamol-tablets-only-available-in-pharmacies/>
- [52] <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail/items/173.html>
- [53] [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Mjerila\\_paracetamol.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Mjerila_paracetamol.pdf)
- [54] <http://www.drugsafe.or.kr>