

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 14 • Numero 4 • Dicembre 2022

RASSEGNA

L'utilizzo dei FANS nella gestione delle osteoartrosi

ARTICOLI ORIGINALI

**Le terapie farmacologiche anti SARS-CoV-2:
impatto sulla realtà dell'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli**

**Le ispezioni di reparto: focus sui farmaci stupefacenti.
La formazione alla base della corretta gestione**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

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

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 14 • Numero 4 • Dicembre 2022

Sommario

- ▶ **RASSEGNA**
L'utilizzo dei FANS nella gestione delle osteoartrosi
Mattia Canella, Diego Maria Michele Fornasari **5**
- ▶ **ARTICOLI ORIGINALI**
Le terapie farmacologiche anti SARS-CoV-2: impatto sulla realtà dell'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli
M. Pappalardo, E. Piscitelli, A. Corvino, G. Lucariello, A. Panico, G. D'Onofrio, G. Guglielmi **16**
Le ispezioni di reparto: focus sui farmaci stupefacenti.
La formazione alla base della corretta gestione
Marida Massa, Andrea Corvino, Angela Pezzullo, Rosaria Mercogliano, Gaspare Guglielmi, Paola Saturnino, Flora Ascione, Giuseppe Russo, Eugenia Piscitelli **30**
- ▶ **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**
 - ▶ **Una revisione sul trattamento dell'ipertensione**
 - ▶ **Approccio per integrare i trattamenti della malattia cardiovascolare aterosclerotica e la multimorbilità: un Consensus di esperti dell'ACC**
Elena Tragni, Manuela Casula **39**
44
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** **50**

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

*C*ari colleghi,

in questo ultimo numero del 2022, vi proponiamo diversi contributi interessanti.

La Rassegna di Canella et al. ci fornisce un quadro completo delle caratteristiche farmacologiche dei principi attivi appartenenti alla classe degli antinfiammatori non steroidei, dalla loro farmacocinetica/farmacodinamica alla sicurezza, tenendo sempre presente la loro selettività nei confronti dell'enzima COX.

Questo numero vi propone anche due Contributi originali: nel primo Pappalardo et al. illustrano uno studio in cui è stato valutato l'impatto delle terapie finalizzate al contrasto del COVID-19 sulle attività della AORN Cardarelli di Napoli, andando anche ad analizzare il loro profilo di farmacoutilizzazione; nel secondo Massa et al. descrivono le problematiche insite nel processo di gestione del rischio clinico dei farmaci stupefacenti a livello ospedaliero e l'importanza degli interventi di formazione del personale.

Infine, nell'Angolo del Master sono presentati i manoscritti finali dei progetti svolti durante lo stage di tre studentesse: nel primo, Manfredi discute i dati ottenuti a livello lombardo nell'ambito del Progetto multi-regionale FARO, che ha lo scopo di sorvegliare la sicurezza dei vaccini anti COVID-19; nel secondo, Pisani descrive i risultati di una analisi del profilo di sicurezza del prodotto Lais-in nell'ambito dell'immunoterapia allergene-specifica; nel terzo, De Oliveira conduce una valutazione dei possibili rischi associati alle interazioni farmacologiche per gli anziani nel setting delle RSA.

Vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

L'UTILIZZO DEI FANS NELLA GESTIONE DELL'OSTEOARTROSI

The use of NSAIDs in the management of osteoarthritis

Mattia Canella, Diego Maria Michele Fornasari

Scuola di specializzazione in Farmacologia e Tossicologia clinica, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

Keywords

NSAIDs
Side effects
Interactions
Osteoarthritis management

Abstract

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are a heterogeneous group of analgesic, anti-inflammatory and antipyretic drugs, used to treat fever, pain, inflammation, to maintain fetal circulation and, for what concerns acetylsalicylic acid, for antithrombotic purposes.

NSAIDs are quickly absorbed after oral intake, have a poor solubility in water, are often widely bounded to plasmatic proteins, and largely distributed in the body. Almost all NSAIDs have hepatic metabolism and renal excretion.

NSAIDs, through an action on COX enzyme, inhibit prostaglandins production. They can be classified according to their chemical structure, their half-life, or their selectivity on COX isoform.

Side effects due to NSAIDs use usually affect kidney, blood vessels and gastrointestinal system. Interactions between NSAIDs and other drugs, and between aspirin and other NSAIDs, are documented.

Osteoarthritis are one of the leading causes of disability in adults and elderly people in the world. The aims of the treatment are to obtain the reduction of the pain intensity, to improve the function of the articulation and to improve the quality of life, through a combination of pharmacological and non-pharmacological treatments. NSAIDs are recommended as first-line drug therapy. For a correct use of NSAIDs is needed to consider several factors, concerning both the patient and the drug. The gold standard for the physician should be to obtain a good benefit/risk ratio.

Introduzione

I FANS, in particolare per le loro caratteristiche analgesiche e antinfiammatorie, sono tra i farmaci più prescritti e più utilizzati al mondo, grazie anche al loro buon profilo di sicurezza.

I Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) sono un gruppo eterogeneo di farmaci con proprietà comuni analgesiche, antinfiammatorie e antipiretiche, e sono tra i farmaci più usati nel mondo [1]. Sono disponibili sia sotto prescrizione che da banco, e comprendono formulazioni orali, parenterali e topiche [2].

Sono comunemente usati per trattare la febbre, il dolore, l'infiammazione in malattie come l'artrite reumatoide o l'osteoartrosi [3], per il mantenimento della circolazione fetale e, per quanto riguarda l'acido acetilsalicilico, a scopo antitrombotico [4].

Caratteristiche farmacologiche dei FANS

Farmacocinetica

I FANS condividono caratteristiche farmacocinetiche simili, con variabilità più spiccate per quel che riguarda l'emivita. A livello farmacodinamico agiscono inibendo la produzione delle prostaglandine da parte dell'enzima COX. È importante considerare i possibili effetti collaterali e le interazioni con altri farmaci.

I FANS sono assorbiti rapidamente dopo assunzione orale, e i picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti in 2-3 ore. Hanno una scarsa solubilità in acqua. L'assunzione di cibo potrebbe ritardare l'assorbimento e la disponibilità sistemica (come con il fenoprofene e il sulindac). Anche gli antiacidi, comunemente prescritti ai pazienti in terapia con i FANS, possono ritardare in maniera variabile l'assorbimento [4]. La maggior parte dei FANS è ampiamente legata (95-99%) alle proteine plasmatiche, solitamente l'albumina. Tutte le condizioni che alterano la concentrazione delle proteine plasmatiche potrebbero portare a un aumento della frazione libera di farmaco, con potenziali effetti tossici.

La maggior parte dei FANS è inoltre distribuita ampiamente attraverso il corpo e penetra rapidamente attraverso le articolazioni, raggiungendo concentrazioni nel liquido

Corrispondenza: Mattia Canella. E-mail: mattia.canella.2@gmail.com

sinoviale intorno alla metà di quelle plasmatiche (esempi sono ibuprofene, naprossene, piroxicam, diclofenac).

Quasi tutti i FANS raggiungono concentrazioni nel sistema nervoso centrale (SNC) tali da avere un effetto analgesico centrale. Il celecoxib è particolarmente lipofilo e raggiunge rapidamente il SNC.

Per quanto riguarda i FANS ad uso topico, il trasporto diretto all'interno del tessuto infiammato e delle articolazioni pare essere minimo, e le concentrazioni rilevabili nel liquido sinoviale di alcuni farmaci, come il diclofenac, dopo l'applicazione topica, sono primariamente ottenute attraverso l'assorbimento dermico e il passaggio alla circolazione sistemica [4].

La maggior parte dei FANS va incontro ad una biotrasformazione epatica e a una escrezione renale [4].

I *pathway* di eliminazione spesso consistono in ossidazione e idrossilazione. Variazioni genetiche negli enzimi maggiormente coinvolti nella metabolizzazione, e variazioni nella composizione del microbiota intestinale, possono contribuire alla variabilità del metabolismo e dell'eliminazione dei FANS [4].

Le emivite dei FANS sono variabili (**Tabella 1**), e in base a ciò possono essere suddivisi in:

- *Short-acting*, farmaci con emivita <6 ore. Esempi sono ibuprofene e diclofenac, che hanno un $t/2$ di 1-4 h.
- *Long-acting*, farmaci con emivita ≥ 6 ore. Esempi sono il naprossene (9-25 ore) e il celecoxib [1, 3, 4].

Tabella 1 Classificazione dei principali FANS sulla base dell'emivita [4].

FANS <i>short acting</i> (emivita <6 h)		FANS <i>long acting</i> (emivita ≥ 6 h)	
Ibuprofene	2-4 h	Nabumetone	19-26 h
Diclofenac	1,2-2 h	Sulindac	7 h
Tolmetin	5 h	Diflunisal	8-12 h
Acetilsalicilato	2-3 h	Celecoxib	11,2 h
Ketoprofene	0,9-3,3 h	Naprossene	9-25 h
Ketorolac	4-6 h	Flurbiprofene	7,5 h
Acido mefanemico	2-4 h	Meloxicam	15-20 h
Indometacina	2 h	Piroxicam	~ 50 h
Fenoprofene	2,5-3 h	Etolodac	7 h
Meclofenamato	0,8-2,1 h	Ossaprozina	41-55 h

Farmacodinamica e selettività

I principali effetti terapeutici dei FANS derivano dalla loro abilità nell'inibire la produzione delle prostaglandine (PG), tramite l'inibizione dell'enzima COX [4].

Le prostaglandine sono prodotte a partire dall'acido arachidonico (AA) [3], e quelle di interesse farmacologico sono: prostaglandina E2 (PGE2), prostaciclina (PGI2), prostaglandina D2 (PGD2), prostaglandina F2 (PGF2), trombossano (TXA2) [5].

A livello vascolare, PGE2 e PGI2 esercitano un'azione vasodilatatrice, permettendo un adeguato flusso alla mucosa gastrica (gastroprotezione), e ai reni (mantenimento GFR e protezione parenchima renale) [3, 5, 6]. In condizioni infiammatorie, contribuiscono alla formazione di edemi. PGE2 e PGI2, inoltre, mediano le risposte nocicettive periferiche, e alti livelli di PGE2 causano la febbre [3].

TXA2 e PGI2 esercitano un ruolo importante nell'ambito dell'emostasi. TXA2 è sintetizzato principalmente nelle piastrine, e porta ad aggregazione piastrinica, vasocostrizione e proliferazione della muscolatura liscia. PGI2, al contrario, è sintetizzata principalmente nelle cellule endoteliali vascolari ed è implicata nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica nella vasodilatazione e ha effetti antiproliferativi [7].

A livello renale, oltre all'azione vasodilatatrice di PGE2 e PGI2 vista in precedenza, PGE2 (considerata una prostaglandina tubulare) stimola la natriuresi e la diuresi, attraverso la stimolazione di recettori tubulari, mentre considerata un prostanoid vascolare stimola le cellule juxtaglomerulari a rilasciare renina e di conseguenza aldosterone, promuovendo la ritenzione di sodio [8].

L'effetto antiinfiammatorio ed analgesico dei FANS è dato dall'inibizione della produzione di PGI₂ e PGE₂, mentre l'effetto antipiretico è dato dall'inibizione della produzione della sola PGE₂ [3].

COX ha due isoforme conosciute. COX-1 è associato principalmente, ma non esclusivamente, alla TXA₂ sintasi, alla PGF sintasi, e alla PGE sintasi citosolica [5]. È costitutivamente espresso e catalizza la produzione di prostaglandine coinvolte in numerose funzioni fisiologiche [1]. È l'unica isoforma espressa nelle piastrine [3].

COX-2 d'altro canto si associa più frequentemente alla PGI sintasi e alla PGE sintasi microsomale [5]. Si trova in molti tessuti, ma la sua espressione è molto ristretta in normali condizioni [3], mentre può essere indotta da citochine, ormoni, fattori di crescita, ipossia e altri mediatori [1, 5, 3].

La situazione in ogni caso è più complessa, ed entrambi gli enzimi contribuiscono alla generazione dei prostanoidi e al loro rilascio durante l'infiammazione [5].

In base alla selettività dell'enzima inibito, i FANS possono essere suddivisi in (Tabella 2):

- **Inibitori selettivi di COX-1**, come l'aspirina a basse dosi, che viene infatti utilizzata in medicina cardiovascolare come inibitore dell'aggregazione piastrinica [9].
- **Inibitori non selettivi di entrambi gli enzimi** (selettività per COX-2 <5 volte maggiore)
 - Inibitori deboli, come salicilato di sodio e nabumetone [3].
 - Inibitori completi, come ibuprofene, diclofenac, aspirina ad alte dosi, piroxicam, naprossene, ketoprofene, flurbiprofene, acido mefanemico, aceclofenac, tenoxicam, ketorolac, indometacina [3, 10].
- **Inibitori preferenziali di COX-2** (selettività per COX-2 dalle 5 alle 50 volte maggiore). Esempi sono celecoxib, meloxicam, nimesulide, etodolac [3].
- **Inibitori selettivi di COX-2** (selettività per COX-2 >50 volte maggiore). Esempi sono, in ordine dal più selettivo al meno selettivo, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib [3, 10, 11].

Tabella 2 Classificazione molecolare e in base alla selettività su COX dei FANS.

	Inibitori selettivi di COX-1	Inibitori non selettivi di entrambi gli enzimi	Inibitori preferenziali di COX-2	Inibitori selettivi di COX-2
Salicilati	Aspirina a basse dosi	Aspirina Diflunisal Salicilato di sodio		
Derivati dell'acido acetico		Indometacina Ketorolac Diclofenac Aceclofenac Nabumetone Sulindac Tolmetin	Etodolac	
Fenamati		Acido mefanemico Acido flufenamico Meclofenamato		
Derivati dell'acido propionico		Ibuprofene Naprossene Flurbiprofene Ketoprofene Fenoprofene Ossaprozina		
Derivati dell'acido enolico		Piroxicam Tenoxicam	Meloxicam	
Diaril-eterociclici			Celecoxib	Rofecoxib Etoricoxib Valdecoxib Parecoxib
Altri		Fenazone Dipirone	Nimesulide	

Effetti avversi

L'inibizione delle prostaglandine porta ad un ampio ventaglio di effetti collaterali, che comprendono tossicità renale, eventi cardiovascolari, ipertensione, complicazioni gastrointestinali [3]. La maggior parte dei pazienti che assume dosi terapeutiche di questi farmaci, per brevi periodi, di solito le tollera bene. Nei trattamenti di lunga

durata però, e in presenza di comorbidità, il rischio di effetti avversi (EA) aumenta, soprattutto nei pazienti più anziani [1].

Lo sviluppo di inibitori selettivi di COX-2 ha offerto la possibilità di avere la stessa efficacia dei FANS classici, ma senza la lesività gastrica tipicamente associata all'inibizione di COX-1. In ogni caso, l'ipotesi iniziale di un dualismo tra COX-1 e COX-2 non è completamente vera: i nuovi farmaci selettivi riducono ma non eliminano gli effetti collaterali gastrointestinali, e sono correlati ad un aumento di effetti collaterali cardiovascolari [3].

Le reazioni avverse ai FANS possono essere di tipo A o di tipo B. Le **reazioni di tipo A** rappresentano la maggior parte delle reazioni avverse (85-90%) [12]. Queste reazioni sono prevedibili perché sono correlate all'azione farmacologica del farmaco. Possono avvenire in soggetti sani che assumono dosi sufficientemente alte di farmaco. Queste reazioni tendono ad avere bassa morbilità e mortalità e in alcuni casi possono essere gestite con la riduzione della dose del farmaco [13]. I tre apparati fondamentalmente colpiti sono il gastrointestinale, epato-renale e cardiovascolare [3]. Le **reazioni di tipo B** sono più rare (10-15%). Sono imprevedibili, non dose-dipendenti, associate ad alta mortalità, e avvengono in pazienti suscettibili [12, 13]. Possono essere dovute a una esagerata sensibilità a tossicità conosciute del farmaco, a reazioni idiosincratice, o a reazioni di ipersensibilità [12].

EA gastrointestinali

I FANS causano danno mucosale attraverso l'inibizione della COX-1 e la successiva riduzione delle prostaglandine mucosali citoprotettive, a livello dello stomaco e del piccolo intestino [14].

Una storia passata di eventi gastrointestinali, comorbidità, età superiore a 60 anni, numero, tipo e dose del FANS usato, uso contemporaneo di corticosteroidi, anticoagulanti o SSRI aumentano il rischio di questi effetti [15, 16].

I più comuni effetti collaterali gastrointestinali dei FANS (un terzo dei pazienti) sono eventi moderati come dispepsia, bruciore di stomaco, reflusso gastroesofageo, nausea. La maggior parte di questi effetti avversi è limitata al tratto gastrointestinale superiore. Sono effetti subito rilevabili dal paziente e subito diagnosticati dal clinico [14, 17].

Gli effetti tossici meno frequenti ma potenzialmente più seri avvengono soprattutto nel segmento più distale del tratto gastrointestinale e non sono subito rilevabili [17]. Si tratta di erosioni mucosali poco profonde e ulcerazioni, che possono risultare poi in sanguinamenti con successive anemia e carenza di ferro [14, 17]. Il sanguinamento delle ulcere è dato sia dal danno diretto mucosale dei FANS, sia dalla propensione al sanguinamento che danno questi farmaci [16]. L'ulcerazione profonda può complicarsi in perforazione. L'infiammazione cronica secondaria a questi danni può raramente risultare in un'ostruzione del piccolo intestino da formazione diaframmatica [14].

L'utilizzo a lungo termine dei FANS porta a un incremento del contenuto intestinale di batteri GRAM-, e l'eccessiva crescita batterica nel piccolo intestino può portare alla soppressione della secrezione gastrica. L'uso concomitante di PPI può peggiorare il corso dell'enteropatia da FANS [15].

I pazienti con un trattamento a base di FANS in corso per osteoartriti e artrite reumatoide sono dal 15% al 20% più prone all'incidenza di ulcera peptica [10]. Complicazioni di ulcere peptiche gastroduodenali avvengono fino a 5 volte più frequentemente tra chi consuma FANS [14].

Il rischio relativo di sanguinamento o perforazione del tratto gastrointestinale superiore dipende dal tipo di FANS. Gli inibitori selettivi di COX-2 sono meno tossici a livello del tratto gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi, con l'ibuprofene generalmente più sicuro (RR 2,7), mentre più dannosi sono il diclofenac (RR 4,0) o il naprossene (RR 5,6) [14]. Indometacina, ketoprofene e piroxicam sembrano avere la più alta prevalenza di effetti avversi gastrici [10].

EA epatici

L'incidenza di danno epatico acuto aumenta tra chi fa uso di FANS. Questo effetto può aumentare con il concomitante uso di medicinali epatotossici. La maggior parte dei casi è moderata e asintomatica, con il fegato che ritorna a uno stato fisiologico alla

cessazione del trattamento [10]. Questi farmaci sono responsabili di circa il 10% di tutti i casi di epatotossicità farmaco-indotta [3].

EA renali

Si stima che l'1-5% degli utilizzatori di FANS potrebbe sviluppare effetti avversi renali [17]. L'utilizzo dei FANS può provocare insufficienza renale acuta (IRA) attraverso la riduzione del flusso renale (con conseguente diminuzione del GFR e aumentato rischio ischemico-infiammatorio), riduzione dell'escrezione di sodio e acqua (con conseguente ritenzione sodio, edemi, ipertensione), riduzione della stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (con conseguenti disordini elettrolitici) [8, 9, 17, 18]. Le conseguenze possono essere diverse: necrosi papillare renale, nefrite interstiziale acuta, iperkaliemia, ipertensione e disordini metabolici. I pazienti che presentano già condizioni di questo tipo e che assumono FANS sono più vulnerabili a sviluppare nefrotossicità [8, 17]. Anche se rara, i FANS possono causare insufficienza renale cronica (IRC) secondaria alla nefrite interstiziale o alla necrosi papillare. Sembra che una storia di continue IRA renda i pazienti più prone allo sviluppo di IRC [17]. Una proteinuria da sindrome nefrosica è riportata in circa l'80% dei pazienti, ed è in particolare associata a fenoprofene, naprossene e ibuprofene [8].

L'IRA FANS-mediata è comunque una condizione rara, ma alcuni fattori ne aumentano l'incidenza, come età avanzata, comorbidità, ipertensione arteriosa sistemica, e tutte le patologie che portano a una diminuzione del volume effettivo arterioso, come la sindrome nefrosica con un alto livello di proteinuria, cirrosi epatica, scompenso cardiaco e nefrite lupica [8].

È stato ipotizzato che la ritenzione acuta di sodio causata dai FANS sia mediata in particolare dall'inibizione di COX-2, mentre il calo della GFR sia dovuto all'inibizione di COX-1. Perciò i FANS con pochi o nessun effetto sulla COX-2, come l'aspirina a basse dosi, causano raramente ritenzione di sodio e la conseguente ipertensione.

I FANS possono ridurre la risposta ai diuretici di circa il 20%, in particolare i diuretici dell'ansa, e questo effetto potrebbe essere più comunemente evidente nei pazienti con ritenzione cronica di sodio, come chi soffre di scompenso cardiaco congestizio. Alcune evidenze mostrano un minore potenziale nefrotossico per basse dosi di FANS non selettivi, come acido acetilsalicilico e ibuprofene, rispetto agli inibitori selettivi di COX-2 [8].

EA cardiovascolari

Sia gli inibitori selettivi che non selettivi di COX sono stati associati ad aumentato rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare [11]. Il termine "cardiotossicità" è in realtà impreciso. Fa riferimento a due meccanismi non legati a una effettiva tossicità a livello del miocardio: un meccanismo è un effetto farmacologico diretto a livello renale, e l'altro è un effetto sull'endotelio [19].

Come visto in precedenza, l'inibizione delle prostaglandine a livello renale può causare un quadro di ipertensione. Il risultato può essere anche un aumentato rischio di emorragia intracranica. L'effetto di questi farmaci è cumulativo nel tempo e dipende da dose e durata del trattamento, e interagisce con altri fattori di rischio [19].

Il principale problema a livello cardiovascolare con i FANS è però quello di un aumentato rischio di eventi coronarici, come sospettato per la prima volta dal trial VIGOR [19]. Tutti i FANS, inibendo la COX-2 endoteliale, aumentano il rischio cardiovascolare e il rischio è probabilmente correlato all'entità dell'inibizione della COX-2, che è a sua volta correlata alla potenza del FANS e alle dosi utilizzate. L'ipotesi che gli inibitori non selettivi presentino un rischio cardiovascolare ridotto, per la concomitante inibizione della COX-1 e i conseguenti effetti antiplastrinici, non solo non trova riscontro negli studi clinici, ma è sostanzialmente priva di razionale farmacologico. Infatti, l'inibizione della COX-1 piastrinica deve essere del 95% ed essere protratta nel tempo, affinché la inibizione della produzione di TXA2 sia clinicamente significativa [20]. Non esiste nessun FANS in grado di produrre tale inibizione, con l'eccezione dell'acido acetilsalicilico, in virtù del suo legame irreversibile con la COX-1. Ne consegue che l'acido acetilsalicilico è l'unico FANS con attività antitrombotica, che il rischio di sanguinamento con i FANS, con l'esclusione del tasto gastroenterico, andrebbe riconsiderato, e che non esistono i cosiddetti "FANS bilanciati".

Una eccezione è rappresentata dal naprossene che sembra essere il FANS con il minore rischio cardiovascolare. Ciò potrebbe essere dovuto ad almeno due fattori, rispettivamente di natura farmacocinetica e farmacodinamica:

- 1) la lunga emivita e l'uso di determinati dosaggi consentirebbero al naprossene di inibire la COX-1 per lunghi periodi di tempo, "quasi" come l'acido acetilsalicilico;
- 2) la bassissima potenza con la quale il naprossene inibisce la COX-2 endoteliale [21].

Molti studi hanno mostrato come il naprossene sia però associato a un più alto rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto agli altri FANS [11]. Questo è ovviamente correlato alla prolungata inibizione della COX-1 gastrica [21].

Reazioni di tipo B

La sensibilità esagerata a effetti tossici conosciuti risulta da una proprietà farmacologica del farmaco conosciuta e prevedibile, ma in questo caso la tossicità avviene dopo l'esposizione a una concentrazione del farmaco bassa o sub-terapeutica, probabilmente a causa di un alterato metabolismo del farmaco o di una incrementata sensibilità al farmaco a livello degli organi bersaglio. Un esempio è la comparsa di acufene dopo una singola dose di acido acetilsalicilico [12].

Le reazioni idiosincratice sono spesso relative a un singolo farmaco, ma non collegate alle sue proprietà farmacologiche. Esempi di queste reazioni sono eritema fisso da farmaci, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, eritema nodoso, polmoniti da ipersensibilità, meningite asettica, nefrite interstiziale, vasculite leucocitoclastica bollosa [12].

Le reazioni di ipersensibilità possono generalmente essere classificate in reazioni a esordio acuto (entro 24 ore dall'esposizione al farmaco) e reazioni a esordio tardivo (dopo 24 ore dall'esposizione al farmaco).

Le reazioni a esordio acuto possono essere non-immunomediata o immunomediata [12, 22].

ASA e ibuprofene sono i farmaci che causano più di altri reazioni di ipersensibilità [23]. Le reazioni non-immunologiche rappresentano la maggioranza tra tutte le reazioni di ipersensibilità. I pazienti con questo tipo di reazioni si presentano quasi sempre con una storia di reazioni a diversi FANS, inclusi quelli con diversa struttura chimica. Le reazioni immunologiche, invece, consistono nella reazione a un singolo FANS, con l'eventuale eccezione di quelli con una struttura chimica simile [12].

Classificazione molecolare

I FANS sono classificati anche in base alla loro struttura chimica (**Tabella 2**). Li suddividiamo in:

- Salicilati (aspirina, diflunisal).
- Derivati dell'acido acetico (indometacina, sulindac, etolodac, tolmetin, ketorolac, diclofenac, aceclofenac, nabumetone).
- Fenamati (acido mefanemico, meclofenamato, acido flufenamico).
- Derivati dell'acido propionico (ibuprofene, naprossene, fenoprofene, flurbiprofene, oxaprozin, ketoprofene).
- Derivati dell'acido enolico (piroxicam, meloxicam, tenoxicam).
- Diaril-eterociclici (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib).
- Altri (nimesulide, fenazone, dipirone) [4, 24-27].

Esistono quindi innumerevoli molecole, appartenenti a varie categorie molecolari, con una maggiore o minore selettività, e con una maggiore o minore potenza. Le caratteristiche farmacocinetiche sono invece, come visto, abbastanza simili tra loro, con l'unica eccezione dell'emivita, un importante fattore nella scelta del farmaco e della posologia. Oltre a queste caratteristiche, bisogna considerare che la risposta dei pazienti ai FANS varia, e, se un paziente non risponde a un FANS, un altro FANS potrebbe risultare maggiormente efficace [6].

Interazioni

Interferenze tra FANS e aspirina

L'aspirina a basse dosi è spesso co-somministrata con altri FANS o paracetamolo in caso di comorbidità cardiovascolari e reumatologiche infiammatorie [28].

L'uso concomitante di aspirina a basse dosi e altri FANS può aumentare l'incidenza o la severità degli effetti avversi [2]. Studi epidemiologici hanno infatti rivelato che questa combinazione aumenta significativamente la probabilità di effetti avversi gastrointestinali rispetto all'uso singolo di uno di questi FANS [29]. Questo fatto è stato inequivocabilmente dimostrato con l'utilizzo di ibuprofene e di naprossene [4].

Un altro problema sorge dal fatto che alcuni FANS legano in maniera competitiva gli stessi siti di legame sulla COX-1 dell'aspirina, interferendo con il suo meccanismo [2] e portando ad aumentato rischio di trombosi e relative complicazioni [30].

L'affinità a COX-1 definisce come e quanto ampiamente un FANS possa interferire con il meccanismo d'azione dell'aspirina. L'inibizione competitiva della COX piastrinica può essere dose-dipendente e varia a seconda del FANS [2] (**Tabella 3**).

Studi hanno riportato un'abolizione quasi completa dell'attività dell'aspirina, in vivo, da parte dell'acido flufenamico e nimesulide. L'ossaprozina e il dipirone interferiscono ma meno potentemente [28]. Altri farmaci per i quali è stata notata interazione sono indometacina, acido mefanemico e fenazone [2].

Al contrario ketorolac, diclofenac, ketoprofene, etoricoxib e meloxicam non interferiscono con l'aspirina. Alcuni studi sottolineano che neanche il paracetamolo vi interferisce [2, 28, 31].

Esiste però una ragguardevole quantità di dati contrastanti su alcuni farmaci.

Il celecoxib, per esempio, interferisce con l'aspirina in vitro e in vivo, ma non interferisce con l'aspirina a basse dosi nei pazienti con osteoartrite [28]. La sua azione di interferenza potrebbe essere quindi malattia-specifica [2].

Anche per il sulindac e il rofecoxib esiste letteratura contrastante [2]. Quest'ultimo non diminuisce l'effetto cardioprotettivo dell'aspirina [31], a meno che non sia assunto prima di quest'ultima e non in contemporanea [30].

Alcuni studi considerano l'ibuprofene e il naprossene come inibitori dell'attività dell'aspirina [2, 28], ma varie evidenze supportano l'assenza di tale interferenza [31].

Tabella 3 Sommario dei dati raccolti su vari FANS e paracetamolo quando usati con l'aspirina a basse dosi.

Interferenze con aspirina	Dati contrastanti	Nessuna interferenza con aspirina
Acido flufenamico	Celecoxib	Ketorolac
Nimesulide	Sulindac	Paracetamolo
Ossaprozina	Rofecoxib	Diclofenac
Dipirone	Ibuprofene	Ketoprofene
Acido mefanemico	Naprossene	Etoricoxib
Indometacina		Meloxicam
Fenazone		

La potenziale interazione tra aspirina a basse dosi e altri FANS è un problema clinico. Non ci sono studi sufficientemente importanti da poter essere usati come linea guida. Le evidenze ad oggi si basano su studi diversi tra loro, con vari disegni e su diverse popolazioni [2], e c'è poca consapevolezza circa questa potenziale interazione tra il personale sanitario e i pazienti stessi [30].

Interferenze tra FANS e altri farmaci

I FANS potrebbero attenuare l'efficienza degli ACE-inibitori, bloccando la produzione delle prostaglandine vasodilatatorie e natriuretiche. La combinazione tra FANS e ACE-inibitori può anche portare a marcata iperkaliemia, con il rischio di aritmia cardiaca, soprattutto negli anziani e nei pazienti con ipertensione, diabete mellito, o malattia ischemica cardiaca [4].

I corticosteroidi e gli SSRI possono incrementare la frequenza o la severità delle complicanze gastrointestinali, quando combinati con i FANS [4].

I FANS possono aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono warfarin; perciò, una somministrazione concomitante dovrebbe essere evitata [4].

Molti FANS possono competere per il sito di legame con altri farmaci, come warfarin, sulfaniluree o metotressato. Il dosaggio di questi agenti richiede un aggiustamento per prevenire eventuali tossicità [4].

I pazienti che assumono litio dovrebbero essere monitorati perché i FANS, compresa l'aspirina, riducono l'escrezione renale di questo farmaco e possono portare a tossicità [4].

Paracetamolo, un farmaco a sé stante

Il paracetamolo è generalmente classificato tra i FANS, ma oltre a non possedere attività antinfiammatoria, presenta meccanismi farmacodinamici peculiari.

Il paracetamolo è generalmente classificato tra i FANS, per la sua capacità di inibire *in vitro* la COX-1 e la COX-2. Tuttavia, la sua potenza di inibizione è molto ridotta rispetto agli altri membri della classe, e in particolare manca di effetto antinfiammatorio, dal momento che la sua azione è inibita in situazioni di elevata concentrazione di perossidi, come accade tipicamente nei tessuti infiammati [32].

L'abilità del paracetamolo di attraversare con grande facilità la barriera emato-encefalica, unita all'importanza del ruolo svolto da alcuni suoi metaboliti, giustificherebbe invece gli effetti analgesico e antipiretico.

Si è ipotizzato infatti che l'effetto analgesico del paracetamolo sia dovuto ad un'azione a livello centrale data da due suoi metaboliti.

Uno di questi metaboliti è l'*N*-arachidonil-fenolamina, meglio noto come AM404. Esso è un debole agonista dei recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2, ma soprattutto è un inibitore del trasportatore responsabile della ricaptazione dell'anandamide, il più importante cannabinoide endogeno noto, causandone l'accumulo sinaptico ed extra-sinaptico e prolungandone gli effetti farmacologici, in particolare a livello dei gangli dorsali e delle corna posteriori del midollo spinale [33].

AM404 è anche un agonista dei recettori TRPV1 [34], espressi a vari livelli, tra cui a livello del grigio periacquoduttale, dal quale origina la via bulbospinale discendente inibitoria, che liberando serotonina nelle corna posteriori del midollo spinale inibisce la trasmissione sinaptica e svolge quindi azione analgesica [35]. Un altro metabolita del paracetamolo è l'*N*-acetil-p-benzochinoneimina, meglio noto come NAPQI (è il metabolita alla base anche dell'epatotossicità del paracetamolo). Esso, a livello spinale, attraverso un'azione sui TRPA1, inibisce il rilascio di glutammato, e quindi l'attività della sinapsi spinale [36].

Pertanto, il paracetamolo potenzierebbe il tono endocannabinoide in numerose aree del sistema nervoso, nonché l'attività della via discendente inibitoria. Queste ipotesi renderebbero il paracetamolo un farmaco appropriato per il trattamento del dolore persistente che vede proprio nel malfunzionamento della sinapsi spinale un meccanismo patogenetico rilevante.

Negli ultimi anni, gli studi sui meccanismi cellulari e molecolari responsabili della febbre hanno chiarito che esistono due vie principali responsabili del fenomeno: una via che prevede la produzione delle prostaglandine e che è sensibile agli inibitori della COX-2, e una seconda via che prevede la produzione di Endotelina-1, la quale attraverso il suo recettore ET_B medierebbe la risposta febbrile senza produzione di prostaglandine.

Il paracetamolo sembrerebbe agire su entrambe queste vie. Nelle cellule endoteliali ipotalamiche che esprimono la COX-2 infatti il contenuto di perossidi è decisamente più basso che a livello periferico, e questo consentirebbe al paracetamolo di svolgere la sua azione antipiretica in maniera simile ai FANS [37].

Utilizzo clinico dei FANS

Febbre

I FANS vengono utilizzati per trattare febbre, dolore, infiammazione, ma anche problemi a livello del sistema cardiocircolatorio.

I FANS riducono la febbre in molte situazioni, ma non interferiscono sulla variazione circadiana della temperatura, o sull'aumento di temperatura corporea in risposta ad attività fisica o aumentata temperatura ambientale [4].

Sistema cardiocircolatorio

Le prostaglandine mantengono la pervietà del dotto arterioso di Botallo, e sono stati utilizzati nei neonati FANS come l'indometacina e l'ibuprofene per stimolare la chiusura del dotto.

L'assunzione di aspirina prolunga i tempi di sanguinamento a causa dell'acetilazione irreversibile della COX-1 piastrinica [4]. L'aspirina a basse dosi è diffusamente utilizzata in pazienti anziani e in pazienti con disturbi cardiovascolari per prevenire infarti cardiaci e ictus [30].

Dolore e infiammazione

I FANS sono efficaci sul dolore infiammatorio di bassa-moderata intensità. Hanno un'efficacia minore rispetto agli oppioidi, i quali però hanno effetti avversi a livello del SNC. La co-somministrazione di questi due farmaci può ridurre la dose di oppioidi necessaria per raggiungere il controllo del dolore, e ridurre quindi la possibilità di effetti avversi [4].

I FANS tendono a mancare di efficacia nel dolore neuropatico. Sono invece comunemente utilizzati per trattare gli attacchi di emicrania, sia da soli che in combinazione con triptani o antiemetici [4], e sono raccomandati come farmaco di prima linea nel trattamento del dolore oncologico [2].

Per la loro efficacia nel dolore infiammatorio sono spesso utilizzati per gli attacchi acuti di gotta e per disturbi muscolo-scheletrici come spondilite anchilosante, artrite reumatoide e osteoartrosi [4]. Per quest'ultima, in pazienti con dolore importante, sono oggi universalmente raccomandati da linee guida nazionali e internazionali [38], e sono a tutti gli effetti considerati il trattamento di prima linea [39].

I FANS nel trattamento dell'osteoartrosi

I FANS rappresentano la prima linea di trattamento farmacologico nelle osteoartrosi. Se usati oculatamente risultano ottimi in termini di sicurezza ed efficacia.

L'osteoartrosi è una delle cause principali di invalidità negli adulti e anziani a livello mondiale [40]. La patogenesi del dolore nelle osteoartrosi comprende da un lato la sensibilizzazione periferica del neurone di I ordine o nocicettore da parte di numerose molecole pro-infiammatorie, quali prostaglandine e citochine, e dall'altro lato l'instaurarsi di meccanismi di sensibilizzazione centrale, con il coinvolgimento del midollo spinale che partecipa all'amplificazione del dolore [39].

Non esiste una terapia in grado di prevenire, fermare o far regredire la progressione della malattia [39]. L'obiettivo del trattamento è la riduzione dell'intensità del dolore e il miglioramento della funzione e della qualità della vita, tramite una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici. I FANS, come già anticipato, sono raccomandati come prima linea di terapia [40].

Nell'utilizzo dei FANS devono però essere tenuti in considerazione vari fattori, riguardanti sia il paziente che il farmaco.

Ci sono varie differenze tra i FANS che influiscono sulla loro efficacia e sicurezza, come ad esempio:

- le caratteristiche farmacocinetiche, come l'emivita plasmatica e la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e le membrane sinoviali;
- le caratteristiche farmacodinamiche, come la selettività per le isoforme di COX;
- tutto ciò che concerne le interazioni, sia con l'aspirina a basse dosi che con altri farmaci, specie nei pazienti in politerapia (come capita spesso nel paziente anziano);
- il regime posologico e la durata del trattamento;
- la modalità di somministrazione (orale, parenterale o topica);
- gli effetti avversi.

Le differenze tra i profili di sicurezza tra i vari FANS dipendono anche da caratteristiche individuali, come:

- età e sesso;
- alterazioni genetiche, sia a livello dell'enzima che metabolizza il FANS (nella maggior parte dei casi CYP2C9), sia a livello delle COX;
- microbiota intestinale;
- fenotipo dell'osteoartrosi;
- comorbidità [40].

Tutte queste caratteristiche si possono intersecare tra loro. I pazienti più anziani, per esempio, sono più tipicamente affetti da comorbidità, oltre che essere spesso in politerapia, e sono quindi più facilmente soggetti ad effetti collaterali [38].

Un'attenzione importante deve essere per esempio data alla possibilità di utilizzare formulazioni topiche invece che orali, in particolare in pazienti con più di 75 anni, con comorbidità o con aumentato rischio di effetti collaterali [38, 41], senza ignorare però i possibili effetti avversi a livello epidermico [42].

Per quanto riguarda la posologia, soprattutto negli anziani con comorbidità, è suggerito l'utilizzo della più bassa dose efficace per il minor tempo necessario per il controllo dei sintomi, in cicli più o meno lunghi piuttosto che in maniera continuativa a lungo termine [38].

In una recente network metanalisi, si è dimostrato che etoricoxib 60 mg e diclofenac 150 mg possiedono una maggiore efficacia rispetto ad altri FANS nel controllo del dolore e della funzionalità muscolo-scheletrica, in caso di osteoartrosi di anca e di ginocchio [43].

Per evitare gli effetti collaterali a livello gastrointestinale, i FANS dovrebbero essere prescritti insieme a un inibitore di pompa protonica nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale, prestando attenzione però al fatto che si sta instaurando una duplice terapia [42].

Conclusioni

I FANS condividono tra di loro molte caratteristiche, ma presentano anche in parte proprietà farmacologiche diverse gli uni dagli altri, che spaziano dall'emivita, alla selettività nei confronti di COX, alla potenza d'azione, alla frequenza di insorgenza di effetti collaterali e alla possibilità di interazione con altri farmaci. È importante considerare tutte queste cose, come è altresì importante considerare le caratteristiche del paziente stesso e della patologia che presenta.

L'obiettivo del medico dovrebbe essere quindi sfruttare le differenze tra i FANS considerandole alla luce del quadro clinico che gli si pone davanti, per personalizzare l'intervento terapeutico e ottenere un buon rapporto beneficio/rischio, massimizzando l'efficacia della terapia, e riducendo gli effetti indesiderati dovuti ad un utilizzo inappropriato del farmaco.

Bibliografia

- [1] Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2012; 32(6): 1491-1502.
- [2] Nalamachu S, Pergolizzi JV, Raffa RB, et al. Drug-drug interaction between NSAIDs and low-dose aspirin: a focus on cardiovascular and GI toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(7): 903-917.
- [3] Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012; 11(1): 52-64.
- [4] Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC. Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics - 13th edition.
- [5] Wang B, Wu L, Chen J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 94.
- [6] Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone.* 2001; 3(5): 50-60.
- [7] Arora M, Choudhary S, Singh PK, et al. Structural investigation on the selective COX-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review. *Life Sci.* 2020; 251: 117631.
- [8] Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(1): 124-130.
- [9] Frolich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci.* 1997; 18(1): 30-34.
- [10] Bahadur S, Keshri L, Pathak K. Adverse drug reactions and safety considerations of NSAIDs: clinical analysis. *Curr Drug Saf.* 2011; 6(5): 310-317.
- [11] Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(9): 574-584.
- [12] Walters KM, Woessner KM. An Overview of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Reactions.
- [13] *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016; 36(4): 625-641.
- [14] Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(2): 135-145.
- [15] Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond).* 2021; 21(2): 131-134.
- [16] Hnepa YY, Chohey IV, Chubirko KI, Bratasyuk AM. Short- and Long-Term Effects of Nsaids on the Gastrointestinal Mucosa: Complex Analysis of Benefits and Complications Prevention. *Wiad Lek.* 2021; 74(4): 1011-1018.
- [17] Scheiman JM. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50(1): 5-10.

- [18] Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013; 16(5): 821-847.
- [19] Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res.* 1998; 47 (Suppl. 2): S78-87.
- [20] Moore N. Coronary Risks Associated with Diclofenac and Other NSAIDs: An Update. *Drug Saf.* 2020; 43(4): 301-318.
- [21] Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015; 8: 105-118.
- [22] Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al. Human pharmacology of naproxen sodium. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 322(2): 453-460.
- [23] Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(3): 537-545.
- [24] Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(3): 507-524, vii-viii.
- [25] Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs.* 2002; 62(18): 2637-51; discussion 2652-2653.
- [26] Iolascon G, Gimenez S, Mogyorosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res.* 2021; 14: 3651-3663.
- [27] Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet.* 1994; 26(1): 16-43.
- [28] Tang HP, Gong HR, Zhang XL, et al. Sodium salicylate enhances neural excitation via reducing GABAergic transmission in the dentate gyrus area of rat hippocampus in vivo. *Hippocampus.* 2021; 31(5): 512-521.
- [29] Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 2013; 721(1-3): 215-224.
- [30] Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med.* 2001; 110 (Suppl. 3): 28S-32S.
- [31] Stepsky D, Rimon G. Competition between low-dose aspirin and other NSAIDs for COX-1 binding and its clinical consequences for the drugs' antiplatelet effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(1): 41-52.
- [32] Alqahtani Z, Jamali F. Clinical Outcomes of Aspirin Interaction with Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review. *J Pharm Pharm Sci.* 2018; 21(1s): 29854.
- [33] Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006; 12(3-4): 250-275.
- [34] Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016; 109: 119-131.
- [35] Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One.* 2010; 5(9): e12748.
- [36] Koyuncu O, Leung S, You J, et al. The effect of ondansetron on analgesic efficacy of acetaminophen after hysterectomy: A randomized double blinded placebo controlled trial. *J Clin Anesth.* 2017; 40: 78-83.
- [37] Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Nat Commun.* 2011; 2: 551.
- [38] Zampronio AR, Soares DM, Souza GE. Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs. *Temperature (Austin).* 2015; 2(4): 506-521.
- [39] Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging.* 2019; 36 (Suppl. 1): 15-24.
- [40] Yu SP, Hunter DJ. What is the selection process for osteoarthritis pharmacotherapy? *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21(12): 1393-1397.
- [41] Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, et al. Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. *Pain Ther.* 2021; 10(2): 783-808.
- [42] Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(4 Suppl.): S18-21.
- [43] Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med.* 2018; 52(10): 642-650.
- [44] da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021; 375: n2321.

LE TERAPIE FARMACOLOGICHE ANTI SARS-COV-2: IMPATTO SULLA REALTÀ DELL'A.O.R.N. CARDARELLI DI NAPOLI

Anti SARS-CoV-2 drug therapies: impact on the reality of the A.O.R.N. Cardarelli of Naples

M. Pappalardo¹, E. Piscitelli¹, A. Corvino¹, G. Lucariello¹, A. Panico¹, G. D'Onofrio², G. Guglielmi¹

¹UOC Farmacia, Azienda Ospedaliera AORN Antonio Cardarelli, Via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli;

²Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera AORN Antonio Cardarelli, Via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli

Keywords

COVID-19 prophylaxis and treatment
Structural and organizational change
COVID-19 and no-COVID-19 patient

Abstract

Introduction COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus that primarily affects the respiratory tract. The first cases of this disease were found in China last November 2019. This work has a triple objective: to describe the drugs currently authorized in Italy for the prophylaxis and the treatment of patients affected by COVID-19, to describe the structural change and organizational immediately by the A.O.R.N. Cardarelli of Naples during the pandemic, to analyze the anti SARS-CoV-2 treatments carried out to patients hospitalized at the A.O.R.N. Cardarelli over a period of time from November 1, 2020 to last April 22, approx.

Materials and methods The data on drugs currently authorized in Italy for the prophylaxis and the treatment of patients affected by the virus was carried out through the use of multiple sources (AIFA website, drug data sheets, etc.), while the analysis of anti SARS-CoV-2 treatments on hospitalized patients was conducted by retrospectively examining the infectious disease consultations, the AIFA web platform and ad hoc files created by the UOC Pharmacy.

Results Currently, a single drug (Evusheld®) is available for the prophylaxis, while 11 different therapeutic options are available in Italy for the treatment of SARS-CoV-2 infection, including 6 monoclonal antibodies (MAbs), 3 antivirals and 2 immunosuppressants. Instead, the Evusheld® consists of the association of two different MAbs. The A.O.R.N. Cardarelli of Naples during the pandemic was affected both by a conversion of some of its UU.OO. intended for the ordinary hospitalization of patients into UU.OO. intended for the treatment of patients *infected* with the SARS-CoV-2 virus, and by a reorganization of some of its UU.OO. in order to be able to provide ad hoc services for the treatment of infected patients. Over the period of time under review, 202 patients were treated at this hospital, 77% of whom were hospitalized precisely because of COVID-19, while 23% for other reasons.

Conclusions Most of the patients treated with anti SARS-CoV-2 drugs at the A.O.R.N. Cardarelli of Naples were male, aged over 70, hospitalized precisely because of COVID-19. For their treatment, the use of the intravenous antiviral Veklury® was preferred.

Introduzione

Il 31 dicembre 2019, in Cina, le Autorità locali notificarono la presenza nella città di Wuhan di un grande focolaio di polmonite dall'eziologia non nota. Il 9 gennaio 2020, il Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie dichiarò che l'eziologia del suddetto focolaio era attribuibile ad un nuovo virus appartenente alla famiglia dei Coronavirus, che fu ribattezzato "SARS-CoV-2" [1], in gergo comune COVID-19. Tale focolaio dalla Cina rapidamente si propagò in tutto il mondo, tanto che l'OMS l'11 marzo 2020 proclamò lo stato emergenziale di "Epidemia COVID-19". In Italia i primi casi di tale epidemia (n°16) furono registrati soltanto a febbraio 2020, ma da lì a poco essi aumentarono vertiginosamente, fino ad arrivare, allo stato attuale, a più di 20 milioni (**Figura 1**).

Corrispondenza: Maria Pappalardo. E-mail: maria.pappalardo@aocardarelli.it

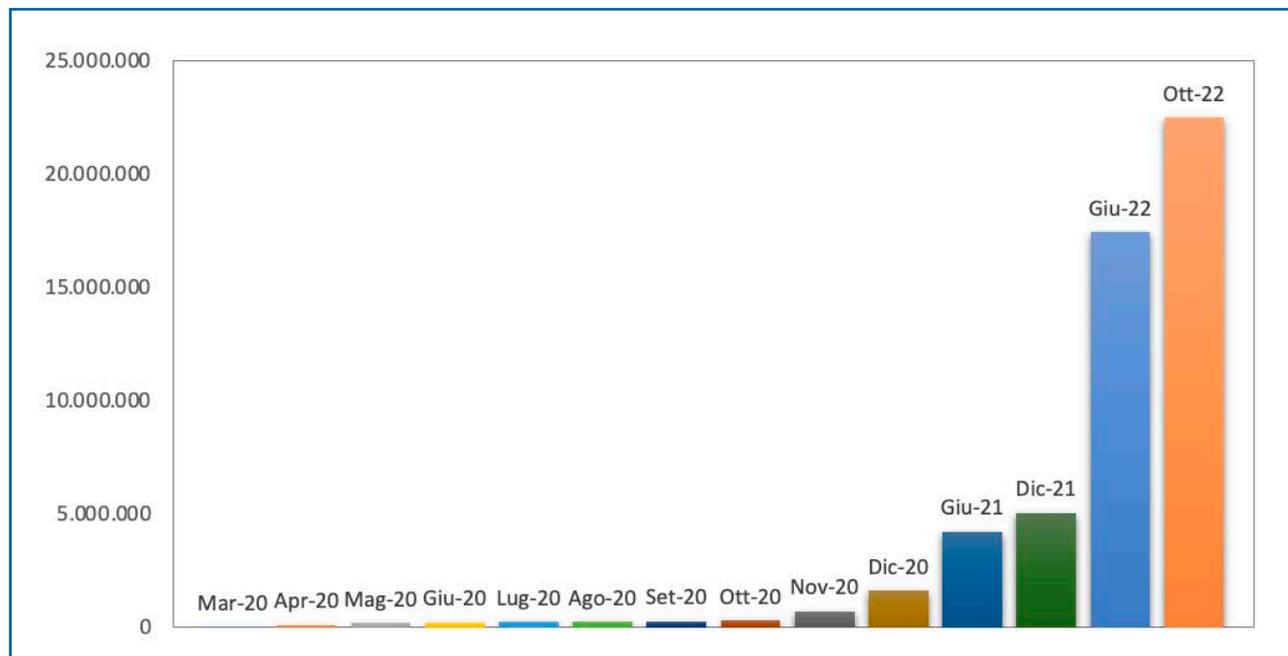


Figura 1 Andamento esponenziale dei casi registrati in Italia a partire da marzo 2020.

L'OMS ha dichiarato che, dall'inizio della pandemia al 18 novembre 2022 - ore 17:17, a livello mondiale i casi di COVID-19 rilevati a livello mondiale sono stati 633.601.048, di cui 6.596.542 deceduti. Dei suddetti casi, quelli registrati in Europa (alla stessa data - ore 10:00) erano 264.175.987, di cui 2.132.478 deceduti [2]. L'infezione da SarS-CoV-2 ha un periodo medio di incubazione di 5 giorni ed il virus in genere viene contratto mediante le goccioline respiratorie. In oltre la metà dei casi osservati, tale infezione si è manifestata in maniera del tutto asintomatica, in un terzo con sintomi simil-influenzali, quali febbre, tosse, cefalea, dispnea, artralgie, mialgie, astenie, disturbi gastro-intestinali, anosmia ed ageusia, nel 5-6% dei casi in forma moderata-grave, con elevato rischio d'insorgenza soprattutto di complicanze a livello respiratorio, le quali se non adeguatamente controllate hanno contribuito al decesso del paziente.

Il presente lavoro si pone un triplice obiettivo:

- descrivere i farmaci attualmente autorizzati in Italia per la profilassi e per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19,
- descrivere il cambiamento strutturale ed organizzativo subito dall'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli nel corso della pandemia, ponendo una particolare attenzione nei confronti di quello attuato dalla U.O.C. Farmacia. Infatti, nel corso della pandemia, il personale di quest'ultima, in sinergia con la Direzione Strategica Aziendale, ha dovuto esplicitare sia una continua attività di documentazione ed informazione sui farmaci anti SARS-CoV-2 resi disponibili dal Ministero della Salute, sia creare una procedura *ad hoc* per relativa richiesta dei farmaci anti SARS-CoV-2 da parte delle UU.OO., l'analisi ed il monitoraggio delle richieste, l'approvvigionamento, l'allestimento (ove necessario) e la tempestiva consegna dei farmaci richiesti,
- analizzare i trattamenti anti SARS-CoV-2 effettuati ai pazienti ricoverati presso l'A.O.R.N. Cardarelli, nell'arco di tempo che va dall'1 novembre 2020 al 31 aprile 2022.

Metodi

In virtù del susseguirsi delle varie disposizioni nazionali e regionali atte a fronteggiare la pandemia COVID-19, anche l'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli ha dovuto attuare e modulare un vero e proprio cambiamento strutturale ed organizzativo: si va dal Decreto Legge n. 6 del 23 febbraio 2020 ad oggetto "*Misure urgenti in materia di contenimen-*

to e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19", il DPCM del 23 febbraio 2020 recante Disposizioni attuative del citato Decreto Legge 23 febbraio 2020, n. 6, la Circolare del Ministero della Salute n. 5443 del 22 febbraio 2020, avente per oggetto: "COVID-19. Nuove indicazioni e chiarimenti", l'Ordinanza del Ministero della Salute del 21 febbraio 2020 recante "Ulteriori misure profilattiche contro la diffusione della malattia infettiva COVID-19", all'Ordinanza n. 1 della Giunta Regione Campania del 24 febbraio 2020 ad oggetto "Misure organizzative volte al contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica derivante da COVID-19" nella quale si precisa che "per i pazienti con sintomi respiratori che accedono al P.S. è necessario prevedere un percorso immediato e un'area dedicata per il triage per evitare il contatto con gli altri pazienti. Il paziente con sospetto COVID-19/polmonite va indirizzato al Dipartimento di Malattie infettive" e "Le strutture sanitarie sono tenute al rispetto rigoroso e sistematico delle precauzioni standard oltre a quelle previste per via aerea, da droplets e da contatto. I casi confermati di COVID-19 devono essere ospedalizzati, ove possibile in stanze d'isolamento singole con pressione negativa, con bagno dedicato e, possibilmente, anticamera. Qualora ciò non sia possibile, il caso confermato deve comunque essere ospedalizzato in una stanza singola con bagno dedicato e trasferito appena possibile in una struttura con idonei livelli di sicurezza. Si raccomanda che tutte le procedure che possono generare aerosol siano effettuate in una stanza d'isolamento con pressione negativa. Il personale sanitario in contatto con un caso sospetto o confermato di COVID-19 deve indossare DPI adeguati, consistenti in filtranti respiratori FFP2 (utilizzare sempre FFP3 per le procedure che generano aerosol), protezione facciale, camice impermeabile a maniche lunghe, guanti" e le successive [3]. Le suddette norme sono state recepite dalla Direzione Strategica dell'A.O.R.N. Cardarelli, trasferite nella realtà Aziendale e tempestivamente comunicate alle UU.OO. coinvolte per l'attuazione degli adempimenti di propria competenza.

Nella lotta contro la pandemia è stato essenziale il ruolo svolto dall'U.O.C. Farmacia, non solo per quanto concerne la gestione di farmaci, dispositivi medici, disinfettanti e gas medicinali, ma anche come supporto informativo circa le terapie farmacologiche anti COVID-19 disponibili nonché nella relativa valutazione dell'appropriatezza prescrittiva. Nello specifico, l'attività di documentazione sui farmaci autorizzati in Italia per la profilassi e per il trattamento dei pazienti affetti dall'infezione da SARS-CoV-2 è stata effettuata mediante l'impiego di molteplici fonti, quali il sito web dell'AIFA, le schede tecniche dei farmaci, le note informative emanate dal Ministero della Salute/dalla Giunta Sanità-Regione Campania/dalla Sezione Regionale della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMT). Invece, l'analisi dei trattamenti anti SARS-CoV-2 effettuati ai pazienti ricoverati presso l'A.O.R.N. Cardarelli è stata condotta esaminando in modo retrospettivo tre diverse fonti, quali:

- le consulenze infettivologiche presenti nella cartella clinica aziendale informatizzata;
- le prescrizioni presenti sulla Piattaforma web AIFA per i farmaci sottoposti a monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva (MAb, Veklury®, antivirali orali ed Evusheld®);
- un file predisposto dalla U.O.C. Farmacia al fine di monitorare i trattamenti effettuati e le scorte di farmaci disponibili.

Dall'analisi delle suddette fonti è stato possibile estrapolare i seguenti dati:

1. numero totale di pazienti infetti trattati;
2. fascia di età;
3. sesso;
4. motivo dell'ospedalizzazione (COVID-19 o altra causa);
5. stato della vaccinazione per SARS-CoV-2;
6. farmaco impiegato per il trattamento;
7. esito del trattamento.

Risultati

Attualmente i farmaci autorizzati in Italia per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 sono i seguenti:

1. Ronapreve® (casirivimab & imdevimab);
2. Bamlanivimab & etesevimab;
3. Xevudy® (sotrovimab);

4. Regkirona® (regdanvimab);
5. Roactemra® (tolicizumab);
6. Veklury® (remdesivir);
7. Lagevrio® (molnupinavir);
8. Kevzara® (sarilumab);
9. Kineret® (anakinra);
10. Olumiant® (baricitinib);
11. Paxlovid® (PF-07321332 & ritonavir).

L'unico farmaco autorizzato per la profilassi pre-esposizione all'infezione da SARS-CoV-2 è Evusheld® (tixagevimab & cilgavimab) [4-6].

Dal punto di vista farmacologico, i suddetti farmaci possono essere raggruppati nelle tre seguenti categorie terapeutiche:

a) Anticorpi monoclonali (MAb) [7].

MAb
Ronapreve® (casirivimab & imdevimab)
Bamlanivimab & etesevimab
Xevudy® (sotrovimab)
Regkirona® (regdanvimab)
Roactemra® (tolicizumab)
Kevzara® (sarilumab)

I suddetti MAb sono tutti di derivazione umana, ad eccezione di tolicizumab (Roactemra®). Quest'ultimo infatti è un MAb di natura "umanizzata", ossia totalmente umano eccetto per la regione iper-variabile la quale è di derivazione murinica.

Tali MAb presentano il medesimo meccanismo d'azione, ad eccezione di tolicizumab (Roactemra®) e di sarilumab (Kevzara®). Essi impediscono l'ingresso del virus SARS-CoV-2 nel citosol delle cellule umane, andandosi a legare in differenti punti della sua proteina Spike. Invece, tolicizumab (Roactemra®) e sarilumab (Kevzara®) vanno ad inibire l'attività dell'interleuchina 6 (IL-6), citochina pro-infiammatoria presente in elevate concentrazioni nel sangue dei soggetti affetti da SARS-CoV-2, fungendo da antagonista dei suoi recettori.

Secondo il Ministero della Salute (Circolare n. 3435 del 10 febbraio 2022) [8] nella scelta degli MAb gli infettivologi dovrebbero tener conto anche della situazione epidemiologica locale, in quanto:

- Bamlanivimab & etesevimab, Ronapreve® e Xevudy® sono dotati di un'adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2);
- Bamlanivimab & etesevimab non è attivo nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1);
- Xevudy® è efficace contro la variante omicron;
- Bamlanivimab & etesevimab e Ronapreve® sono inefficaci nei confronti della variante omicron.

b) Antivirali

ANTIVIRALI
Veklury® (remdesivir)
Lagevrio® (molnupinavir)
Paxlovid® (PF-07321332 & ritonavir)

In base alla via di somministrazione, gli antivirali possono essere raggruppati in:

1. antivirali orali, quali il Lagevrio® (molnupinavir) ed il Paxlovid® (PF-07321332&ritonavir);
2. antivirali endovenosi, quale il Veklury® (remdesivir).

Il Veklury® (remdesivir) ed il Lagevrio® (molnupinavir) hanno lo stesso meccanismo d'azione. Sono entrambi dei profarmaci che, *in vivo* dopo essere stati convertiti nella relativa forma biologicamente attiva, vanno ad inibire l'attività dell'enzima RNA-polimerasi-RNA-dipendente del virus SARS-CoV-2, bloccando la sua replicazione nelle cellule umane e quindi l'ulteriore diffusione dell'infezione nell'organismo umano [9]. Invece, il Paxlovid® è costituito dall'associazione di due differenti principi attivi, quali PF-07321332 (anche noto come nirmatrelvir) e ritonavir. PF-07321332 va ad inibire l'attività della proteasi C3-like del virus, impedendo l'ulteriore formazione di virus, mentre ritonavir funziona da booster farmacologico andando a prolungare la durata d'azione di PF-07321332.

c) Immunosoppressori

IMMUNOSOPPRESSORI

Kineret®
(anakinra)

Olumiant®
(baricitinib)

Il Kineret® (anakinra) e l'Olumiant® (baricitinib) rientrano nella categoria terapeutica degli immunosoppressori. Infatti, anakinra (Kineret®) va ad inibire l'attività dell'interleuchina 1 (IL-1), citochina pro-infiammatoria presente in elevate concentrazioni nel sangue dei soggetti affetti da SARS-CoV-2, fungendo da antagonista dei suoi recettori, mentre baricitinib (Olumiant®) va ad inibire l'attività degli enzimi Janus chinasi (JAK1 e JAK2), determinando l'inibizione sia della cascata infiammatoria sia dell'ingresso del virus nelle cellule polmonari.

In realtà, per il loro meccanismo d'azione, in tale categoria terapeutica potrebbero rientrare anche tolicizumab (Roactemra®) e sarilumab (Kevzara®), già citati in precedenza.

Per quanto concerne invece la profilassi dell'infezione, l'unico farmaco attualmente autorizzato in Italia (Decreto del Ministero della Salute del 20 gennaio 2022, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n° 22 del 28/1/2022) per la profilassi pre-esposizione dell'infezione SARS-CoV-2 nei soggetti adulti ed adolescenti di età ≥ 12 anni ed un peso corporeo di almeno 40 Kg, esclusivamente in presenza di sierologia negativa (anticorpi IgG anti-Spike negativi) e con un grave stato di compromissione del sistema immunitario è l'Evusheld®. Il suddetto farmaco è costituito dall'associazione di due differenti anticorpi monoclonali identici a quelli umani, quali tixagevimab e cilgavimab. Sono eleggibili a tale profilassi le seguenti categorie di pazienti:

- pazienti che hanno assunto nell'ultimo anno terapie che comportano la deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab);
- pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton;
- pazienti trattati con CarT;
- pazienti trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno una malattia da rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori;
- pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva;
- pazienti che hanno subito un trapianto di polmone;
- pazienti che hanno subito un trapianto di un organo solido, diverso dal polmone, entro un anno dal trapianto;
- pazienti trapiantati di organi solidi, con recente trattamento per rigetto acuto, con agenti che riducono le cellule T o B;
- pazienti con immunodeficienze combinate gravi;
- pazienti con infezione da HIV non in trattamento ed una conta dei linfociti T CD4 < 50 cellule/mm³;
- pazienti con altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sieroconversione.

Il trattamento con Evusheld® prevede la somministrazione di un'unica dose da 300 mg, costituita rispettivamente da 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, mediante due iniezioni intramuscolari praticate in successione in due differenti siti di somministrazione.

La Regione Campania con nota prot. n. 2022.0000133 del 23 febbraio 2022 e successiva nota prot. n° 2022.0000144 dell'8 marzo 2022 ha invitato le Direzioni Strategiche Aziendali a comunicare le UU.OO. da abilitare alla prescrizione di Evusheld® a Portale web AIFA. La Direzione Strategica dell'A.O.R.N. Cardarelli ha individuato come Centri Prescrittori per il suddetto farmaco le seguenti UU.OO.:

- U.O.C. Ematologia;
- U.O.C. Ematologia con trapianto di midollo;
- U.O.C. Chirurgia epatobiliare e trapianto di fegato;
- U.O.C. Oncologia;
- U.O.C. Neurologia;
- U.O.C. Neurofisiopatologia.

In merito al cambiamento strutturale ed organizzativo subito dall'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli nel corso della pandemia, con particolare attenzione nei confronti delle strategie attuate dell'UOC Farmacia, l'Azienda, pur non essendo una Struttura Ospedaliera tipicamente destinata alla cura di malattie di natura infettivologica, nel corso della pandemia COVID-19 ha dovuto in parte modificare il proprio assetto strutturale ed organizzativo al fine di riuscire a soddisfare le esigenze dettate sia dalle carenze del territorio sia dall'incalzare della pandemia.

Nello specifico, l'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli è stato interessato sia da una conversione di alcune delle sue UU.OO. destinate alla degenza ordinaria dei pazienti in UU.OO. adibite al trattamento di pazienti infetti dal virus SARS-CoV-2 sia da una riorganizzazione di alcune delle sue UU.OO. al fine di poter fornire delle prestazioni *ad hoc* per il trattamento dei pazienti infetti.

Le UU.OO. interessate dalla conversione sono state:

- la Pneumologia 2 (ex 31°) convertita in Medicina COVID 1;
- la Pneumologia 1 (ex 36°) convertita in Medicina COVID 2;
- la Medicina 2 convertita in Medicina COVID 3;
- la Medicina 1 convertita in Medicina COVID 4;
- l'Osservazione Breve Intensiva (O.B.I.) convertita in O.B.I. COVID;
- la Lungodegenza convertita in Medicina COVID 2.

Le UU.OO. che hanno subito una riorganizzazione al fine di fornire delle prestazioni *ad hoc* per il trattamento dei pazienti infetti sono state:

- la Terapia Intensiva Grandi Ustioni (T.I.G.U.) riorganizzata in Terapia Intensiva e Sub-Intensiva COVID;
- la Camera Operatoria del Pronto Soccorso (C.O.P.S.) riorganizzata in Camera Operatoria COVID.

Essenziale inoltre è stato il lavoro effettuato dalla U.O.C. Farmacia in sinergia con la Direzione Strategica Aziendale, gli Infettivologi Aziendali e tutto il personale delle UU.OO. destinate all'accoglienza dei pazienti affetti da COVID-19, al fine di riuscire a soddisfare prontamente le esigenze dei pazienti infetti.

Nello specifico, nel corso della pandemia, il personale della U.O.C. Farmacia si è occupato delle seguenti tre attività:

1. attività di documentazione continua in merito alle terapie farmacologiche rese disponibili dal Ministero della Salute per la profilassi ed il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 e relativa tempestiva comunicazione, in concerto con la Direzione Strategica Aziendale, alle UU.OO. interessate e agli Infettivologi Aziendali:
 - Nota prot. n. 126 del 11/01/2022 ad oggetto "*Terapie farmacologiche anti SARS-CoV-2*",
 - Nota prot. n. 297 del 20/01/2022 ad oggetto "*Aggiornamento terapie farmacologiche anti SARS-CoV-2*",
 - Nota prot. n. 756 del 09/02/2022 ad oggetto "*Aggiornamento terapie farmacologiche anti SARS-CoV-2*",
 - Nota prot. n. 1092 del 24/02/2022 ad oggetto "*Evusheld® e profilassi pre-esposizione dell'infezione SARS-CoV-2*";

2. istituzione di una procedura *ad hoc* per la richiesta, l'approvvigionamento, l'allestimento (ove necessario) e la consegna dei farmaci anti SARS-CoV-2 alle UU.OO.;
3. redazione di un file per il monitoraggio dei trattamenti erogati e le scorte di farmaci disponibili.

Al fine di descrivere la procedura citata al precedente punto 2 rammentiamo che:

a) Prescrizione

Presso l'A.O.R.N. Cardarelli, gli unici specialisti abilitati dall'Unità Di Crisi Regionale alla prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 sono stati gli Infettivologi Aziendali. I farmaci Ronapreve®, Xevudy®, Veklury®, Evusheld® e gli antivirali orali sono sottoposti a Registro web AIFA, al fine di garantirne il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva. Pertanto, ai fini della relativa prescrizione, gli Infettivologi Aziendali hanno dovuto redigere anche la scheda di eleggibilità del paziente al trattamento a Portale web AIFA.

b) Approvvigionamento da parte della Farmacia

In Regione Campania lo stoccaggio dei farmaci Ronapreve®, Xevudy®, Veklury® e progressivamente di tutti quelli che si sono resi disponibili (Evusheld® e gli antivirali orali) è stato centralizzato presso il "magazzino farmaci COVID-19" della Farmacia dell'Ospedale Monaldi. Il Direttore di tale farmacia riceveva ogni mattina (verso le ore 5:00) dall'AIFA un report relativo a tutte le prescrizioni effettuate sul relativo Portale web da parte di tutti gli specialisti abilitati alla prescrizione dei suddetti farmaci in Regione Campania. Esaminato tale report, il Direttore doveva aver cura di contattare (entro le ore 9:00) le Farmacie dei relativi Centri prescrittori, le quali a loro volta dovevano predisporre il ritiro dei farmaci presso il Monaldi entro le ore 13:00. Invece, i farmaci Roactemra®, Kevzara®, Kineret® ed Olumiant® sono stati acquistati in autonomia dall'U.O.C. Farmacia, avvalendosi della Centrale Regionale D'Acquisti So.Re.Sa.

c) Richiesta da parte delle UU.OO.

Le UU.OO. dell'A.O.R.N. Cardarelli per richiedere i farmaci:

- Roactemra®/Kevzara®/Kineret®/Olumiant® → dovevano effettuare avvalendosi dell'impiego del Sistema Informativo Amministrativo Contabile (SIAC) una "richiesta motivata urgente" recante nelle note indicazione delle iniziali di nome e cognome del paziente e relativo codice nosografico e come allegato la consulenza infettivologica. Inoltre, per la richiesta del Roactemra®, a tali informazioni era necessario aggiungere anche un'indicazione in merito al peso corporeo del paziente, al fine di consentire la determinazione della dose di farmaco da somministrare e quindi del relativo numero di flaconi da erogare.
- Veklury® → dovevano effettuare sul Sistema Informativo Amministrativo Contabile (SIAC) una "richiesta motivata urgente" recante indicazione nelle note delle iniziali di nome e cognome del paziente e relativo codice nosografico e come allegato la consulenza infettivologica e la prescrizione AIFA.
- Ronapreve®/Xevudy® → dovevano inviare via email la scheda di prescrizione AIFA e la prescrizione galenica magistrale pressopresso la U.O.S. Galenica clinica ed U.Ma.C.A. dove venivano allestiti.

d) Analisi delle richieste e confronto con gli Infettivologi Aziendali in caso di riscontro di eventuali anomalie/dubbi.

e) Consegna tempestiva del farmaco presso la U.O. mediante il Servizio Aziendale preposto, eccetto che per i farmaci Ronapreve®/Xevudy®/Veklury®. Infatti per quest'ultimi, come dettato dalle sopracitate procedure regionali, il relativo approvvigionamento doveva essere effettuato il giorno successivo alla prescrizione presso la Farmacia dell'Ospedale Monaldi. Inoltre, per il Ronapreve® e lo Xevudy® veniva effettuato il relativo allestimento in condizioni di asepsi presso la U.O.S. Galenica clinica ed U.Ma.C.A.

f) Effettuazione della relativa dispensazione a Portale web AIFA per i farmaci Ronapreve®/Xevudy®/Veklury®, avendo cura di riportare per Ronapreve®/Xevudy® la data di allestimento del farmaco, il numero di flaconi impiegati ed il dosaggio allestito mentre per Veklury® la data di erogazione ed il numero di flaconi erogati.

g) Redazione di un file riportante le seguenti informazioni:

- Iniziali di nome e cognome del paziente e relativo codice nosografico;
- Data di nascita;
- Numero di richiesta, U.O. richiedente, data di redazione;
- Medico prescrittore;
- Farmaco prescritto e quantitativo;
- Farmaco erogato, quantitativo, lotto e scadenza;

in modo da monitorare sia i trattamenti erogati sia le giacenze dei farmaci presenti in Farmacia come scorta.

h) Continua comunicazione delle scorte dei farmaci disponibili in Farmacia agli Infettivologi Aziendali nonché di eventuali carenze segnalate dalle Aziende (Roactemra®) oppure dall'Unità di Crisi Regionale (Xevudy®).

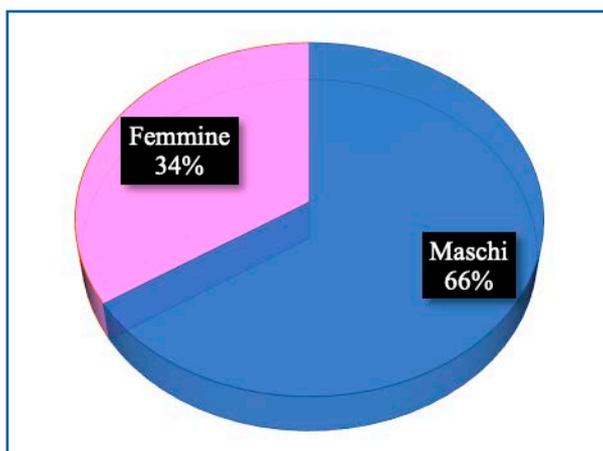
i) Monitoraggio delle chiusure dei trattamenti a Portale web AIFA

Per gli anticorpi monoclonali Ronapreve® e Xevudy®, la scheda di fine trattamento è da intendersi come scheda di follow-up da eseguire a circa un mese dalla somministrazione dei suddetti farmaci attraverso un contatto a distanza (per esempio per via telefonica) con il paziente. Invece, per l'antivirale Veklury®, la scheda di fine trattamento è da intendersi come scheda di follow-up da compilarsi alla data di dimissione ospedaliera del paziente o dopo l'eventuale decesso.

In caso di riscontro di mancata chiusura, la Farmacia in accordo con la Direzione Strategica Aziendale ne ha sollecitato la relativa chiusura mediante la redazione di note ad hoc indirizzate agli Infettivologi Aziendali.

Infine, sono stati analizzati i trattamenti effettuati ai 202 pazienti ricoverati presso l'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli nell'arco di tempo 1° novembre 2020-31 aprile 2022. Il 66% dei suddetti pazienti era di sesso maschile (132 pazienti), mentre il 34% di sesso femminile (70 pazienti) (**Figura 2**).

Figura 2 Sesso dei pazienti infetti trattati.



Tali pazienti appartenevano alle seguenti fasce d'età (**Figura 3**):

- il 6% aveva un'età inferiore ai 40 anni (11 pazienti);
- il 9% compresa tra i 40 ed i 49 anni (19 pazienti);
- il 25% tra i 50 ed i 59 anni (50 pazienti);
- il 22% tra i 60 ed i 69 anni (44 pazienti);
- il 38% superiore ai 70 anni (78 pazienti).

Il 77% di essi era stato ricoverato in ospedale proprio a causa del COVID-19 (155 pazienti), mentre il 23% per motivazioni di altra natura in alcun modo correlate al COVID-19 (47 pazienti) (**Figura 4**).

I 155 pazienti ospedalizzati a causa del COVID-19 (**Figura 5**) sono stati trattati:

- il 58% con l'antivirale endovenoso Veklury® (90 pazienti);
- il 42% con MAb (65 pazienti), rispettivamente il 23% con il Ronapreve® (35 pazienti) ed il 19% con il Roactemra® (30 pazienti).

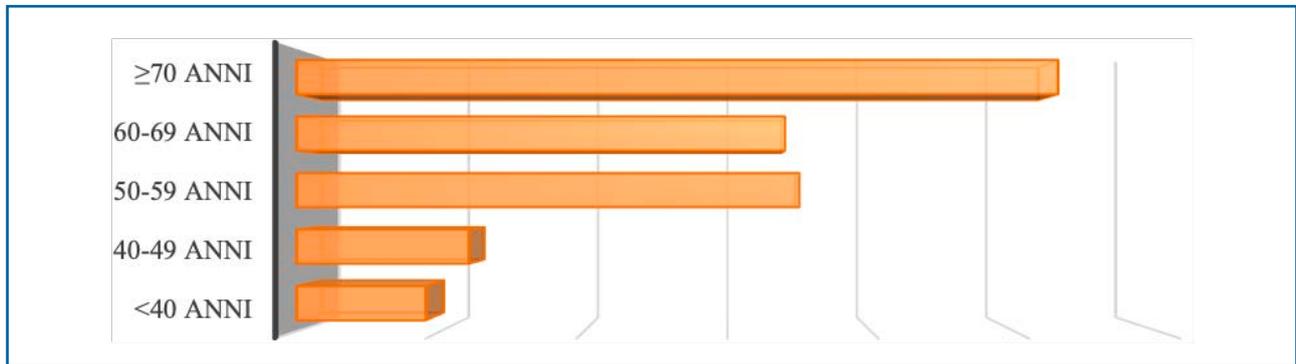


Figura 3 Età dei pazienti infetti trattati

Figura 4 Causa del ricovero dei pazienti infetti trattati.

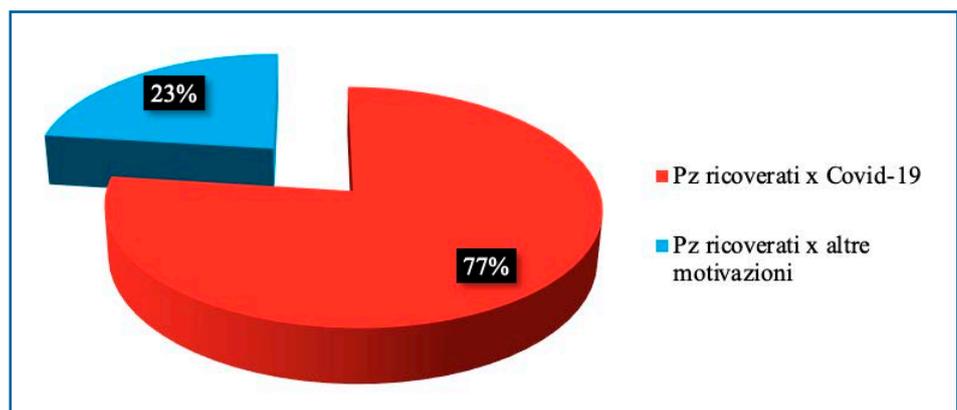
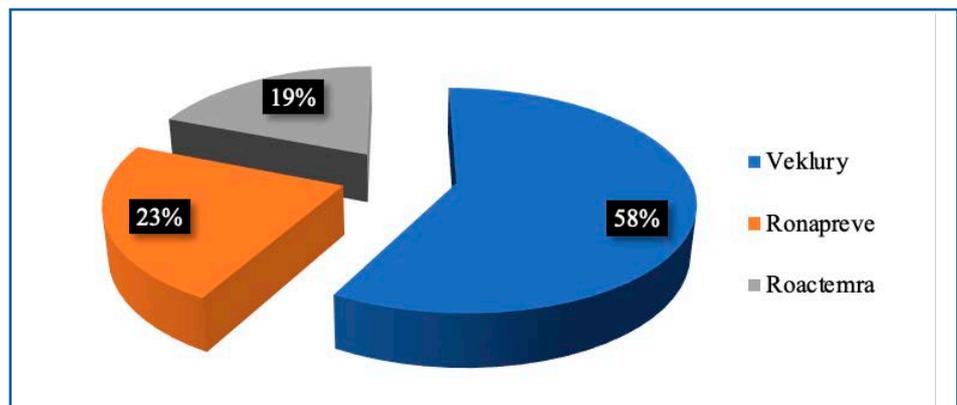


Figura 5 Farmaci impiegati per il trattamento dei pazienti ospedalizzati per COVID-19.



Invece i 47 pazienti ospedalizzati per motivazioni non correlate al COVID-19 (**Figura 6**) sono stati trattati:

- il 77% con il Ronapreve® (36 pazienti);
- il 23% con Xevudy® (11 pazienti).

I 71 pazienti trattati con il Ronapreve®, indicato in caso di sierologia negativa per gli anticorpi anti SARS-CoV-2 (**Figura 7**) erano:

- il 73% vaccinati (52 pazienti);
- il 27% non vaccinati (19 pazienti).

Inoltre, dei 52 pazienti vaccinati infetti trattati con Ronapreve® (**Figura 8**):

- il 94% aveva completato l'intero ciclo vaccinale (49 pazienti);
- il 6% non lo aveva ancora completato (3 pazienti).

Invece, tutti gli 11 pazienti trattati con Xevudy® avevano completato l'intero ciclo vaccinale.

Figura 6 Farmaci impiegati per il trattamento dei pazienti ospedalizzati non per COVID-19.

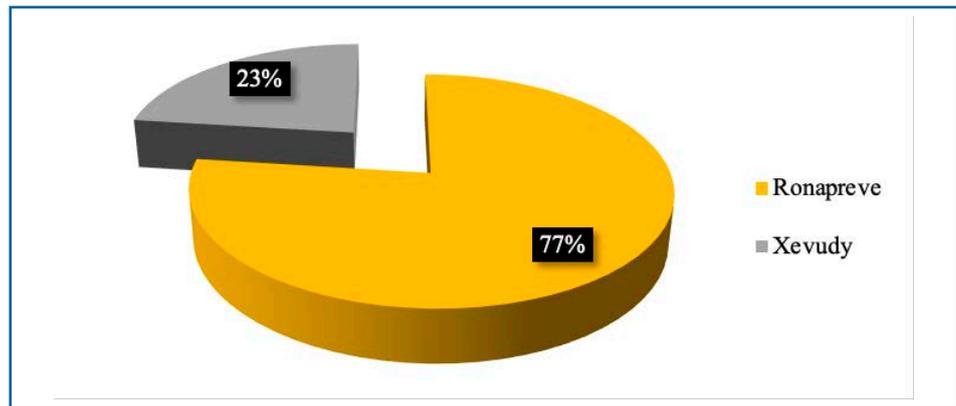


Figura 7 Stato vaccinale anti SARS-CoV-2 dei pazienti trattati con Ronapreve®.

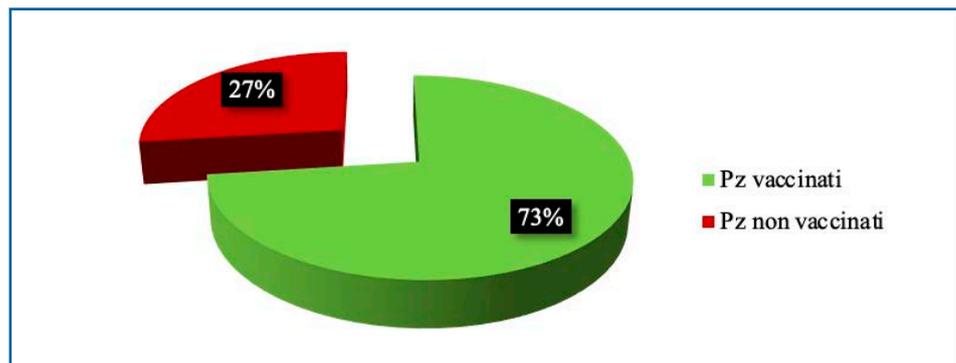
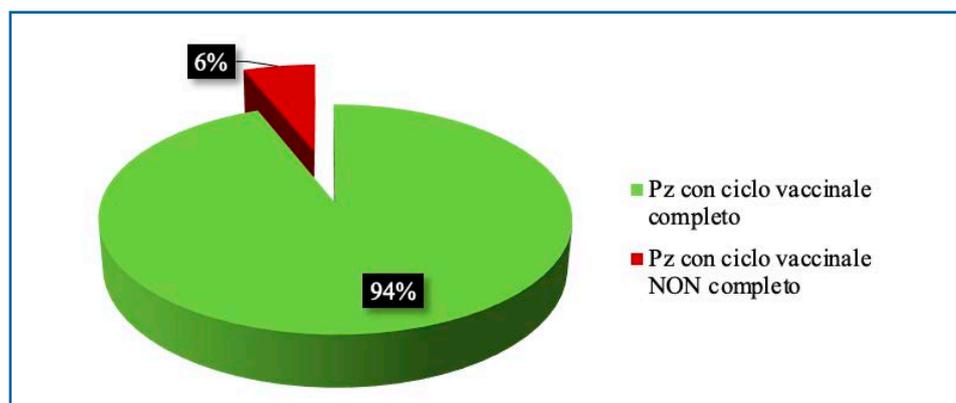


Figura 8 Stato del ciclo vaccinale anti SARS-CoV-2 dei pazienti trattati con Ronapreve®.



Discussione

Nel dettaglio, sono riportati i farmaci attualmente autorizzati in Italia per la profilassi e per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

Paziente NON ospedalizzato	Paziente ospedalizzato per COVID-19	Paziente ospedalizzato NON per COVID-19
Ronapreve®	Ronapreve® (Legge 648/96)	Ronapreve® (Legge 648/96)
Bamlanivimab&Etesevimab	Roactemra® (Legge 648/96)	Bamlanivimab & etesevimab (SIMT-Regione Campania)
Xevudy®	Kevzara® (Legge 648/96)	Xevudy® (SIMT-Regione Campania)
Regkirona®	Veklury®	
Veklury®	Kineret® (Legge 648/96)	
Lagevrio®	Olumiant® (Legge 648/96)	
Paxlovid®		

a) Trattamento dei pazienti non ospedalizzati (ambulatoriali)

Attualmente in Italia, per il trattamento della malattia COVID-19, di grado lieve-moderato, nei pazienti non ospedalizzati (ambulatoriali) adulti ed adolescenti (con età ≥ 12 anni ed un peso corporeo di almeno 40 kg) che, non necessitano di ossigenoterapia supplementare, ma sono ad alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19 sono disponibili le seguenti alternative terapeutiche: Ronapreve® (casirivimab & imdevimab); Bamlanivimab & etesevimab; Xevudy® (sotrovimab); Regkirona® (regdanvimab); Veklury® (remdesivir); Lagevrio® (molnupinavir) e Paxlovid® (PF-07321332 & ritonavir).

1. Il trattamento con il Ronapreve® prevede un'unica somministrazione di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab per via endovenosa o sottocutanea, al massimo entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. La somministrazione per via sottocutanea è raccomandata solo nel caso in cui la somministrazione per via endovenosa non sia fattibile oppure possa comportare un ritardo nel trattamento.
2. Il trattamento con il Bamlanivimab & etesevimab prevede un'unica infusione endovenosa di 700 mg di bamlanivimab e 1400 mg di etesevimab, il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 10 giorni dall'insorgenza della sintomatologia.
3. Il trattamento con lo Xevudy® (sotrovimab) prevede un'unica infusione endovenosa da 500 mg, al massimo entro 5 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. Il Ministero della Salute con la Circolare n. 3435 del 10/2/2022 e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMT) - Sezione Regione Campania nel «*Management dell'infezione da Sars-Cov-2 nel paziente ospedalizzato in reparto medico*» - versione 3 del 18/01/2022 raccomandano l'impiego dello Xevudy® (sotrovimab) in presenza di conferma molecolare o forte sospetto epidemiologico di variante SARS-CoV-2 omicron.
4. Il trattamento con il Regkirona® (regdanvimab) prevede un'unica infusione endovenosa da 40 mg/Kg, il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia.
5. Il trattamento con il Veklury® (remdesivir) ha una durata di 3 giorni e deve essere effettuato il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. Esso prevede la somministrazione di una dose di carico da 200 mg il primo giorno, seguito da una dose di mantenimento quotidiana di 100 mg per altri due giorni.
6. Il trattamento con il Lagevrio® (molnupinavir) ha una durata di 5 giorni e deve essere effettuato il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 5 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. Esso prevede l'assunzione di 4 capsule (800 mg) ogni 12 ore.
7. Il trattamento con il Paxlovid® (PF-07321332 & ritonavir) ha una durata di 5 giorni

e deve essere effettuato il più precocemente possibile dal momento della diagnosi di COVID-19 oppure al massimo entro 5 giorni dall'insorgenza della sintomatologia. I due principi attivi sono disponibili in compresse separate, le quali devono essere assunte insieme due volte al giorno per 5 giorni.

b) Trattamento dei pazienti ospedalizzati per COVID-19

Per il trattamento dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 attualmente in Italia sono disponibili i seguenti farmaci: Ronapreve® (casirivimab & imdevimab); Roactemra® (tolicizumab); Kevzara® (sarilumab); Veklury® (remdesivir); Kineret® (anakinra) ed Olu-miant® (baricitinib).

1. Il trattamento con il Ronapreve® (casirivimab & imdevimab) è indicato ai sensi della Legge 648/96 [10] per i pazienti adulti ed adolescenti (con età ≥ 12 anni) ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-spike di SARS-CoV-2. Esso prevede un'unica infusione endovenosa di 1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab.
2. Il trattamento con il Roactemra® (tolicizumab) è indicato ai sensi della Legge 648/96 [10] per i pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. Esso prevede un'infusione endovenosa di 8 mg/kg. Nel caso in cui però dopo tale infusione i sintomi/segni clinici non dovessero mostrare alcun miglioramento, sarà possibile ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore infusione endovenosa a distanza di non meno di 8 ore dalla prima.
3. Il trattamento con il Kevzara® (sarilumab) è indicato ai sensi della Legge 648/96 per i pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, qualora il Roactemra® (tolicizumab) non sia disponibile. Esso prevede un'unica infusione endovenosa da 400 mg.
4. Il trattamento con il Veklury® (remdesivir) è indicato nei pazienti adulti ed adolescenti (con età ≥ 12 anni ed un peso corporeo di almeno 40 kg) affetti da COVID-19 con polmonite che necessitano di ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento). Tale trattamento può avere una durata variabile tra i 5 ed i 10 giorni e prevede l'effettuazione di una dose di carico da 200 mg il primo giorno, seguito da una dose di mantenimento quotidiana di 100 mg.
5. Il trattamento con il Kineret® (anakinra) è indicato ai sensi della Legge 648/96 per i pazienti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, e non sottoposti a CPAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml. Tale trattamento ha una durata di 10 giorni e prevede la somministrazione per via sottocutanea di una dose quotidiana di 100 mg.
6. Il trattamento con l'Olumiant® (baricitinib) è indicato ai sensi della Legge 648/96 per i pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. In particolare, per i pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L). Tale trattamento prevede la somministrazione per via orale di una dose da 4 mg/die per 14 giorni al massimo (oppure fino a dimissione del paziente per risoluzione clinica, se antecedente).

c) Trattamento dei pazienti ospedalizzati non per COVID-19

L'unico farmaco attualmente autorizzato in Italia ai sensi della Legge 648/96 [8] per il trattamento dei soggetti ospedalizzati non per COVID-19, con immunodeficienza, che presentano una sierologia negativa per SARS-CoV-2 ed una prolungata positività al tampone molecolare, è il Ronapreve® (casirivimab & imdevimab).

Il trattamento con tale farmaco può essere effettuato anche oltre 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia e prevede un'unica somministrazione di 600 mg di Casirivimab e 600 mg di Imdevimab per via endovenosa o sottocutanea.

Anche in tal caso, si raccomanda di impiegare la via di somministrazione sottocutanea solo nel caso in cui la somministrazione endovenosa non sia fattibile oppure possa comportare un ritardo nel trattamento.

La Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMT) - Sezione Regione Campania nel «Management dell'infezione da Sars-CoV-2 nel paziente ospedalizzato in reparto medico»-versione 3 del 18/01/2022 ha reso noto che: “sono candidabili al trattamento con gli anticorpi monoclonali Bamlanivimab & Etesevimab e Xevudy® (Sotrovimab), autorizzati per il trattamento dei pazienti non ospedalizzati, anche i soggetti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 e ricoverati per motivi non correlati alla malattia COVID-19”.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati riportati in precedenza si evince che la maggior parte dei pazienti trattati con farmaci anti SARS-CoV-2 presso l'A.O.R.N. Cardarelli di Napoli erano di sesso maschile con età superiore ai 70 anni, i quali sono stati ospedalizzati proprio a causa dell'infezione da SARS-CoV-2.

Figura 9 Pazienti guariti trattati con Ronapreve®, Xevudy® e Veklury®.

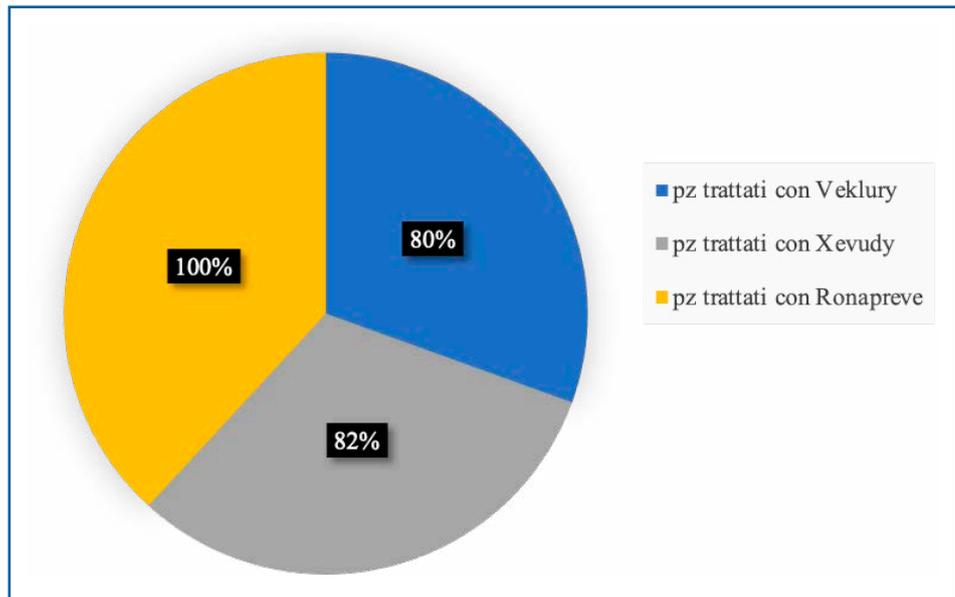
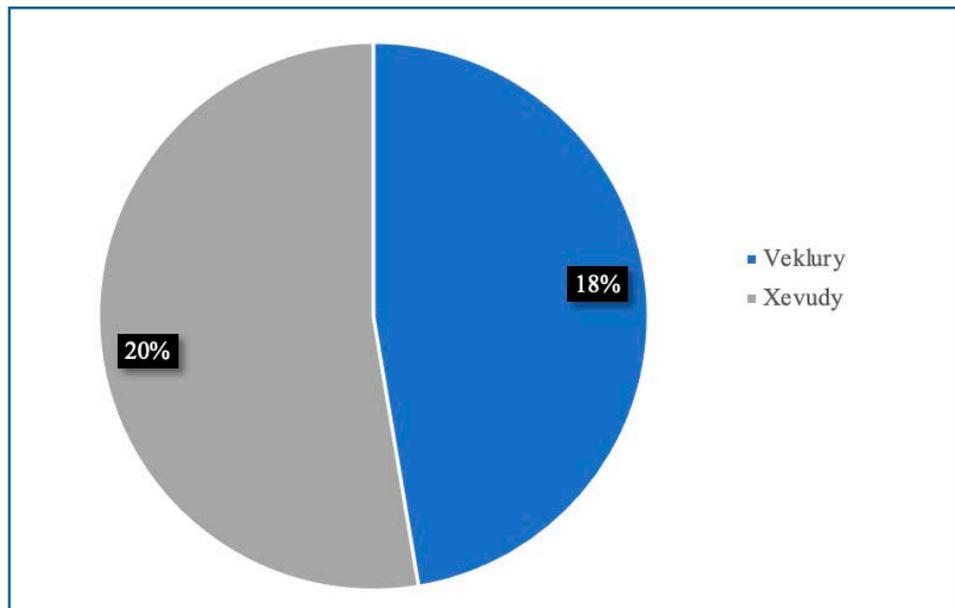


Figura 10 Pazienti deceduti trattati con Xevudy® e Veklury®.



Gli Infettivologi Aziendali, per il trattamento dei pazienti ospedalizzati a causa del COVID-19, hanno prediletto l'impiego dell'antivirale endovenoso Veklury[®], invece per i pazienti ospedalizzati per motivazioni non correlate al COVID-19 il Ronapreve[®].

I pazienti trattati con il Ronapreve[®] presentavano tutti una sierologia negativa per gli anticorpi anti SARS-Cov-2, nonostante la maggior parte di essi (il 94%) avesse completato il ciclo vaccinale anti SARS-CoV-2.

Infine, dall'analisi delle schede chiuse a Portale web AIFA (**Figure 9 e 10**) si evince che:

- tutti i pazienti trattati con il Ronapreve[®] sono stati dimessi per completa guarigione;
- l'82% dei pazienti trattati con Veklury[®] sono stati dimessi per completa guarigione, mentre il 18% sono deceduti;
- l'80% dei pazienti trattati con Xevudy[®] sono stati dimessi per completa guarigione, mentre il 20% sono deceduti.

Bibliografia

- [1] Kadam SB, et al. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol.* 2021; 61(3): 180-202.
- [2] Ministero della Salute-Sezione "COVID-19 - Situazione nel mondo". <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5338&lingua=italiano&menu=vuoto>.
- [3] SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Management dell'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente ospedalizzato in reparto medico. 18 gennaio 2022.
- [4] Ministero della Salute. Autorizzazione alla temporanea distribuzione dell'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (AZD7442) dell'azienda AstraZeneca. 28 gennaio 2022.
- [5] Regione Campania. Nota prot. n. 133. Trattamento profilassi pre-esposizione Covid19 pazienti fragili con nuova associazione di anticorpi monoclonali Evusheld. 23 febbraio 2022.
- [6] Regione Campania. Nota prot. n. 144. Trattamento profilassi pre-esposizione Covid19 pazienti fragili, urgente sollecito abilitazione centri prescrittori Evusheld e censimento pazienti eleggibili al trattamento. 8 marzo 2022.
- [7] Hwang YC, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *Journal of Biomedical Science.* 2022; 29: 1.
- [8] Ministero della Salute. Circolare n. 3435. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da Sars-CoV-2. 10 febbraio 2022.
- [9] Angelini J, et al. Cos'è e cosa fa il remdesivir, il primo farmaco a essere autorizzato per trattare la COVID-19. *Sif Magazine.* 18 luglio 2020.
- [10] Decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996.

LE ISPEZIONI DI REPARTO: FOCUS SUI FARMACI STUPEFACENTI. LA FORMAZIONE ALLA BASE DELLA CORRETTA GESTIONE

Ward inspections: focus on drug medication. Training at the basis of proper management

Marida Massa¹, Andrea Corvino¹, Angela Pezzullo¹, Rosaria Mercogliano¹, Gaspare Guglielmi¹, Paola Saturnino², Flora Ascione², Giuseppe Russo², Eugenia Piscitelli¹

¹UOC Farmacia A.O.R.N. A. Cardarelli

²UOC Direzione Sanitaria Aziendale A.O.R.N. A. Cardarelli

Keywords

Department inspections
Narcotic drug
Training
Clinical risk
Drug management

Abstract

Introduction Proper narcotic drug management in a hospital is a priority for healthcare and is regulated by DPR 309/1990 and subsequent amendments. Following the inspections carried out in the operative units, the Inspection Team (GVI) and the Health Management (DS) found some critical issues in the narcotic drugs management. Given the relevance of the topic and the possibility of incurring criminal and / or pecuniary sanctions, it was deemed appropriate to proceed with the organization of a mandatory Company Training Project on the correct management of narcotic drugs.

Methods The GVI compiled a specific checklist that assessed the correct management of narcotic drugs in the wards. The Company Training Project, ECM accredited, provides for the holding of lectures lasting an average of four afternoon hours. Each edition of the aforementioned Project consists of five training days, each of which is aimed on an average of 10 nurses, giving priority to those operating in the wards in which, during the inspections, the greatest criticalities were found.

Results The first inspection round, from September 2018 to November 2019, involved 71 wards, of these 58 used narcotic drugs and 49 (84.6%) presented nonconformities on the formalisms of the drug registers. In 13 wards anomalies were found in the stocks of narcotic drugs.

The second inspection round from January 2020 to November 2021, instead involved 42 wards, of these 37 were in possession of narcotic drugs and only 8 (21.6%) presented non-compliance on the formalisms of the registers. Only in one department (2.7%) were there significant anomalies in inventories. The training project took place starting from April 2021, the participants were in total 142. From the summary sheet of evaluation of the teaching it was found that more than 90% expressed a positive opinion. 94% gave a grade of 5 to all items to be scrutinized, 4% an average of 4 out of 5, only 2% a grade lower than 4.

Conclusions The training interventions were an important opportunity for discussion on an extremely important topic. The added value is believed to have been the methodology adopted, with the active involvement of the learners. The active training and greater interaction with the Pharmacy UOC is reflected in a more careful management of narcotic drugs in the UU.OO., as demonstrated by the recent inspections.

Introduzione

La terapia farmacologica riveste un ruolo fondamentale nel percorso dell'assistenza sanitaria. L'evoluzione culturale nella gestione del rischio clinico e la promozione dell'efficienza clinica e della *good governance* hanno condotto a principi imprescindibili per una corretta gestione del processo terapeutico. Nei reparti ospedalieri la corretta gestione dei farmaci, dall'approvvigionamento fino alla somministrazione e utilizzo degli stessi, rappresenta una priorità dell'assistenza sanitaria e garantisce la sicurezza delle cure erogate. La gestione del rischio clinico ha come obiettivi la prevenzione degli errori evitabili e il contenimento dei loro potenziali effetti dannosi [1].

Corrispondenza: Marida Massa. E-mail: marid.massa@gmail.com

Secondo la Raccomandazione ministeriale n. 7 del 2008, le Aziende sanitarie devono acquisire metodologie di lavoro per impostare un trattamento terapeutico che risulti corretto e completo in tutti i suoi aspetti e che risponda a requisiti di sicurezza, tra cui: l'adozione di procedure/protocolli aziendali codificati e condivisi tra gli operatori, l'elaborazione di un piano della sicurezza aziendale che consideri in maniera rilevante l'analisi degli errori in terapia e le azioni preventive da intraprendere, la promozione di iniziative per favorire la comunicazione tra gli operatori sanitari, l'elaborazione di procedure ad hoc per la gestione delle scorte in farmacia ed in reparto. È altresì necessario prevedere un calendario di visite ispettive nei reparti da parte della Farmacia ospedaliera al fine di condividere percorsi e protocolli relativi all'uso dei farmaci [2].

Il farmacista ospedaliero svolge un ruolo rilevante nel migliorare la gestione del farmaco in ospedale e nel creare un ambiente che favorisca l'espressione di un'eccellenza clinica compatibile con le risorse economiche assegnate, tramite l'implementazione di linee guida condivise e la promozione dell'informazione indipendente.

Presso le Unità Operative dell'A.O.R.N. Cardarelli è stato istituito a partire dal 2018 un nuovo Gruppo di Verifica Ispettivo (GVI) per lo svolgimento di audit interni, al fine di verificare la corretta gestione degli armadi farmaceutici nei reparti.

Nel corso di tali ispezioni, il GVI ha riscontrato alcune criticità nella gestione dei farmaci stupefacenti [3].

In questo contesto è importante un attento ed accurato *risk assessment* [4]. Secondo la norma UNI ISO 31000 sul *risk management*, ogni organizzazione è concepita come una realtà dinamica, impegnata costantemente a migliorare e perfezionare i propri livelli di produttività e di qualità, al fine di acquisire dei vantaggi e di raggiungere i propri obiettivi.

Lo scopo è di mettere ogni organizzazione nelle condizioni di individuare, prevenire e gestire tutti i rischi incombenti nell'ambito della propria attività, attraverso un approccio strutturato. Viene sottolineata l'importanza degli organi di sorveglianza come entità a cui viene assegnata una responsabilità sugli aspetti pratici del risk management [5]. I medicinali stupefacenti sono assoggettati a normativa specifica: DPR 309/1990, Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza e s.m. [6-10]. Essi rientrano, per il loro caratteristico profilo farmacologico, nella categoria dei farmaci ad alto livello di attenzione (FALA), pertanto la gestione dei farmaci stupefacenti, pur riconducendosi a quella dei restanti medicinali per molti aspetti, presenta peculiarità tali da richiedere indicazioni specifiche. Il rischio di errore è presente durante tutto il processo di gestione dall'approvvigionamento, immagazzinamento, conservazione, prescrizione, preparazione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio. I farmaci stupefacenti, da normativa vigente, vanno conservati in armadi chiusi a chiave, tutte le operazioni di approvvigionamento, somministrazione e restituzione devono essere annotate su registro di carico e scarico, conforme al modello approvato dal Ministero della Salute. L'errata gestione di tali farmaci è soggetta a sanzioni penali e/o pecuniarie. Vista la rilevanza dell'argomento, il farmacista ha ritenuto opportuno procedere alla definizione di procedure operative e all'organizzazione di un Progetto Formativo Aziendale obbligatorio sulla corretta gestione di tali farmaci, al fine di informare/formare il personale infermieristico sulle modalità corrette di gestione e le relative responsabilità. Compito del GVI è quello di condurre, mediante l'utilizzo di strumenti adeguati, alla comprensione dei rischi, alla responsabilizzazione degli operatori e all'attuazione degli obiettivi.

È fondamentale la partecipazione di tutto il personale nella gestione dei rischi in un processo dinamico e iterativo.

Metodi

Il Gruppo di Verifica Ispettivo (GVI) è composto da: il Dirigente Farmacista afferente all'Area vigilanza e formazione dell'UOC di Farmacia, il Dirigente Medico della Direzione Sanitaria aziendale ed il Dirigente Farmacista Referente della UO oggetto di ispezione. Nello svolgere le ispezioni, il GVI si serve del Verbale ispettivo, scaturito dalla revisione di quanto presente in letteratura sull'argomento e del format in uso presso le Aziende Sanitarie locali per le ispezioni presso le farmacie pubbliche e private e presso

altre realtà ospedaliere adattandolo alle esigenze aziendali. Quest'ultimo si compone di due sezioni: la prima sezione è una check-list che valuta la corretta gestione degli armadi, del frigorifero, dei carrelli di terapia e di emergenza; la seconda sezione è dedicata ai farmaci stupefacenti. Per questi ultimi viene accertata la corretta modalità di conservazione in armadio chiuso a chiave e accessibile al solo personale autorizzato; la corretta tenuta e compilazione del registro di carico/scarico; la corrispondenza tra giacenza reale e contabile (**Figura 1**).

Figura 1 Verbale ispezione Armadi Farmaceutici. Sezione II Farmaci Stupefacenti.

A.O.R.N.A. Cardarelli - Napoli U.O.C. FARMACIA VERBALE ISPEZIONE ARMADI FARMACEUTICI		n° Data effettiva: Revisione n° 0.1		Pag. 6	
PARTE II FARMACI STUPEFACENTI (DPR 309/1990) E SUCCESSIVI					
	1	2	3		
	Punteggio max attribuibile	Punteggi ottenuti	N.A.	Note	
EVIDENZE RISCONTRATE					
GIACENZA REALE E CONTABILE					
Corrispondenza tra giacenza reale e contabile	20				
TENUTA E COMPILAZIONE DEL REGISTRO					
Le registrazioni sono effettuate utilizzando un mezzo idoneo	5				
Le eventuali correzioni sono effettuate senza alcuna abrasione e senza l'impiego di sostanze coprenti	2				
Le eventuali correzioni sono controllate	2				
Per ogni preparazione medicinale è intestata una pagina, con indicata la forma farmaceutica, il dosaggio e l'unità di misura adottata per la movimentazione	2				
L'ordine numerico progressivo delle registrazioni è rispettato anche in caso di annullamento della riga	1				
L'ordine numerico progressivo delle registrazioni per ogni preparazione inizia da 1 (uno) con l'apertura di un nuovo registro	2				
Tutte le pagine del registro sono compilate in successione senza lasciare alcuna pagina vuota	2				
In ciascun foglio compilato sono indicati, nell'apposito spazio in basso, la giacenza e il numero della pagina del nuovo foglio di movimentazione	2				
In ciascun nuovo foglio di movimentazione sono indicati, nell'apposito spazio in alto, la giacenza e il numero della pagina del foglio di provenienza	5				
In ogni pagina del registro compilata è apposta la firma del Direttore dell'Unità Operativa	4				
Ogni movimento risulta controllato	5				
È indicata la data di ogni registrazione	5				
Le quantità indicate nelle colonne di carico, scarico e giacenza del registro di carico e scarico sono espresse in numero	2				
Per ogni carico è indicato, nell'apposito spazio, il numero del modulo di approvvigionamento, del foglio e la quantità caricata	3				
EVIDENZE RISCONTRATE					
	Punteggio	Punteggi	N.A.	Note	
max attribuibile					
o ottenuto					
Nel caso di restituzione di uno stupefacente alla farmacia, è indicato, nell'apposito spazio, il numero del modulo di restituzione, del foglio, la dicitura "farmacia" come altra destinazione e la quantità scaricata					
Per ogni scarico di stupefacenti per somministrazione ad un paziente è indicato, nell'apposito spazio, il nome e cognome del paziente o il numero di cartella clinica o altro codice identificativo del paziente					
Ad ogni operazione viene aggiornata la giacenza contabile					
In caso di somministrazione parziale di forme farmaceutiche non più utilizzabili è rispettata la procedura di registrazione (ovvero è stata scaricata l'unità di forma farmaceutica riportando nelle note la dose realmente somministrata)					
I flaconi di Melaxone/Alcover sono cancellati in unità e non in milligrammi o millilitri					
Nel caso di accidentale danneggiamento di uno stupefacente, nelle "Note" della riga relativa allo scarico è presente la controfirma del Medico Responsabile					
MODALITA' DI CONSERVAZIONE DEGLI STUPEFACENTI					
Gli stupefacenti sono conservati in armadio chiuso a chiave					
Gli stupefacenti sono conservati separati da qualsiasi altro farmaco, preparazione e dalle sostanze velenose					
La chiave dell'armadio stupefacenti è conservata in un luogo sicuro e accessibile al solo personale autorizzato					
Non si rinvergono blister tagliati tra le confezioni degli stupefacenti					
Gli stupefacenti scaduti sono conservati separati dagli altri farmaci in uso, all'interno dell'armadio chiuso a chiave e posti in confezione sigillata con etichetta "Stupefacenti scaduti in attesa di distruzione-non utilizzare"					
TOTALE					
	100				

Dall'analisi di quanto riscontrato durante le ispezioni effettuate, i farmacisti hanno stilato una Procedura Operativa Standard "GESTIONE FARMACI STUPEFACENTI IN REPARTO" (**Figura 2**), che riguarda la corretta gestione delle sostanze stupefacenti e psicotrope presso le UU.OO. al fine di garantire uniforme aderenza alle normative di legge e ai protocolli.

Figura 2 Istruzione Operativa Aziendale Gestione Farmaci stupefacenti di reparto.

A.O.R.N.A. Cardarelli - Napoli U.O.C. FARMACIA ISTRUZIONE OPERATIVA AZIENDALE GESTIONE FARMACI STUPEFACENTI DI REPARTO		n° Data effettiva: Revisione n° 0.1		Pag. 1 e 23	
Sommario					
1. OGGETTO E SCOPO	3				
2. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	3				
3. ABBREVIAZIONI	4				
4. CONTENUTO	5				
4.1. GESTIONE STUPEFACENTI	5				
4.1.1 Normative di riferimento	5				
4.1.2 Tabelle stupefacenti e sostanze psicotrope	7				
4.1.3 Allegato III bis	7				
4.1.4 Vigilanza	8				
4.1.5 Responsabilità	8				
4.1.6 Moduli E e Registri	9				
4.1.7 Conservazione farmaci stupefacenti	9				
4.1.8 Conservazione farmaci Allegato III bis	10				
4.1.9 Tempo massimo di conservazione documentato	10				
4.2. APPROVVIGIONAMENTO DEI MEDICINALI A BASE DI STUPEFACENTI E SOSTANZE PSICOTROPE	11				
4.2.1 Compilazione e gestione del modulo	11				
4.2.2 Ritiro dei farmaci stupefacenti presso l'U.O.C. di Farmacia	12				
4.2.3 Eccezioni prescrittive	13				
4.3 REGISTRAZIONI DELLE SOSTANZE STUPEFACENTI E PSICOTROPE CARICO E SCARICO	13				
4.3.1 Nome d'uso del registro di carico e scarico delle sostanze stupefacenti e psicotrope per le Unità Operative	13				
4.3.2 Raccomandazioni	14				
4.3.3 Somministrazione parziale di unità posologiche	14				
4.3.4 Compilazione o gestione del registro	15				
4.3.5 Cosa fare in caso di rottura accidentale di un farmaco stupefacente	18				
4.3.6 Cosa fare in caso di incongruenza della giacenza di stupefacenti	18				
4.3.7 Cosa fare in caso di cessione di uno stupefacente tra UU.OO.	19				
4.4 Gestione Farmaci scaduti o non utilizzati	20				
4.4.1 Gestione farmaci scaduti	20				
4.4.2 Gestione farmaci non utilizzati	21				

In tempi successivi è stato organizzato un Progetto Formativo Aziendale obbligatorio. Ogni edizione del suddetto progetto constava di cinque giornate formative, ognuna delle quali si rivolgeva ad un diverso e limitato gruppo di discenti. Il corso, accreditato ECM, è stato organizzato dall'UOC Farmacia e dalla Direzione Sanitaria e prevedeva lo svolgimento di lezioni frontali della durata media di quattro ore pomeridiane per ogni giornata. Per ciascuna lezione sono stati convocati, in un'aula multimediale, mediamente 10 discenti CPSI e CPSE, nel rispetto delle norme anti-COVID-19, dando priorità a quelli operanti nelle UU.OO. nelle quali, durante le ispezioni effettuate dal GVI, sono state riscontrate le maggiori criticità.

Il corso obbligatorio, rivolto all'intero personale infermieristico in servizio presso la A.O.R.N. A. Cardarelli, è stato così strutturato: una prima parte teorica riguardante la normativa nazionale, l'apparato sanzionatorio e attribuzione dei livelli di responsabilità (**Tabella 1**), cenni sulla Procedura Operativa interna "Raccomandazione n. 7: prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica" e "Raccomandazione n. 12: Prevenzione degli errori in terapia con farmaci *Look-Alike/Sound-Alike*" [11] (**Figure 3A e 3B**), con particolare riferimento ai farmaci Stupefacenti ed un'esposizione dettagliata dell' "Istruzione Operativa Aziendale Gestione Farmaci Stupefacenti"; una seconda parte con presentazione di FAQ (**Figura 4**) ed infine una sessione interattiva in cui vengono discussi casi studio simulati con esercitazioni pratiche gestiti dai tutor di aula (**Figura 5**).

I discenti sono stati forniti di fotocopie fac-simile del bollettario di richiesta/sostituzione del registro stupefacenti, da compilare contestualmente alla presentazione del caso, con la supervisione e la correzione dei docenti. La giornata di formazione terminava con la consegna del materiale didattico e la somministrazione di questionari di gradimento finalizzati a raccogliere le opinioni dei partecipanti in merito alla qualità del corso, con un punteggio compreso tra 1 (molto insoddisfatto) e 5 (molto soddisfatto).

Tabella 1 Tabella delle responsabilità degli operatori sanitari nella gestione dei farmaci stupefacenti.

Funzione attività	Coordinatore infermieristico	Dirigente medico	Direttore Farmacista /GVI
Conservazione/tenuta del registro e dei Farmaci Stupefacenti	R	C	C
Corrispondenza tra giacenza contabile e reale	C	R	C
Responsabilità registrazioni	R	C	C
Verifiche ispettive	C	C	R
Controllo della corretta applicazione della Procedura	C	R	R

R = responsabile C = coinvolto

Figura 3A
Raccomandazione n. 12:
Prevenzione degli
errori in terapia
Con farmaci Look-Alike/
Sound-Alike - SOP n. 3
del 01/01/2019.

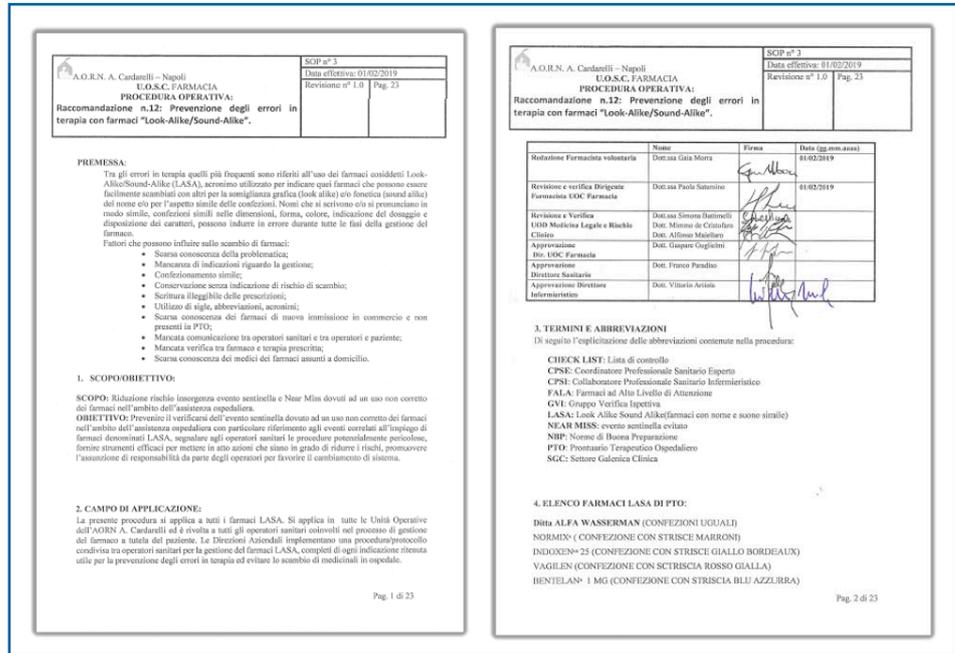


Figura 3B Esempi di Farmaci
Stupefacenti LASA.



FAQ	FAQ
<ul style="list-style-type: none"> • Giacenza nuovo registro: si deve riportare il numero e la pagina del vecchio registro su quello nuovo? • Come si effettua la dispensazione, lo scarico e la distruzione del metadone? • Quando si consegnano i farmaci scaduti? • Quale mezzo va utilizzato per compilare il registro? • Come bisogna rimuovere la movimentazione se non viene più effettuata la somministrazione? 	<ul style="list-style-type: none"> • E' possibile tagliare il blister della confezione? • Quando cambia CPSE, quali sono le procedure da effettuare? • Lo stesso flacone/fiala può essere diviso per 2 o più pazienti se le somministrazioni avvengono nello stesso momento? E per le compresse da spezzare? • A fianco alla firma, sul registro e sul modulare, va riportata anche la matricola del firmatario?

Figura 4 FAQ somministrate ai discenti durante la sessione interattiva del corso.

Caso n.1

Il sig. Mario Rossi (codice nosografico 12345) è affetto da convulsioni corticali focali, pertanto assume Gardendale® 100mg, 1cpr al dì. La giacenza attuale di Gardendale® in reparto è di 26 unità. In data 29/04/2021, l'infermiere di turno somministra al paziente una compressa e registra il movimento sul registro.

Il giorno dopo, alla stessa ora, l'infermiere di turno effettua la stessa somministrazione allo stesso paziente, registrando il movimento sul registro.

Come va compilato il registro in questi due giorni di trattamento?

Soluzione Caso n. 1

DATA	ORA	QUANTITÀ	UNITÀ	RECAPITOLI	RECAPITOLI	RECAPITOLI	RECAPITOLI
29/04/21	12:00	100mg	1	100	100	100	100
30/04/21	12:00	100mg	1	100	100	100	100

Caso n.2

Il sig. Mario Rossi (codice nosografico 12345) è un soggetto tossicodipendente, pertanto deve assumere, al giorno, 185mg di metadone cloridrato. In reparto la giacenza di metadone è di 10 flaconi da 1mg/mL da 20mL.

In data 29/04/2021 l'infermiere di turno somministra al paziente 185 mg di metadone.

Come va movimentata la procedura sul registro?

Soluzione Caso n.2

DATA	ORA	QUANTITÀ	UNITÀ	RECAPITOLI	RECAPITOLI	RECAPITOLI	RECAPITOLI
29/04/21	12:00	185mg	1	185	185	185	185

Caso n.3

In reparto sono presenti 2 pazienti: il Sig. Mario Rossi e la Sig.ra Maria Verdi.

In data 29/04/2021, entrambi, alla stessa ora, devono assumere 45mg di metadone cloridrato.

La giacenza attuale di metadone in reparto è di 10 flaconi da 1mg/mL da 10mL.

Quanti flaconi in totale di metadone cloridrato 10mg verranno consumati?

Come va movimentata la procedura sul registro?

Soluzione Caso n.3

DATA	ORA	QUANTITÀ	UNITÀ	RECAPITOLI	RECAPITOLI	RECAPITOLI	RECAPITOLI
29/04/21	12:00	45mg	1	45	45	45	45
29/04/21	12:00	45mg	1	45	45	45	45

Caso n.4

Il sig. Mario Rossi (codice nosografico 12345) è affetto da convulsioni corticali focali, pertanto assume Gardendale® 100mg, 1cpr al dì. La giacenza attuale di Gardendale® in reparto è di 26 unità. In data 29/04/2021, l'infermiere di turno si reca dal paziente per somministrargli la compressa. Accidentalmente la compressa cade a terra. Come si comporterà l'infermiere?

Come va compilato il registro in questo caso?

Soluzione Caso n.4

DATA	ORA	QUANTITÀ	UNITÀ	RECAPITOLI	RECAPITOLI	RECAPITOLI	RECAPITOLI
29/04/21	12:00	100mg	1	100	100	100	100

Figura 5 Esempi di caso-studio con soluzione presentati durante il corso formativo aziendale.

Risultati

Il primo giro ispettivo ha coinvolto 71 UU.OO., comprendenti anche i relativi DH e ambulatori, da settembre 2018 a novembre 2019.

Su 71 reparti ispezionati, 58 utilizzavano farmaci stupefacenti. Di questi, 49 reparti (84,6%) presentavano non conformità sui formalismi dei registri stupefacenti. In particolare, le difformità riscontrate riguardavano in 9 registri (15,5%) il numero di pagina in cui prosegue la movimentazione non riportato; in 6 registri (10,3%) numero progressivo e/o data della movimentazione non annotate; in 11 registri (18,9%) correzioni non controfirmate; e in ben 44 reparti (75,8%) il registro non era firmato dal Direttore dell'U.O. Inoltre, in 13 UU.OO. (22,4%) sono state rilevate anomalie nelle giacenze di farmaci stupefacenti prontamente segnalate alla Direzione Sanitaria che, con nota interna, ha invitato, di volta in volta, i Direttori delle UO oggetto di contestazione, a presentare le opportune giustificazioni sulle non conformità riscontrate (**Figura 6**) [3].

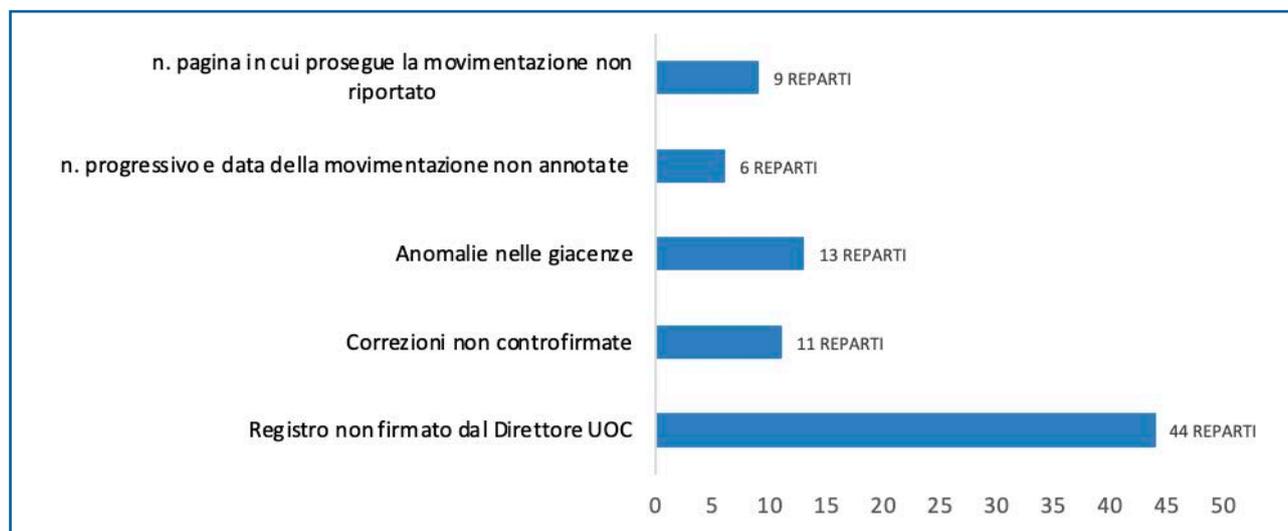


Figura 6 Principali non conformità riscontrate nei registri dei farmaci stupefacenti in 58 UU.OO. durante il primo iter ispettivo.

Rispetto al biennio 2018/2019, nel biennio 2020/2021 è stato effettuato un numero nettamente inferiore di ispezioni (71 vs 42) a causa dell'emergenza pandemica.

Dei 42 reparti ispezionati nel periodo gennaio 2020 - novembre 2021, 37 reparti erano in possesso di sostanze stupefacenti e registri per la loro movimentazione.

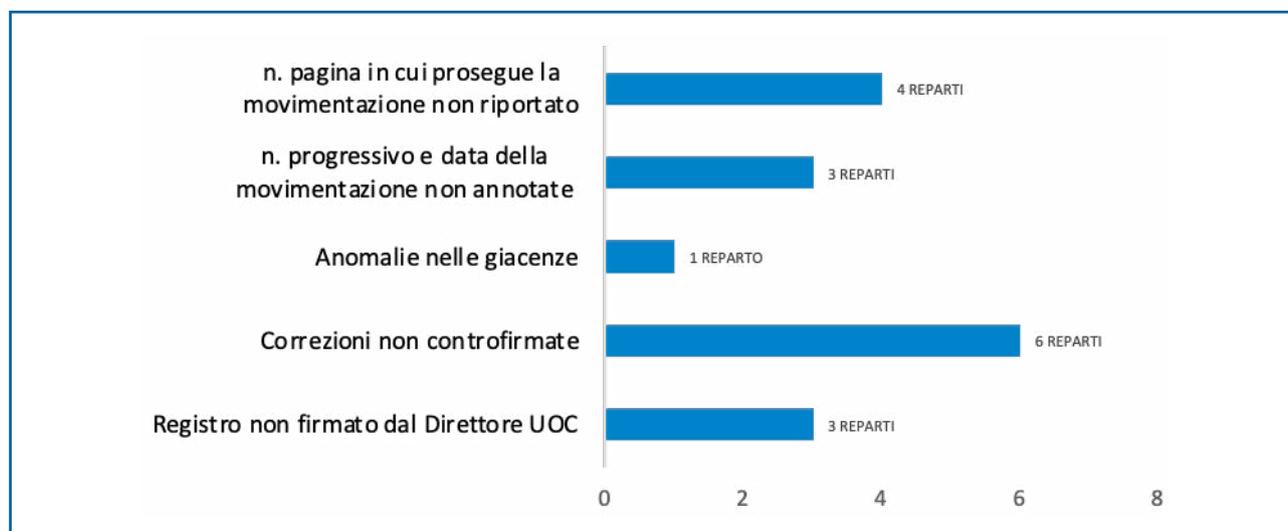


Figura 7 Principali non conformità riscontrate nei registri dei farmaci stupefacenti in 37 UU.OO. durante il secondo iter ispettivo.

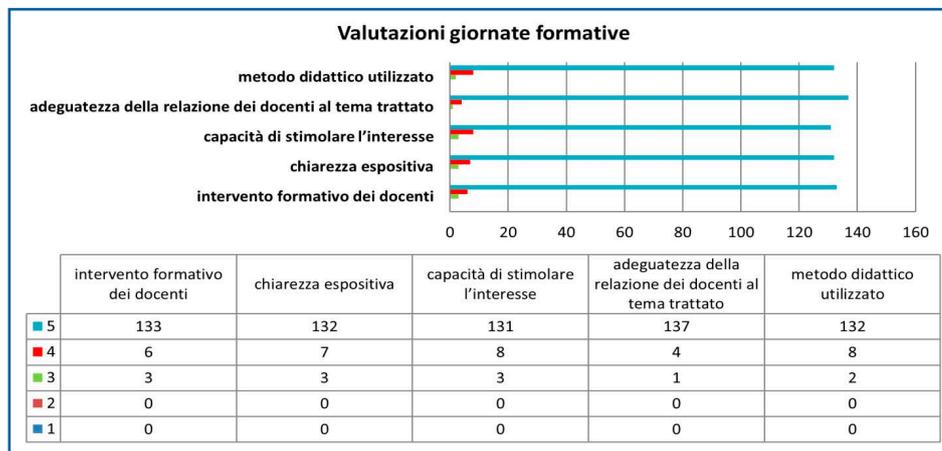


Figura 8 Grafico riportante l'indice di gradimento del corso da parte dei discenti.

Dal secondo giro di verifiche ispettive sono emerse le seguenti criticità: dei 37 reparti ispezionati, 8 (21,6%) presentavano non conformità sui formalismi dei registri stupefacenti. In particolare, le difformità riscontrate riguardavano in 4 registri (10,8%) numero di pagina in cui prosegue la movimentazione non riportato; in 3 registri (8,1%) numero progressivo e/o data della movimentazione non annotate; in 6 registri (16,2%) correzioni non controfirmate; in 3 reparti (8,1%) il registro non era firmato dal Direttore dell'U.O. Soltanto in un reparto (2,7%) sono state rilevate anomalie nelle giacenze di farmaci stupefacenti ugualmente segnalate alla Direzione Sanitaria (**Figura 7**).

Il progetto formativo aziendale ha avuto luogo a partire da aprile 2021. Sono state svolte 3 edizioni ciascuna di 5 giornate formative; i partecipanti sono stati in totale 142 e dalla scheda riepilogativa di valutazione della docenza è risultato che più del 90% ha espresso parere positivo. Le valutazioni sottoposte ai partecipanti sono state "intervento formativo dei docenti", "chiarezza espositiva", "capacità di stimolare l'interesse", "adeguatezza della relazione dei docenti al tema trattato" e "metodo didattico utilizzato", con un punteggio che va da 0 a 5. Il 94% ha indicato il voto 5 a tutte le voci da scrutinare, il 4% un media di voti di 4 su 5, soltanto il 2% un voto inferiore a 4 (**Figura 8**).

A partire da aprile 2021, sono state pianificate visite ispettive nei reparti, nei quali il personale infermieristico aveva partecipato al corso, e dei 19 reparti ispezionati, nessun reparto ha presentato non conformità.

Discussione

Il Governo clinico presuppone un approccio integrato che pone al centro della programmazione e gestione dei servizi sanitari i bisogni dei cittadini e valorizza il ruolo e la responsabilità dei medici e degli altri operatori sanitari per assicurare la qualità e la sicurezza delle prestazioni.

L'eccellenza nella pratica clinica e nei processi assistenziali si fonda sulla competenza non soltanto del singolo operatore, quanto piuttosto dei team clinici e del loro grado di coordinamento ed integrazione, con il supporto di un ambiente organizzativo funzionale al raggiungimento degli obiettivi. Un'attività formativa efficace deve fondarsi, pertanto, su principi quali condivisione, coordinamento, integrazione e collaborazione [12].

In tale contesto, le ispezioni svolte sono state occasione di confronto diretto ed aperto tra farmacia e UU.OO. e opportunità per definire le azioni di miglioramento da intraprendere. Le non conformità riscontrate inizialmente sulla gestione dei farmaci stupefacenti, si sono notevolmente ridotte durante il secondo giro ispettivo, passando dall'84,6% al 21,6%. In particolare, da gennaio 2020 a marzo 2021, il 44,4% dei reparti ha presentato non conformità, la riduzione è stata associata all'intervento del farmacista ospedaliero nella definizione di una procedura operativa standard al fine di guidare il personale sanitario nella corretta gestione del farmaco stupefacente.

Maggiormente proficuo è stato lo sviluppo di un progetto formativo dinamico basato sul dialogo e sul confronto aperto. I dubbi manifestati dal personale infermieristico du-

rante le ispezioni e all'atto della richiesta di medicinali stupefacenti in farmacia, sono stati raccolti dal farmacista e utilizzati come guida per la definizione di un percorso strutturato e in continua evoluzione.

Quest'ultimo ha permesso lo sviluppo di una maggiore consapevolezza del rischio e ha chiarito le responsabilità dell'operatore nello svolgimento delle sue funzioni. Il metodo didattico utilizzato e la combinazione di teoria e pratica hanno consentito ai discenti di mettere in campo le conoscenze acquisite e fare chiarezza su alcuni aspetti trascurati. Inoltre, il corso è stato motivo di approfondimento e confronto costruttivo anche per gli stessi docenti.

Da aprile 2021, anno in cui è partito il corso di formazione, le non conformità si sono azzerate, confermando il successo delle azioni correttive intraprese e l'importanza della formazione come fattore strategico necessario per il raggiungimento degli obiettivi previsti.

Conclusioni

Gli interventi di formazione sono stati importante occasione di confronto su un argomento di estrema rilevanza. Il valore aggiunto si ritiene sia stato la metodologia adottata, con coinvolgimento attivo dei discenti, il che ha permesso di ottenere la massima partecipazione. Altresì, la formazione attiva e la maggiore interazione con la UOC Farmacia, si riflette in una più attenta gestione dei farmaci stupefacenti nelle UU.OO., come dimostratosi dalle recenti ispezioni. Il successo ottenuto dalle edizioni precedenti e le incoraggianti condizioni epidemiologiche attuali inducono a continuare nell'attività di informazione/formazione, con particolare attenzione ad ogni eventuale istanza e necessità presentata dal personale coinvolto.

Bibliografia

- [1] Degani L, Lopez A, Monturano M, Rinaldi O, Ubezio M. Principi di risk management nei servizi sanitari e socio-sanitari. Maggioli Editore. Collana Sociale e sanità. Ottobre, 2013.
- [2] Raccomandazione n. 7, per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica. Marzo 2008. Ministero della Salute.
- [3] Massa M, Saturnino P, Guglielmi G, Bellopede R, et al. Il rischio clinico e le ispezioni di reparto. Analisi retrospettiva. GIFAC. 2020; 34(4): 164-174.
- [4] Minghetti P, Mandarino S, Palmieri I. La gestione degli stupefacenti in ospedale alla luce della legge 49/06. Il Pensiero Scientifico Editore.
- [5] Ente italiano di normazione (2018). Salute e sicurezza sul lavoro. UNI ISO 31000: 2018.
- [6] DPR 309/1990: Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza.
- [7] Legge 8 febbraio 2001, n. 12 "Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore" (GU Serie Generale n. 41 del 19-02-2001).
- [8] Legge 21 febbraio 2006, n. 49, "Disposizioni per favorire il recupero di tossicodipendenti recidivi e modifiche al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309" (GU Serie Generale n. 48 del 27-02-2006).
- [9] Legge 15 marzo 2010, n. 38 concernente "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" (Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010).
- [10] Legge 16 maggio 2014, n. 79 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza". (GU Serie Generale n. 115 del 20-05-2014).
- [11] Raccomandazioni Ministeriali n. 12, Prevenzione degli errori in terapia con farmaci "Look-alike/sound-alike". Agosto 2010. Ministero della Salute. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1307_allegato.pdf (data di ultima consultazione 05/10/2020).
- [12] La formazione per il governo clinico. Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale Direzione generale della programmazione sanitaria ufficio III ex D.G. PROG Aprile 2013. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1983_allegato.pdf.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

UNA REVISIONE SUL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE

TREATMENT OF HYPERTENSION. A REVIEW

Carey RM, Moran AE, Whelton PK
JAMA 2022; 328(18): 1849-1861

Introduzione

L'ipertensione, uno dei principali fattori di rischio per la morbilità e la mortalità cardiovascolare, è definita dalle linee guida dell'*American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* del 2017 come pressione arteriosa sistolica (PAS) di almeno 130 mmHg o diastolica (PAD) di almeno 80 mmHg, o come trattamento riferito con farmaci antipertensivi. La prevalenza dell'ipertensione negli adulti statunitensi è di circa il 44%-49%. Sulla base dei dati auto-riferiti tratti da un'indagine sulla prevalenza dell'ipertensione in 533.306 adulti, è stato stimato che il controllo dell'ipertensione nelle donne ridurrebbe la mortalità della popolazione di circa il 7,3% se confrontato allo 0,1% dell'iperlipidemia, al 4,1% del diabete, al 4,4% dell'abitudine al fumo di sigaretta e all'1,7% dell'obesità. L'eliminazione dell'ipertensione negli uomini invece ridurrebbe la mortalità della popolazione di circa il 3,8% rispetto al 2,0% dell'iperlipidemia, all'1,7% del diabete, al 5,1% del fumo di sigaretta e al 2,6% dell'obesità.

Nonostante i rischi associati all'ipertensione e i benefici noti del trattamento antipertensivo, un'analisi dei dati del *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, che ha incluso 18.262 adulti statunitensi, ha dimostrato che la percentuale aggiustata per età della popolazione adulta generale con ipertensione (definita nel rapporto come PAS \geq 140 mmHg, PAD \geq 90 mmHg o assunzione di farmaci antipertensivi) la cui PAS/PAD risultava controllata a meno di 140/90 mmHg era del 48,5% nel 2007-2008, del 53,8% nel 2007-2008 del 5% nel 2007-2008, del 53,8% nel 2013-2014 e del 43,7% nel 2017-2018.

Questa revisione riassume le evidenze attuali sul trattamento dell'ipertensione, secondo le raccomandazioni della linea guida 2017 ACC/AHA.

Metodi

È stata effettuata una ricerca da gennaio 2018 a settembre 2022 nel database PubMed di studi in lingua inglese pubblicati dopo l'uscita delle linee guida 2017 ACC/AHA. Le referenze negli articoli selezionati sono state ricercate manualmente per identificare ulteriori studi pertinenti. È stata data importanza a studi clinici randomizzati, revisioni sistematiche e metanalisi, linee guida di pratica clinica, dichiarazioni scientifiche e articoli ri-

levanti per la pratica medica generale. Dei 457 report identificati, ne sono stati inclusi 45, di cui 18 studi randomizzati, 15 metanalisi, 2 studi osservazionali longitudinali, 6 studi trasversali e 4 dichiarazioni scientifiche.

Gestione non farmacologica dell'ipertensione

Gli interventi non farmacologici ormai consolidati utili alla prevenzione e al trattamento dell'ipertensione sono: perdita di peso (l'approccio ideale è graduale e porta a una perdita di peso duratura, con un obiettivo di riduzione settimanale di 1-2 kg), riduzione del sodio nella dieta (come obiettivo ottimale, i medici possono raccomandare un'assunzione di sodio inferiore a 1500 mg/die), aumento dell'assunzione di potassio (la maggior parte dei trial clinici ha dimostrato che si raggiunge un beneficio con un'aggiunta di circa 60 mmol/die), consumo di una dieta sana per il cuore [come la dieta mediterranea e la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), che comprendono cereali integrali, verdure, legumi, pesce, olio d'oliva, frutta, noci, semi, erbe e un consumo moderato di alcol], attività fisica (la maggior parte dei trial clinici ha dimostrato un abbassamento della PA dovuto all'attività fisica, in particolare all'esercizio aerobico) e riduzione del consumo di alcol (studi epidemiologici hanno ripetutamente documentato una relazione progressiva, diretta, quantitativa e dose-risposta tra il consumo di alcol e il livello di PA, nonché un effetto positivo sull'incidenza di ipertensione).

Sebbene siano difficili da raggiungere e sostenere, le modifiche dello stile di vita sono fattibili soprattutto nei pazienti motivati e consigliati da professionisti qualificati con il rinforzo del medico. Ciascuno di questi interventi può ridurre la PAS media di circa 5 mmHg negli adulti con ipertensione e di circa 2 o 3 mmHg negli adulti senza ipertensione. Una riduzione maggiore della PA è possibile nei soggetti con una valori iniziali più elevati quando vengono apportati cambiamenti allo stile di vita. Gli interventi non farmacologici contribuiscono a ridurre ulteriormente la PA in combinazione con trattamenti farmacologici, anche nei pazienti con ipertensione resistente ai farmaci.

Un approccio ragionevole consiste nell'implementare gli interventi che hanno maggiori probabilità di successo, in base ai fattori dello stile di vita più subottimali e alla volontà del paziente di perseguire un diverso stile di vita.

Il ruolo del rischio di malattia cardiovascolare nella gestione degli adulti con pressione alta

In studi prospettici osservazionali, la PAS media è risultata direttamente associata al rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) con valori compresi tra 90 e 180

mmHg. Tuttavia, a qualsiasi livello di PA, il rischio di ASCVD varia di circa 30 volte, a seconda della presenza di altri fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (*cardiovascular disease*, CVD). Per esempio, con una PAS media di 130 mmHg, il rischio previsto di ASCVD a 10 anni varia dall'1,1% al 38,4%. In una delle numerose metanalisi di studi sul trattamento farmacologico antipertensivo, è stata osservata una riduzione ragionevolmente costante del rischio relativo di CVD (*risk ratio* 0,82-0,85) in adulti con diversi livelli di rischio di CVD al basale (rischio di CVD a 5 anni da <11% a >21%).

Metanalisi e studi osservazionali hanno mostrato associazioni di farmaci antipertensivi con miglioramento del rischio cardiovascolare, per valori di PAS al basale da 120 mmHg a 170 mmHg. Questo ha indotto alcuni ricercatori a raccomandare di trattare gli adulti solo in base all'alto rischio di ASCVD piuttosto che agire sui singoli fattori di rischio CVD, come la pressione arteriosa elevata, o utilizzare strategie a livello di popolazione come la riduzione dell'assunzione di sodio o la cessazione del fumo. La linea guida ACC/AHA 2017 e la maggior parte delle altre linee guida sulla PA raccomandano di basare le decisioni di terapia su una combinazione di rischio ASCVD e livelli pressori pre-trattamento.

La linea guida ACC/AHA 2017 ha riclassificato la PA nelle seguenti categorie:

- PA normale (PAS <120 mmHg e PAD <80 mmHg).
- PA elevata (PAS 120-129 mmHg e PAD <80 mmHg).
- Ipertensione allo stadio 1 (PAS 130-139 mmHg o PAD 80-89 mmHg).
- Ipertensione allo stadio 2 (PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg).

Per l'ipertensione allo stadio 1, la linea guida ACC/AHA

2017 raccomanda per gli adulti di età compresa tra 40 e 79 anni, che non hanno avuto un evento CVD (prevenzione primaria), di stimare il rischio a 10 anni utilizzando il calcolatore *Pooled Cohort Equations*, strumento convalidato negli adulti statunitensi bianchi e neri. Decisioni su un'eventuale terapia antipertensiva devono essere prese considerando la storia pregressa di un evento CVD o il rischio calcolato a 10 anni di ASCVD di almeno il 10% negli adulti senza anamnesi clinica di CVD, che riflette un elevato rischio di ASCVD e costituisce un'indicazione alla prescrizione di una terapia antipertensiva negli adulti con ipertensione allo stadio 1.

La consapevolezza che non sempre i medici prendono in considerazione il rischio di ASCVD, ha indotto il Comitato di Redazione delle linee guida ACC/AHA sulla PA ad accettare come indicatori di un rischio elevato di ASCVD: età \geq 65 anni, diabete e malattia renale cronica. Questo approccio è stato validato in un'analisi da parte del NHANES.

La terapia farmacologica di prima linea per l'ipertensione consiste in diuretici tiazidici, calcio-antagonisti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) o bloccanti del recettore dell'angiotensina (**Tabella 1**) o combinazioni di due farmaci disponibili. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina non devono essere somministrati contemporaneamente ai bloccanti del recettore dell'angiotensina. A meno che il paziente non abbia una storia di malattia cardiaca ischemica o di insufficienza cardiaca, i β -bloccanti generalmente non sono raccomandati come agenti di prima linea nella prevenzione dell'ictus a causa del loro beneficio ridotto rispetto agli agenti di prima linea menzionati in precedenza.

Tabella 1 Classi farmacologiche principali per il trattamento dell'ipertensione.

Classe farmacologica	Esempi di principi attivi	Range dei dosaggi, mg (frequenza giornaliera)	Meccanismo d'azione	Riduzione della PAS in mm Hg (IC 95%)	AE totali %	AE più comuni	Commenti addizionali
Prima-linea							
Diuretici tiazidici o tiazide-simili	Clortalidone	12,5-25 (1 volta/die)	Blocco del riassorbimento di sodio a livello del tubulo renale distale, mediante inibizione di NCC	12,4 (6,0-18,8)	Simile al placebo	Iponatriemia Ipokaliemia Ipercalcemia Iperuricemia Iperglicemia Dislipidemia	Preferire clortalidone Emivita prolungata Dimostrata riduzione CVD
	Idroclorotiazide	12,5-50 (1 volta/die)					
	Indapamide	1,25-2,5 (1 volta/die)					
ACE-inibitori	Benazepril	10-40 (1 o 2 volte/die)	Inibizione dell'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina e della formazione di angiotensina II	12,0 (3,6-20,5)	Simile al placebo	Iperkaliemia in CKD GFR ridotta AKF in RAS grave bilaterale Ipotensione Tosse Angioedema	Non usare in combinazione con i sartani Controindicati in gravidanza
	Enalapril	5-40 (1 o 2 volte/die)					
	Lisinopril	10-40 (1 volta/die)					
	Ramipril	2,5-20 (1 volta/die)					
	Trandolapril	1-4 (1 volta/die)					

>>> *Continua*

Classe farmacologica	Esempi di principi attivi	Range dei dosaggi, mg (frequenza giornaliera)	Meccanismo d'azione	Riduzione della PAS in mm Hg (IC 95%)	AE totali %	AE più comuni	Commenti aggiuntivi
ARB	Azilsartan	40-80 (1 volta/die)	Inibizione del legame dell'angiotensina II al recettore dell'angiotensina di tipo 1	10,7 (1,4-20,0)	Simile al placebo	Iperkaliemia in CKD GFR ridotta AKF in RAS grave bilaterale Ipotensione	Non usare in combinazione con gli ACE-inibitori Controindicati in gravidanza
	Candesartan	8-32 (1 volta/die)					
	Losartan	50-100 (1 volta/die)					
	Olmesartan	20-40 (1 volta/die)					
	Valsartan	80-320 (1 volta/die)					
CCB diidropiridinici	Amlodipina	2,5-10 (1 volta/die)	Blocco dell'afflusso di ioni calcio attraverso i canali del calcio di tipo L (canali lenti del calcio)	15,9 (9,5-22,2)		Edema periferico dose-dipendente Iperplasia gengivale	Preferire amlodipina Evitare i CCB in HFrEF
	Felodipina	2,5-10 (1 volta/die)					
	Nifedipina LA	30-90 (1 volta/die)					
CCB non diidropiridinici	Diltiazem ER	120-360 (1 volta/die)	Blocco dell'afflusso di ioni calcio attraverso i canali del calcio di tipo L (canali lenti del calcio)	4,0 (2,1-9,1)		Bradycardia Nausea Costipazione	Evitare l'uso con i beta-bloccanti Non usare in pazienti con HFrEF Controindicati in SA di alto-grado o blocco AV
	Verapamil a insorgenza ritardata ER	100-300 (1 volta/die di sera)					
Seconda-linea							
MRA	Eplerenone	50-100 (2 volte/die)	Blocco dell'attività dei recettori dei mineralcorticoidi	21,9 (20,8-23,0)	8,6-20,0	Iperkaliemia, specialmente in CKD e durante supplementazione di potassio Ginecomastia e disfunzione erettile (spironolattone)	Preferire negli stati a bassa-renina e nell'ipertensione resistente
	Spirolattone	25-100 (1 volta/die)					
Beta-bloccanti	Metoprololo succinato	50-200 (1 volta/die)	Blocco dei recettori beta-adrenergici	10,1 (5,1-14,2)	Simile al placebo	Asma Bradycardia Fatica e intolleranza all'esercizio Concentrazione e memoria alterate Peggioramento della depressione	Usare in prima-linea solo in IHD e HF Controindicati in SA di alto grado o blocco AV
	Carvedilolo fosfato	20-80 (1 volta/die)					
	Nebivololo	4-50 (1 volta/die)					
Risparmiatori di potassio	Amiloride	5-10 (1 o 2 volte/die)	Blocco del riassorbimento del sodio, controllato dall'aldosterone a livello dei tubuli collettori corticali, mediante inibizione di ENaC	NA	Simile al placebo	Iperkaliemia, specialmente nella CKD	Minimamente efficaci nella riduzione della PA Comunemente usati per contrastare l'ipokaliemia durante l'uso di diuretici
	Triamterene	50-100 (1 o 2 volte/die)					
Diuretici dell'ansa	Furosemide	20-80 (2 volte/die)	Inibizione del riassorbimento del sodio potassio e cloro a livello del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle, mediante inibizione di NKCC2	NA	Simile al placebo	Deplezione di volume Ipokaliemia Iperuricemia	Preferiti nella CKD con GRF <30, nell'HF sintomatico e quando sono usati potenti vasodilatatori diretti (es. minoxidil)
	Torseamide	10-80 (1 volta/die)					

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Classe farmacologica	Esempi di principi attivi	Range dei dosaggi, mg (frequenza giornaliera)	Meccanismo d'azione	Riduzione della PAS in mm Hg (IC 95%)	AE totali %	AE più comuni	Commenti aggiuntivi
Alfa1-antagonisti	Doxazosina	1-16 (1 volta/die)	Inibizione dei recettori alfa1-adrenergici	10,6 (1,4-19,8)	9	Ipotensione ortostatica, specialmente negli anziani	Usare quando è sospettato un aumento della attività simpaticomimetica
Alfa2-agonisti e altri farmaci ad azione centrale	Clonidina (orale)	0,1-0,8 (2 volte/die)	Stimolazione dei recettori alfa2-adrenergici a livello del sistema nervoso centrale	NA	6-19	Sedazione Secchezza della bocca Bradycardia Fatica Costipazione Ipotensione ortostatica	Ultima-linea per effetti centrali e per potenziali crisi ipertensive dopo l'interruzione
	Clonidina (cerotto)	0,1-0,3 (1 volta/sett.)					
	Guanfacina	0,5-2,0 (1 volta/die)					
Vasodilatatori diretti	Idralazina	100-200 (2 o 3 volte/die)	Dilatazione delle arteriole periferiche	NA	Fino a 80	Tachicardia riflessa Ritenzione di fluidi Lupus farmaco-indotto	Uso con i diuretici e i beta-bloccanti
	Minoxidil	5-100 (1-3 volte/die)				Tachicardia riflessa Ritenzione di fluidi Irsutismo nelle donne	Uso con i diuretici dell'ansa e i beta-bloccanti

ACE: enzima di conversione dell'angiotensina. AKF: Insufficienza renale acuta. ARB: bloccanti dei recettori dell'angiotensina (sartani). AV: atrio-ventricolare. CCB: bloccanti dei canali del calcio. CKD: malattia cronica renale. CVD: malattia cardiovascolare. ENaC: canali epiteliali del sodio. ER: a rilascio prolungato. GFR: velocità di filtrazione glomerulare. HF: insufficienza cardiaca. HFREF: HF con ridotta frazione di eiezione. IHD: malattia cardiaca ischemica. LA: a lunga durata d'azione. MRA: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi. NA: non disponibile. NCC: cotrasportatore sodio-cloruro. NKCC2: cotrasportatore sodio-potassio-cloro di tipo 2. PA: pressione arteriosa RAS: sistema renina-angiotensina. SA: senoatriale.

Obiettivo di trattamento della pressione arteriosa

L'obiettivo ottimale per gli individui bilancia i benefici della riduzione di PA nella prevenzione di eventi CVD e i rischi di effetti avversi derivanti dall'abbassamento dei valori pressori. Le evidenze a sostegno di livelli di PAS inferiori a 130 mmHg per la maggior parte degli adulti provengono dai trials clinici SPRINT e STEP, nonché da numerose revisioni sistematiche e metanalisi. Sebbene studi recenti non si siano concentrati sulla PAD, un valore inferiore o uguale a 80 mm Hg è un obiettivo ragionevole e raccomandato come target per gli adulti di età <65 anni. Pertanto, il nuovo obiettivo ottimale di PA negli adulti con ipertensione è <130/80 mmHg, eccetto negli adulti di età ≥65 anni, per i quali l'obiettivo è una PAS <130 mmHg senza considerare la PAD.

Per gli adulti con diabete e ipertensione, le linee guida di pratica clinica supportano un obiettivo di PAS <130 mmHg.

Per gli adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi, con o senza diabete, le più recenti linee guida *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* raccomandano un obiettivo di PAS <120 mmHg, quando tollerato, mentre altre linee guida raccomandano un valore <130 mmHg. L'obiettivo di PA nei pazienti con altre comorbidità (ad esempio, ictus, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, insufficienza cardiaca) è sempre <130/80 mmHg.

Monitoraggio della pressione arteriosa e titolazione della dose dei farmaci antipertensivi per il raggiungimento del target

L'aderenza subottimale ai farmaci e l'incapacità degli operatori sanitari (medici, infermieri e assistenti medici) di aumentare in modo appropriato le dosi dei farmaci, sono cause frequenti del mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico di livelli ottimali di PA e possono contrastare la riduzione del rischio di CVD e di decesso. Il successo del raggiungimento del livello ideale di PA richiede un monitoraggio continuo e accurato della pressione (da parte dei pazienti e dei loro medici), una titolazione appropriata della dose farmacologica in risposta ai livelli di PA rilevati e, in coloro che non rispondono all'aumento della dose, la valutazione dell'aderenza alla terapia antipertensiva. Idealmente, il monitoraggio ambulatoriale della PA dovrebbe essere combinato con misurazioni al di fuori di questo setting, come le misurazioni in casa ottenute da un paziente attentamente istruito che utilizza la tecnica corretta e riporta al medico le letture complessive.

Un controllo efficace della pressione arteriosa inizia con l'accordo tra medico e paziente sul target pressorio da raggiungere e mantenere. L'uso di combinazioni di pillole singole a dose fissa e di prescrizioni ripetibili di 90 giorni (anziché di 30) riduce la complessità, migliora l'aderenza alla terapia farmacologica e facilita in modo più

rapido il raggiungimento e il mantenimento dell'obiettivo di PA rispetto alla monoterapia iniziale e alla successiva aggiunta di farmaci supplementari con l'approccio terapeutico a step. Dati recenti suggeriscono che l'inizio della terapia con combinazioni a basso dosaggio può essere efficace quanto la monoterapia a dosi abituali nel ridurre la PA. Rispetto ai diuretici a breve durata d'azione, come idroclorotiazide, gli agenti a lunga durata, come clortalidone o indapamide, sono più efficaci per la riduzione della PA e la protezione da CVD.

Ipertensione resistente

L'ipertensione resistente è definita dalla mancanza di un adeguato controllo della PA durante il trattamento con tre agenti antipertensivi di classi diverse, prescritti a dosi e intervalli di dosaggio ottimali, in pazienti con una buona aderenza. Prima di classificare un paziente come affetto da ipertensione resistente è necessario escludere la misurazione errata della PA, spesso causata dal mancato utilizzo di dispositivi validati o da osservatori non adeguatamente formati o certificati per la misurazione. Allo stesso modo, prima di diagnosticare l'ipertensione resistente, è necessario escludere l'effetto camice bianco, definito come PAS/PAD rilevata in ambulatorio di almeno 130/80 mmHg ma fuori dall'ambulatorio inferiore a 130/80 mmHg. Una riduzione della PA che richiede quattro o più agenti antipertensivi indica un'ipertensione resistente controllata.

I medici dovrebbero valutare i pazienti con ipertensione resistente verificando la scarsa aderenza al cambiamento dello stile di vita consigliato e al trattamento farmacologico antipertensivo e considerare l'eventuale uso concomitante di farmaci che interferiscono con l'efficacia dei farmaci antipertensivi, come agenti antinfiammatori non steroidei, contraccettivi orali, terapia ormonale o glucocorticoidi.

I pazienti con ipertensione resistente devono essere sottoposti a *screening* per l'ipertensione secondaria e alla valutazione del danno agli organi bersaglio con esami del profilo metabolico di base (livelli di sodio, potassio, cloruro, bicarbonato, glucosio, azoto ureico nel sangue e creatinina) e delle urine. Se il paziente assume un diuretico tiazidico, si deve utilizzare un diuretico tiazidico a lunga durata d'azione (clortalidone o indapamide) al posto di un agente a breve durata d'azione come l'idroclorotiazide (riduzione media stimata della PAS 5,6 mm Hg), seguito dall'aggiunta di un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (spironolattone o eplerenone) come quarto farmaco se la PA rimane incontrollata. Se la PA rimane elevata, è indicata l'aggiunta graduale di agenti antipertensivi con meccanismi d'azione complementari, come un β -bloccante o un antagonista α 1-adrenergico, valutando la possibilità di rivolgersi a un medico specialista.

Affrontare i determinanti sociali della salute per migliorare il controllo della pressione arteriosa

The 2020 US surgeon general's Call to Action to Control Hypertension riconosce che "le condizioni in cui le

persone nascono, vivono, imparano, lavorano, giocano, praticano il culto e invecchiano hanno un impatto diretto sulle opportunità" di controllare l'ipertensione nelle comunità statunitensi. In pratica, questi determinanti includono non solo i fattori del sistema sanitario, come la copertura assicurativa e l'accesso alle cure mediche e alle farmacie, ma anche i fattori della comunità, come la disponibilità di abitazioni sicure ed economicamente sostenibili, a cibi sani, a scuole di qualità, a strade sicure percorribili a piedi, a piste ciclabili, a palestre, a parchi e a trasporti. I determinanti sociali della salute influenzano il rischio di sviluppare l'ipertensione e il controllo della pressione arteriosa nelle persone affette da ipertensione.

Ottimizzazione dell'aderenza al trattamento nell'ipertensione arteriosa

I dati sulle richieste di rimborso delle farmacie negli Stati Uniti suggeriscono un tasso di non aderenza ai farmaci antipertensivi (definito come percentuale di giorni in cui un individuo ha avuto a disposizione farmaci da prescrizione <80%) del 31,0%.

I medici e i sistemi sanitari possono facilitare una migliore aderenza ai farmaci. Il supporto all'aderenza, costituito da interventi come il *coaching* e i promemoria automatici, può essere fornito ai pazienti che iniziano con una bassa motivazione a trattare una condizione cronica e asintomatica, a quelli con problemi di salute mentale, deficit cognitivi o altre condizioni di comorbilità e a quelli che devono affrontare barriere finanziarie o sociali. Le misure implementate a livello di sistema sanitario e di singolo paziente, migliorano l'aderenza ai farmaci antipertensivi.

Conclusioni

L'ipertensione è una malattia cronica ad elevata prevalenza che affligge più di un miliardo di persone nel mondo ed è una delle cause principali di morbilità e mortalità per CVD. La terapia di prima linea consiste in modifiche dello stile di vita (perdita di peso, riduzione dell'*intake* di sodio, supplementazione con potassio, profilo alimentare salutare, attività fisica e consumo limitato di alcol). Quando è richiesta una terapia farmacologica, i trattamenti di prima-linea sono i diuretici tiazidici o tiazide-simili, gli ACE-inibitori o i sartani e i bloccanti dei canali del calcio.

Approccio per integrare i trattamenti della malattia cardiovascolare aterosclerotica e la multimorbilità: un Consensus di esperti dell'ACC

2022 ACC EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY FOR INTEGRATING ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE AND MULTIMORBIDITY TREATMENT: A FRAMEWORK FOR PRAGMATIC, PATIENT-CENTERED CARE: A SOLUTION SET OVERSIGHT COMMITTEE

Writing Committee: Birtcher KK, Allen LA, Anderson JL, et al.

J Am Coll Cardiol. 2022; S0735-1097(22)06670-0

Introduzione

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) è una delle condizioni mediche croniche più comuni al mondo. La maggior parte dei pazienti affetti da ASCVD presenta contestualmente altre patologie croniche. Sebbene l'assistenza a tali pazienti sia spesso frazionata, queste condizioni possono influenzarsi a vicenda, con un'esperienza di cura che riflette la somma delle malattie. I principi guida per la gestione di questi pazienti dovrebbero includere modi di pensare integrati che considerino la complessità del trattamento, gli obiettivi clinici e gli esiti in termine di salute.

Data la relativa frequenza dell'ASCVD, in questo articolo gli autori si sono concentrati specificamente su come i medici che si occupano di pazienti con ASCVD possano ridurre il rischio di progressione della malattia e di futuri eventi cardiovascolari (CV) avversi maggiori nel contesto di altre condizioni croniche, potenziali terapie, prognosi e preferenze del paziente per l'assistenza. Questi principi si applicano, oltre alla gestione dell'ASCVD, ad altre malattie CV e a condizioni non CV.

Metodi

Il 10 dicembre 2019 si è tenuta la tavola rotonda *Heart House* dell'ACC "Navigating Treatment Decisions for Patients with ASCVD and Multiple Comorbidities", che ha riunito clinici esperti in ambito CV e un ampio numero di *stakeholder* provenienti da sistemi sanitari, piani sanitari, produttori di farmaci e associazioni in difesa dei pazienti. Le discussioni si sono concentrate sulle sfide reali della gestione dei pazienti con ASCVD e multimorbilità.

Assunti e definizioni

Presupposti clinici generali

- 1 Il presente ECDP (*Expert Consensus Decision Pathway*) si applica al paziente con ASCVD e multimorbilità (cioè con più patologie croniche) in regime ambulatoriale.
2. Sono confermati gli approcci di prevenzione CV secondaria e di trattamento basati sull'evidenza, inclusi nelle linee guida dell'ACC/*American Heart Association* (AHA).

3. I medici cardiologi devono considerare il paziente in toto, non solo le sue condizioni CV, quando prendono decisioni terapeutiche. Inoltre, devono tenere in considerazione anche l'aspettativa di vita del paziente e altri domini specifici individuali (ad es. medico curante, pensieri ed emozioni, funzionalità fisica, ambiente sociale e fisico).
4. I medici devono rivedere (*ricognizione terapeutica*) e riconciliare (*riconciliazione terapeutica*) periodicamente tutte le condizioni mediche e terapie del paziente per identificare eventuali lacune nell'assistenza e l'opportunità di dare priorità a interventi di alto valore che siano in linea con gli obiettivi, le necessità e le preferenze del paziente.
5. Devono essere considerati i benefici attesi, i potenziali danni e le conseguenze dell'inizio o alla modifica della terapia.
6. Spesso la priorità va data ai trattamenti che affrontano più condizioni cliniche contemporaneamente.
7. L'assistenza ottimale al paziente deve riflettere gli obiettivi, le priorità e le preferenze del paziente, nonché le conoscenze cliniche del medico.
8. La sospensione di uno o più farmaci o di terapie può essere l'opzione migliore per alcuni pazienti, soprattutto quando il loro decorso clinico e i loro obiettivi di salute cambiano.
9. Il presente ECDP non intende sostituirsi al buon giudizio clinico del medico curante, anche se questi dovrebbe rivolgersi, se necessario, ad altri esperti del settore.
10. Per affrontare i vari ambiti di trattamento nei pazienti con ASCVD e multimorbilità, allo scopo di ottenere i risultati migliori possibili, deve essere utilizzata l'assistenza in *équipe*.
11. I sistemi sanitari e i medici dovrebbero sfruttare le cartelle cliniche elettroniche (EHR) per facilitare il coordinamento delle cure tra i diversi clinici e promuovere il coinvolgimento dei pazienti.
12. Le organizzazioni sanitarie devono sostenere gli sforzi legislativi per premiare l'assistenza olistica e centrata sul paziente.
13. Il presente ECDP si basa sui dati e informazioni attualmente disponibili. I medici dovranno incorporare le informazioni pertinenti pubblicate dopo il presente ECDP.

Definizioni

ASCVD: condizione definita da un'anamnesi di sindrome coronarica acuta o infarto del miocardio, angina stabile o instabile, coronaropatia con o senza rivascolarizzazione, altra rivascolarizzazione arteriosa, ictus, attacco ischemico transitorio o malattia delle arterie periferiche (PAD), compreso l'aneurisma aortico, tutti di origine aterosclerotica.

Multimorbilità: quando in una persona coesistono due o più condizioni mediche croniche e ciascuna non è più importante delle altre. Al contrario, il termine "comorbilità" definisce la presenza di una condizione più centrale o importante delle altre condizioni croniche concomitanti.

Tossicità finanziaria: l'impatto negativo delle spese sanitarie sui pazienti, compreso l'onere economico e le sue conseguenze indesiderate sulla qualità della vita (ad esempio, ostacoli alle cure mediche, angoscia, comportamenti di *coping*, compromessi tra spese sanitarie e non sanitarie).

Determinanti sociali della salute: condizioni o ambienti in cui gli individui nascono, vivono, lavorano, giocano, praticano il culto e invecchiano e che possono influenzare lo sviluppo di fattori di rischio CV e gli esiti di salute. Comprende fattori quali l'istruzione, la stabilità economica, l'accesso e la qualità dell'assistenza sanitaria, il vicinato, l'occupazione e il contesto sociale e comunitario.

Modello di cura a Domini per il paziente con ASCVD e multimorbilità: approccio centrato sul paziente che utilizza una struttura a 4 Domini (medico, mente ed emozioni, funzionamento fisico, ambiente sociale e fisico) che fornisce al medico una comprensione multidimensionale del paziente con ASCVD e multimorbilità e consentirà di ottimizzare la sua assistenza.

Sovrapposizione delle linee guida: implementazione di diverse raccomandazioni di trattamento da più linee guida malattia-specifiche in un singolo paziente.

Decisione condivisa: presupposto per cui medici e pazienti (o i familiari/caregiver designati) condividono le informazioni e lavorano per prendere decisioni sul trattamento, scegliendo tra opzioni ragionevoli dal punto di vista medico e allineate con ciò che è più importante per il paziente (ad esempio, obiettivi, priorità e preferenze). Idealmente, il processo decisionale condiviso è un processo iterativo che si evolve nel tempo con il variare della malattia, della prognosi e della qualità di vita del paziente. Le discussioni dovrebbero includere gli esiti oltre la sopravvivenza, compresi gli eventi avversi maggiori, il carico dei sintomi, le limitazioni funzionali, la perdita di indipendenza, la qualità della vita e gli obblighi dei caregiver.

Deprescrizione: componente delle buone pratiche di prescrizione; processo di sospensione dei farmaci o di riduzione della dose per affrontare o prevenire i problemi legati ai farmaci e ridurre la politerapia e le cascate prescrittive, raggiungendo gli obiettivi di cura del paziente, migliorando gli esiti e potenzialmente abbassando i costi.

Descrizione, rationale e implicazioni dei percorsi

Multimorbilità nell'ASCVD

I pazienti con ASCVD presentano spesso più condizioni croniche. In un'analisi del 2018 della popolazione statunitense di Medicare, il 22% delle donne e il 32% degli uomini soffriva di cardiopatia ischemica e solo il 30% aveva 0 o 1 delle 21 condizioni croniche definite dallo studio. La multimorbilità in presenza di ASCVD è comune e l'ASCVD spesso deriva da queste altre condizioni croniche. Ad esempio, ipertensione, dislipidemia e diabete erano presenti rispettivamente nell'81,3%, nel 69,1% e nel 41,7% dei beneficiari di Medicare con

cardiopatia ischemica. In questa popolazione possono essere riscontrate comunemente altre patologie CV, tra cui l'insufficienza cardiaca (HF), la fibrillazione atriale (AF), la tachicardia ventricolare e la cardiopatia valvolare.

È importante notare che l'ASCVD aumenta con l'età, così come una serie di altre condizioni comuni (ad esempio, malattia renale cronica [CKD], disturbi infiammatori, osteoartrite, malattia polmonare cronica, malattia epatica, demenza, cancro). La multimorbilità aumenta il rischio di ASCVD e la complessità dell'assistenza e influisce sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

Applicazione concomitante di più linee guida e di raccomandazioni cumulative

La maggior parte dei pazienti con ASCVD può essere sottoposta a più terapie. Spesso queste condizioni richiedono l'uso di più di un farmaco per un controllo adeguato. È importante notare che alcune terapie che riducono il rischio di ASCVD (ad es. gli agonisti del recettore del peptide-1 del glucagone [GLP1-RA], gli inibitori del cotrasportatore 2 del sodio-glucosio [SGLT2i]) non sono state ancora incluse nelle linee guida ACC/AHA. Altri trattamenti, tra cui FANS, steroidi, beta-agonisti, terapie per il cancro, farmaci per il virus dell'immunodeficienza umana e vaccinazioni, hanno importanti implicazioni per i pazienti con ASCVD.

Le linee guida di pratica clinica di solito forniscono strategie di valutazione e gestione per un singolo processo patologico. Anche se possono tentare di contestualizzare le loro raccomandazioni, le linee guida basate sulla malattia tendono a essere indipendenti, evidenziando le opzioni terapeutiche per la sola malattia di interesse. Pertanto, potrebbe non essere né olistico né pragmatico implementare tutte le raccomandazioni di Classe 1 in tutti i pazienti per ciascuna malattia di cui soffrono.

È importante fare diverse considerazioni quando si tratta un paziente con più patologie croniche:

- 1) Bisogna riconoscere che i pazienti con ASCVD possono assumere molti farmaci.
- 2) La semplice aggiunta successiva di terapie raccomandate come Classe 1 per condizioni diverse dall'ASCVD porta alla polifarmacia, che aumenta il rischio di eventi avversi e che comporta un maggiore carico terapeutico, impatto finanziaria e confusione terapeutica, soprattutto negli adulti più anziani.
- 3) I fattori che aumentano il rischio CV possono anche aumentare la probabilità di esiti avversi con le terapie prescritte (ad esempio, l'età avanzata e l'ipertensione aumentano il rischio di tromboembolismo nella AF e il rischio di emorragie; le variazioni della funzione renale legate all'età possono richiedere modifiche delle dosi dei farmaci o la loro interruzione).
- 4) Sebbene i pazienti possano essere idonei a ricevere più terapie, non sono facilmente reperibili indicazioni sul modo migliore di metterle in sequenza e su quando considerare la possibilità di saltare, ridurre o interrompere un determinato farmaco.

Categorizzare i pazienti in base alle fasi della vita

L'ASCVD e la multimorbilità tendono ad aumentare in frequenza e gravità con l'avanzare dell'età. Pertanto, non solo l'ASCVD è tipicamente riscontrabile con la multimorbilità, ma è anche comunemente presente con disabilità e fragilità. Con il progredire delle malattie croniche, l'aspettativa di vita dei pazienti si riduce, la complessità e l'onere dei potenziali trattamenti aumentano e i valori e le priorità si evolvono. Di conseguenza, l'approccio al trattamento deve cambiare. Nei pazienti con ASCVD, la progressione dell'HF e della CKD spesso diventa il fattore dominante dei ricoveri, del declino funzionale e, infine, della morte. Alla fine della vita, la malattia progressiva - spesso accompagnata da un peggioramento della qualità di vita e da problematiche legate a problemi medici e sociali combinati - impone un'ulteriore transizione nel corso della vita verso la riduzione e il trattamento palliativo dei sintomi. I medici dovrebbero coinvolgere regolarmente il paziente nei processi decisionali condivisi per esplorare le preferenze, i valori e gli obiettivi di trattamento e per capire quando i pazienti sono pronti a interrompere le terapie mediche, rifiutare le procedure, rinunciare alla rianimazione cardiopolmonare ed evitare le scariche di defibrillazione.

Ordinare i trattamenti in ordine di valore decrescente per il paziente

Per i pazienti con un'aspettativa di vita quasi normale ed elevate funzionalità, la presenza di alcune condizioni croniche può permettere di seguire linee guida di pratica clinica e percorsi di cura diretti. Anche in questo caso, di solito è necessaria una prioritizzazione. Il coinvolgimento dei pazienti per definire le principali priorità di salute e le complicanze temute è importante per determinare l'approccio ottimale per la stadiazione delle terapie. Implicita in questa scelta è la necessità di dare priorità alle terapie che offrono il maggior beneficio netto (Figura 1). Ciò richiede un approccio olistico che incorpori le ca-

ratteristiche del paziente, quello che conta di più per lui (obiettivi, priorità, preferenze), il contesto terapeutico (ad esempio, cronico, acuto, post-intervento) e le opzioni terapeutiche. È importante che tale valutazione tenga conto anche della sicurezza dei farmaci.

Con la multimorbilità, una valutazione integrativa del beneficio netto tra le varie condizioni croniche offre un approccio più olistico alla definizione delle priorità di trattamento. Per ogni potenziale terapia si devono considerare gli ampi benefici, i potenziali danni/rischi e gli oneri, attraverso lo spettro delle comorbilità.

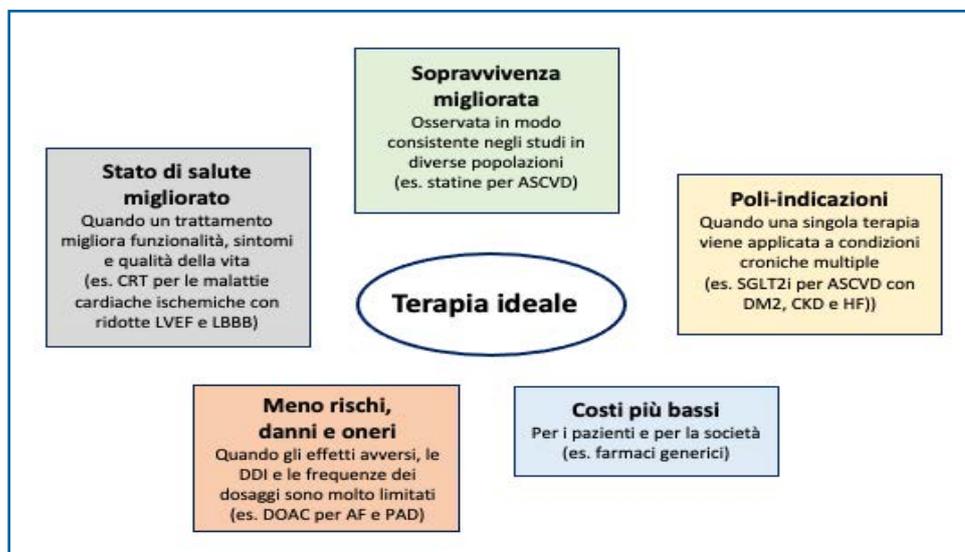
Altri fattori da considerare sono il costo, la tollerabilità, la necessità di titolazione e l'aderenza (ad esempio, dosaggio una volta al giorno o meno frequente, via di somministrazione orale o iniettabile).

AF: fibrillazione atriale. ASCVD: malattia cardiovascolare aterosclerotica. CKD: malattia renale cronica. CRT: terapia di risincronizzazione cardiaca. DOAC: anticoagulanti orali ad azione diretta. HF: insufficienza cardiaca. ICD: defibrillatore impiantabile. LBBB: blocco di branca sinistra. LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra. PAD: malattia vascolare periferica. DM2: diabete mellito di tipo 2.

Le diverse condizioni croniche possono essere classificate in base all'impatto sul rischio di ASCVD e sulle decisioni terapeutiche:

- 1) **Condizioni che incrementano il rischio CV:** condizioni (ad es. storia di infarti miocardici multipli, storia di coronaropatia e arteriopatia periferica, storia di ASCVD e ipercolesterolemia familiare, storia di ASCVD con diabete, CKD o FA) che aumentano il rischio di eventi CV avversi maggiori; di solito si ha una maggiore riduzione del rischio assoluto per le terapie che abbassano questo rischio.
- 2) **Condizioni che espandono il rischio:** condizioni (ad es. ricovero per HF) che comportano un rischio modificabile oltre agli eventi CV avversi maggiori.

Figura 1 Caratteristiche della terapia ideale.



- 3) Condizioni che modificano la sicurezza: condizioni (ad es. funzione renale compromessa, fragilità, malattia epatica avanzata) che possono interagire con le terapie e aumentare il rischio di complicanze.
- 4) Fattori che impattano su esiti competitivi: condizioni (ad es. necessità di terapie antitumorali associate a un aumento della pressione sanguigna o del rischio di trombosi, dipendenza da FANS per l'osteoartrite) che alterano l'aspettativa di vita o la necessità di terapie con potenziali effetti CV avversi.

Tuttavia, man mano che i pazienti progrediscono nel corso della vita, i rischi e le conseguenze di un trattamento ad alta intensità possono diventare sempre più importanti, tanto che gli approcci standard potrebbero non essere più ideali.

Modello di cura a Domini per i pazienti con ASCVD e multimorbilità

Gli autori ritengono che il quadro di riferimento a quattro Domini (cioè Clinico, Mente ed emozioni, Funzionamento fisico, Ambiente sociale e fisico) aiuti a veicolare una comprensione multidimensionale del paziente con ASCVD e multimorbilità per determinare meglio il valore delle diverse opzioni terapeutiche e guidare l'ottimizzazione dell'assistenza. È importante notare che ciascuno dei Domini incorpora componenti dei determinanti sociali della salute.

È impossibile completare tutte le componenti della valutazione in Domini in una normale visita ambulatoriale. A seconda dei casi, i medici possono scegliere di valutare una o più parti dei Domini a ogni visita, in base alla presentazione del paziente.

1. DOMINIO MEDICO/CLINICO

Stile di vita e comportamenti salutari

Uno stile di vita sano dal punto di vista cardiaco è una componente essenziale della gestione medica dell'ASCVD; infatti, lo stile di vita e i comportamenti personali in ottica di salute hanno un impatto sulla qualità della vita e sugli esiti paragonabile, se non superiore, a quello degli interventi medici. Ogni visita medica dovrebbe quindi includere una verifica dell'aderenza alle migliori pratiche in materia di dieta, esercizio fisico, peso corporeo, sonno ed esposizioni (ad es. al tabacco). Un'ulteriore verifica dovrebbe valutare l'autonomia funzionale e l'integrazione sociale rispetto all'isolamento.

Valutazione del rischio secondario di ASCVD

Questo Dominio comprende anche la valutazione del rischio secondario, e ha lo scopo di definire la probabilità di eventi CV nel tempo, consentendo di suddividere le popolazioni in base al rischio CV. Non sorprende che quasi tutti i modelli di rischio includano misure relative alla multimorbilità e all'età. Sebbene alcune condizioni, come il diabete, il fumo, la sindrome metabolica e la dislipidemia non trattata aumentino il rischio, esse hanno una scarsa capacità discriminante, al contrario della CKD, della malattia polivascolare e di una età >70 anni.

Altri fattori di rischio rilevanti per la prognosi o le interazioni tra i trattamenti sono l'ipertensione, la AF, l'insufficienza epatica, le condizioni infiammatorie, l'apnea notturna, l'artrite e il virus dell'immunodeficienza umana. I soggetti a rischio più elevato spesso beneficiano di terapie preventive aggressive, di un follow-up clinico più attento e di una maggiore allocazione delle risorse.

Multimorbilità

Il paziente medio con malattia CV presenta più condizioni croniche. Il chiaro riconoscimento e la caratterizzazione di queste condizioni sono una parte fondamentale della comprensione della sua salute complessiva e dei relativi trattamenti. Risultano fondamentali elenchi aggiornati di patologia collegati a dati specifici, da cui generare piani di trattamento integrati e incentrati sul paziente.

Riconciliazione terapeutica: tolleranza e aderenza

I benefici delle terapie basate sull'evidenza possono essere realizzati solo se i pazienti con ASCVD le tollerano e vi aderiscono. Diversi fattori influenzano negativamente l'aderenza ai trattamenti, tra cui la scarsa comprensione dei benefici di un farmaco, le reazioni avverse percepite o reali, i problemi motivazionali e i costi per il paziente. Affrontare questo problema per diversi farmaci è una priorità nella prevenzione secondaria e il paziente potrebbe essere invitato a rispondere a questa domanda: *"In una tipica settimana, quanto spesso salta una dose del suo farmaco?"*. La *Morisky Medication Adherence Scale* (scala a otto punti) è uno dei questionari più comunemente utilizzati per valutare l'aderenza ai farmaci. I punteggi complessivi di 8, da 6 a 8 e <6 aiutano a suddividere i pazienti in categorie di alta, media o bassa aderenza, rispettivamente.

Verifica dell'appropriatezza della polifarmacia

In quasi tutte le circostanze, la diagnosi di ASCVD e di multimorbilità determina la polifarmacia. Sebbene le opzioni terapeutiche basate sull'evidenza offrano di solito l'opportunità di migliorare gli esiti, esse comportano anche problemi di tolleranza, aderenza e costi. Le revisioni terapeutiche condotte coinvolgendo i pazienti dovrebbero considerare non solo il beneficio netto dei farmaci aggiuntivi, ma anche se alcuni di essi potrebbero essere deprestiti.

I principi coinvolti nella deprestitazione includono l'eliminazione delle ridondanze nel numero e nella frequenza dei farmaci, la preferenza per i farmaci generici rispetto a quelli di marca, l'uso di farmaci ad azione prolungata e meno frequentemente somministrati, l'uso di farmaci combinati e l'aggiustamento appropriato della dose.

2. DOMINIO MENTE ED EMOZIONI

Riconoscimento delle priorità e degli atteggiamenti del paziente nei confronti delle cure

La medicina moderna attribuisce sempre più importanza al punto di vista del paziente, comprese le priorità e gli

atteggiamenti personali in materia di salute. Questa enfasi riconosce il diritto intrinseco all'autonomia del paziente ed è alla base del processo decisionale condiviso. L'integrazione delle preoccupazioni e delle priorità del paziente nelle raccomandazioni mediche basate sull'evidenza rappresenta una componente essenziale nello sviluppo di un piano di cura efficace.

Valutazione dei fattori di stress emotivo

I fattori di stress emotivo possono avere un forte impatto sulla salute mentale, emotiva e fisica. Comprendere la portata delle reti di supporto sociale e il modo in cui questi eventi stressanti influenzano lo stile di vita, l'aderenza ai farmaci, le motivazioni per la salute e l'umore sono essenziali per evitare conseguenze negative sulla salute.

Valutazione della cognizione e delle capacità di autogestione

Con l'invecchiamento della popolazione è aumentata la prevalenza di demenza, che influisce sulle capacità di autogestione. La valutazione della funzione cognitiva può essere informale o formale, con esami integrati da discussioni con i familiari che accompagnano il paziente. Il Mini-Cog è un test standardizzato della durata di tre minuti che consente di rilevare il deterioramento cognitivo negli anziani.

Screening per depressione e ansia

La depressione, l'ansia e altri disturbi dell'umore sono altamente prevalenti, ma spesso non riconosciuti nei pazienti con ASCVD e multimorbilità. La loro presenza, soprattutto se meno grave, può non essere evidente durante i brevi incontri clinici. Tuttavia, in caso di preoccupazione, è necessario effettuare una valutazione più formale.

3. DOMINIO FUNZIONAMENTO FISICO

Livello di attività quotidiana

Una semplice valutazione delle attività quotidiane può fornire una forte indicazione del livello di funzionamento fisico generale del paziente.

Stato nutrizionale

Le evidenze suggeriscono che una dieta a basso contenuto di grassi, con alimenti integrali e a base di piante, può ridurre e persino prevenire la morbilità per ASCVD. Per questo motivo, le principali società professionali in ambito CV hanno pubblicato raccomandazioni in questo senso e i pazienti sono incoraggiati a seguirle.

Mobilità e rischio di caduta

Con l'avanzare dell'età, i pazienti corrono un rischio maggiore di cadute, a causa di un calo della forza e dell'equilibrio. Le cadute possono provocare lesioni gravi e potenzialmente letali, come frattura dell'anca o ematoma subdurale. Il rischio di caduta influisce anche sulla gestione dell'ASCVD in termini di terapia e di partecipazione alla riabilitazione cardiaca dopo le procedure

interventistiche. I medici dovrebbero chiedere di routine ai pazienti *"Com'è il suo equilibrio?"* e *"Quante volte è caduto dall'ultima visita?"*.

Forza e fragilità

La diminuzione della forza e la fragilità predicono una prognosi sfavorevole, con un progressivo declino funzionale e un aumento della mortalità. Queste condizioni possono essere valutate con test fisici o questionari.

4. DOMINIO AMBIENTE SOCIALE E FISICO

Alfabetizzazione sanitaria e livello di istruzione

L'alfabetizzazione sanitaria è definita come il grado di capacità degli individui di ottenere, elaborare e comprendere le informazioni e i servizi sanitari di base necessari per prendere decisioni appropriate in materia di salute. Identificare il livello di alfabetizzazione sanitaria di un paziente può aiutare a determinare gli approcci necessari per supportarlo nella comprensione dei concetti medici fondamentali per la sua assistenza. L'incomprensione è un fattore chiave della non aderenza del paziente allo stile di vita, alle terapie e ad altre strategie di gestione.

Famiglia e altri sistemi di supporto

La famiglia e gli altri sistemi di supporto (ad esempio, vicini di casa fidati, amici, organizzazioni religiose e sociali) possono svolgere un ruolo importante nell'ottimizzazione della cura del paziente. La comprensione dell'ambiente domestico del paziente include la conoscenza delle persone con cui vive o interagisce di frequente e del suo rapporto con queste persone.

Fattori socio-economici

La comprensione dello status socioeconomico del paziente è fondamentale e la conoscenza del suo stato occupazionale e del suo livello di reddito può essere particolarmente importante. Questo principio è valido soprattutto nei Paesi dove le spese sanitarie non sono coperte dallo Stato ma devono essere sostenute dal cittadino tramite pagamento diretto o tramite assicurazioni private.

Ambiente fisico

L'ambiente sociale è strettamente intrecciato con gli aspetti dell'ambiente fisico. Tra le preoccupazioni rilevanti vi è la sicurezza della casa, in quanto un'abitazione a più piani o fatiscente può rappresentare un grave rischio di caduta per i pazienti anziani compromessi. L'accesso a un'alimentazione adeguata è un altro aspetto dell'ambiente fisico che riguarda la salute.

Il medico potrebbe informarsi su chi acquista il cibo e prepara i pasti, il metodo e la sicurezza dei trasporti per gli acquisti e le visite mediche, le strutture accessibili e sicure per l'esercizio fisico e la capacità di accedere e utilizzare efficacemente la teleassistenza. Sulla base di ogni risposta, i *caregiver* possono aiutare a sviluppare un piano per migliorare l'accesso del paziente a un ambiente sociale e fisico sicuro.

Fasi per ottimizzare il trattamento in un paziente con ASCVD e multimorbilità

Il trattamento tempestivo della malattia acuta seguito dalla limitazione della sua progressione attraverso la prevenzione secondaria cronica rappresentano gli obiettivi principali per i pazienti con ASCVD.

Sebbene esista un'ampia gamma di opzioni terapeutiche efficaci, queste sono spesso sottoutilizzate da molti pazienti che potrebbero trarne beneficio (*underuse*) o utilizzate in altri soggetti ma con benefici meno certi a causa di maggiori danni/rischi o di un valore relativo insufficiente rispetto a trattamenti alternativi (*overuse*). In particolare, gli adulti più anziani possono dover affrontare ulteriori problematiche, tra cui una maggiore probabilità di interazioni farmaco-farmaco, polifarmacia, effetti avversi, compromissione renale ed epatica e costi elevati.

La semplificazione del regime terapeutico di un paziente rappresenta quindi una strategia chiave per mitigare questi potenziali danni/rischi. Accedendo ad una *checklist* contenente tutte le fasi per ottimizzare il trattamento, i membri del team di cura (ad esempio, medico, infermiere, assistente medico, farmacista, dietista, assistente sociale, psicologo) hanno a disposizione un mezzo semplificato per identificare le diverse questioni che dovrebbero essere prese in considerazione durante le visite del paziente e tra una visita e l'altra. È importante notare che le *checklist* sono state utilizzate in ambito sanitario per oltre un decennio come strumento efficace per implementare le migliori pratiche.

Un altro passo fondamentale per ottimizzare il regime terapeutico di un paziente consiste in una raccolta e valutazione comprensiva delle sue condizioni patologiche correnti: ASCVD (ad es. malattia coronarica, malattia cerebrovascolare e PAD) e fattori di rischio (ad es. ipertensione, iperlipidemia, ipercalcemia, uso di tabacco), problemi non CV (ad es. cancro, CKD, malattia epatica cronica, deterioramento cognitivo, rischio di caduta, problemi di deambulazione/instabilità, incontinenza, depressione, tra gli altri). Idealmente questo dovrebbe essere fatto utilizzando sistemi di EHR (*electronic health record*) per promuovere una buona comunicazione interprofessionale.

La riconciliazione terapeutica rappresenta un'altra componente essenziale dell'ottimizzazione del trattamento, soprattutto attraverso l'identificazione degli errori di prescrizione (omissioni, duplicazioni e dosaggi errati) e delle potenziali interazioni farmaco-farmaco.

I benefici di farmaci che riducono il rischio CV possono attuarsi solo se questi vengono assunti regolarmente. Esistono diverse misure per valutare l'aderenza ai farmaci; tuttavia, affidarsi ai soli dati di dispensazione nell'EHR può essere problematico. L'aderenza ad altri interventi non farmacologici (ad esempio, dieta o attività fisica) rimane altrettanto importante, evidenziando la necessità di integrare i dati di automonitoraggio mediante dispositivi sanitari mobili.

Poiché la maggior parte dei medici ha un tempo limitato

per affrontare la moltitudine di problemi che si presentano in ambito ambulatoriale, è importante stabilire le priorità per ogni incontro; la prioritizzazione dovrebbe idealmente basarsi sulle esigenze specifiche di un individuo e sui risultati di salute desiderati.

Il processo decisionale condiviso rappresenta una base critica di tutti gli incontri con i pazienti e, quando possibile, dovrebbe essere incorporato nelle decisioni terapeutiche. Più che l'educazione del paziente, si tratta di una discussione interattiva tra pazienti e medici che porta a un piano di trattamento basato sul consenso. Le componenti chiave includono:

- identificare ciò che è più importante per il paziente (obiettivi, priorità e preferenze per i risultati di salute e il trattamento);
- stimare le funzionalità di base, la qualità di vita e la prognosi del paziente;
- condividere i pensieri iniziali su un percorso d'azione raccomandato;
- sollecitare il *feedback* del paziente e rispondere alle sue domande;
- apportare eventuali correzioni di rotta per arrivare a un piano di trattamento concordato.

Anche se in alcuni casi questa discussione può avvenire nel corso di una sola visita, non è raro che si estenda a più incontri nel corso del tempo.

Ci sono terapie basate sull'evidenza che sono state omesse in base alle attuali linee guida? Il paziente ha raggiunto la dose target di un farmaco raccomandato? È possibile combinare le terapie per ridurre il carico farmacologico? Ci sono effetti indesiderati che richiedono una modifica della terapia? Ci sono farmaci o terapie che potrebbero essere sospesi? Sebbene non siano esaustive, queste domande servono a ricordare che un determinato piano di trattamento richiede una rivalutazione periodica e deve rispondere ai cambiamenti della salute, delle priorità e degli obiettivi generali di cura del paziente.

Conclusioni

I pazienti affetti da ASCVD spesso presentano più condizioni croniche. Le linee guida di pratica clinica si occupano solitamente di una singola patologia e non forniscono indicazioni sufficienti per i pazienti con multimorbilità.

Il presente ECDP ha esaminato in modo completo e integrato il trattamento dei pazienti con ASCVD e multimorbilità in base alla fase di vita del paziente, ponendo l'accento su un quadro di riferimento basato sul valore che incoraggia a dare priorità alla terapia personalizzata. Questo approccio fornisce ai medici e ai membri del team di cura una comprensione multidimensionale del paziente al fine di ottimizzare le sue cure. È importante che gli obiettivi, le priorità e le preferenze del paziente siano inclusi nelle decisioni terapeutiche e che siano previsti strumenti per facilitarne l'attuazione.



PROGETTO MULTIREGIONALE FARO: SORVEGLIANZA VACCINALE E ANALISI DELLE SEGNALAZIONI PERVENUTE IN LOMBARDIA DA GENNAIO 2021 A DICEMBRE 2021

Multiregional FARO project: vaccine surveillance and analysis of reports received in Lombardy from January 2021 to December 2021

Rosaria Manfredi, Silvia Pagani, Giuditta Violetta Vighi, Giuseppe Danilo Vighi

Keywords

COVID vaccines
AEFI
multiregional project
data analysis

Abstract

Background Mass vaccination against SARS-CoV-2 emphasized the need to collect and analyze the massive amount of vaccination data. In Italy, the Italian Medicine Agency (AIFA) financed projects to promote active pharmacovigilance on the territory, like the multiregional project of pharmacovigilance "FARO" that involves four Italian regions: Lombardy, Piedmont, Emilia-Romagna, and Tuscany.

Aim The purpose of this study was to review spontaneous adverse drug reactions (ADRs), and analyze them in order to evaluate the trend of reports in Lombardy after vaccine administration, from January 2021 to December 2021. The second part of the study is focused on the analysis of the adverse event of special interest that involved myocarditis and pericarditis, that European Medication Agency (EMA) and the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) have placed on the priority list of adverse events of special interest to be monitored in both pre- and post-marketing of COVID-19 vaccines.

Methods The population under study from the FARO project enclosed all patients (including children, elderly, pregnant/breastfeeding women) who were hospitalized and who developed an ADR, both because of therapies started at home and during hospitalization. Spontaneous ADRs were collected in FARO platform, and they stratified by region. The reports referring to the Lombardy region were further subdivided, using an Excel spreadsheet, according to the gender of the person involved in the ADR, the age and severity of the report received. Then data from Adverse Event Following Immunization (AEFI) reports, collected by the FARO project portal, have been analyzed and compared with national data.

Results This study shows a higher prevalence of suspected adverse reactions for female sex, and it demonstrates that the most involved age group in ADR reports is 18-65 years. Moreover, the vaccine that recorded the highest number of reports in the entire year of 2021 was Comirnaty.

Conclusions This activity allowed to define a regional vaccination trend that was compared to the national trend, showing that results are in line with Italian framework during massive vaccination in 2021. This study confirms the importance of constant pharmacovigilance monitoring of all the events, including very rare events, in Italy and Europe.

Introduzione

I vaccini rappresentano una delle principali risorse in termini di salute pubblica ed individuale, per il loro rilevante impatto non solo sulla prevenzione di numerose malattie infettive, ma anche sullo stato di salute generale della popolazione [1]. Nel corso del tempo, infatti, questi medicinali hanno contribuito alla notevole riduzione della morbosità e della mortalità, soprattutto in età infantile, ed alla riduzione della diffusione (fino all'eradicazione, come nel caso del vaiolo) di malattie infettive trasmissibili potenzialmente letali o invalidanti, con conseguente marcata riduzione dei costi umani, economici e sociali. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i vaccini possono essere considerati un *“gruppo eterogeneo di prodotti medicinali biologici destinati alla profilassi delle malattie infettive trasmissibili e non, contenenti antigeni selezionati in grado di indurre una risposta immunitaria specifica verso agenti patogeni o sostanze da essi prodotti, che risultano rilevanti nella patogenesi della malattia”*.

Il concetto di eterogeneità è riferito alla diversa composizione dei vaccini, sia per i costituenti in grado di provocare la risposta immunitaria, sia in base agli adiuvanti della risposta stessa e agli eccipienti e conservanti necessari alla stabilità del vaccino. In base alla loro composizione, i vaccini si distinguono in [2]:

1. Vaccini inattivati
2. Vaccini vivi-attenuati
3. Vaccini messaggeri a RNA (mRNA)
4. Vaccini a subunità, ricombinanti, polisaccaridi e coniugati
5. Vaccini tossoidi
6. Vaccini a vettore virale

La vaccinovigilanza è l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (*Adverse Event Following Immunization*, AEFI). In termini più ampi, la farmacovigilanza e la vaccinovigilanza rappresentano un insieme complesso di attività finalizzate a valutare, in maniera continuativa, tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti medicinali e ad accertare che il rapporto beneficio/rischio (B/R) si mantenga favorevole nel corso del tempo [1]. La vaccinovigilanza rappresenta, pertanto, uno strumento utile per monitorare l'uso sicuro dei vaccini in quanto permette, anche dopo l'approvazione e l'immissione in commercio del prodotto medicinale, di controllarne costantemente l'efficacia e la tollerabilità.

Per AEFI si intende qualsiasi evento medico spiacevole conseguente all'immunizzazione, dove non necessariamente il termine “immunizzazione”, utilizzato in queste definizioni, significa l'uso di un vaccino ai fini dell'immunizzazione degli individui. L'uso comprende tutti i processi che si verificano dopo che un prodotto vaccinale ha lasciato il sito di produzione/imballaggio, manipolazione, prescrizione e somministrazione dello stesso.

Un AEFI può essere classificato come:

1. Dipendente dal vaccino, provocato o precipitato dal vaccino a causa di una o più delle sue proprietà intrinseche.
2. Correlato ad un difetto di qualità del vaccino, causato o precipitato dal vaccino, dovuto ad un difetto di produzione o del dispositivo fornito dal produttore per la somministrazione (es. contaminazione).
3. Correlato ad un errore di somministrazione, dovuto all'uso inappropriato di un vaccino, sia in termini di prescrizione che di somministrazione e perciò, per sua natura, prevenibile (es. conservazione errata, controindicazioni non osservate, errori nella ricostituzione).
4. Correlato all'ansia, una reazione riconducibile ad ansia per la vaccinazione.
5. Reazione coincidente, dovuta a una causa diversa dal vaccino, errore di somministrazione o ansia, ma che avviene in un tempo vicino alla vaccinazione (es. insorgenza di una patologia età-correlata).

La segnalazione spontanea di un AEFI è il primo passo per assicurare che i prodotti vaccinali siano sicuri e possano essere somministrati in tranquillità. Le SAR (*Severe Adverse Reaction*) ovvero le reazioni gravi successive all'immunizzazione sono estremamente rare, per questo molti Paesi hanno unito le forze per inserire i propri dati sugli AEFI in un database comune globale. Il database è gestito dal programma per

il monitoraggio internazionale dei farmaci (*Programme for International Drug Monitoring*) dell'OMS.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e gli Stati membri hanno programmato scrupolosamente le attività di monitoraggio dei vaccini anti-COVID-19, dal momento che si prevedeva una somministrazione a un'ampia fascia di popolazione e in un breve arco temporale. Da qui è derivata la necessità di un monitoraggio proattivo e di una comunicazione efficace a medici e pazienti, in modo da poter informare tempestivamente sugli eventuali rischi e sulle relative precauzioni da adottare per gestirli e minimizzarli. La presenza di progetti di farmacovigilanza attiva, all'interno del sistema sanitario regionale, ha contribuito al mantenimento di una rete ospedaliera strutturata e collaborativa. Uno di tali progetti è il progetto FARO "*Farmacovigilanza in Ospedale: rete ospedaliera di monitoraggio e prevenzione delle reazioni avverse per la promozione dell'uso sicuro dei farmaci*" che coinvolge le regioni Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna e Toscana.

Gli obiettivi primari del progetto FARO sono:

1. L'analisi dell'epidemiologia delle ADR che per percorsi diversi vengono a contatto con l'ospedale attraverso un progetto di farmacovigilanza proattiva con approfondimento per le reazioni avverse prevenibili.
2. Il miglioramento della qualità della segnalazione, consentendo, grazie ai monitor ed alla collaborazione multidisciplinare dei diversi specialisti coinvolti, di ottenere tutte le informazioni disponibili e necessarie per una completa valutazione di 'causality assesment' e per la valutazione di analisi dei segnali.
3. Il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'utilizzo delle terapie innovative e all'approfondimento degli aspetti inerenti alla gestione delle misure del rischio per i farmaci innovativi.
4. Il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'inappropriatezza prescrittiva e alla mancata aderenza della terapia.

L'obiettivo secondario è lo sviluppo di strategie di farmacovigilanza proattiva partendo dalle informazioni recuperate attraverso la raccolta delle reazioni avverse prevenibili, così da poter prevenire, in buona misura, tali reazioni.

La popolazione in studio dal progetto FARO comprende tutti i pazienti (inclusi bambini, anziani, donne in gravidanza/allattamento) che entrano in contatto con un percorso ospedaliero e che manifestano ADR, sia a causa di terapie iniziate a domicilio che durante il ricovero.

L'obiettivo principale di questa analisi è stato quello di elaborare i casi, analizzarli e valutare la somministrazione dei vaccini in Lombardia al fine di avere un'ampia visione della sorveglianza vaccinale lombarda. Il *network* FARO collabora con un team di qualità al fine di garantire l'accuratezza di tutte le informazioni presentate nei casi. Questa attività ha permesso di definire un trend regionale che è stato messo a confronto con il trend di vaccinazione nazionale.

Metodi

Progetto FARO

Le schede pervenute all'applicativo FARO da gennaio 2021 a dicembre 2021 sono state analizzate, estratte e filtrate per le vaccinazioni effettuate nella sola regione Lombardia. I vaccini per i quali sono pervenute le segnalazioni sono:

- **Comirnaty (Pfizer/BioNTech)**, vaccino a mRNA autorizzato il 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020;
- **Spikevax (Moderna)**, vaccino a mRNA autorizzato il 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021;
- **Vaxzevria (AstraZeneca)**, vaccino a vettore virale ricombinante autorizzato il 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021;
- **COVID-19 Vaccino Janssen (Janssen Cilag)**, vaccino a vettore virale autorizzato il 12/03/2021 e utilizzato dal 22/04/2021.

Le segnalazioni di AEFI pervenute hanno un proprio peso in relazione alla gravità del danno provocato [3]. Una reazione è definita grave quando:

1. è fatale,
2. ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione,

3. ha provocato invalidità grave o permanente,
4. ha messo in pericolo la vita del paziente,
5. ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita in seguito all'esposizione durante la gravidanza,
6. ha portato a una condizione clinicamente rilevante.

Le segnalazioni spontanee di AEFI effettuate da medici, operatori sanitari o pazienti sono state inviate online sulla piattaforma informatica Vigifarmaco. In alternativa, il segnalatore poteva compilare un modulo cartaceo e inviarlo via posta (o fax) al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza. Il monitor FARO ha validato ed inviato le schede di segnalazione pervenute in RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza) attraverso Vigifarmaco. Una volta che tali segnalazioni sono state elaborate dalla RNF ed è stato attribuito un codice ministeriale, è stato possibile trasferirle nell'applicativo del progetto FARO utilizzando il file xml appositamente creato da Vigifarmaco e presente in RNF. L'RNF garantiva la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee ed era coinvolta in un *network* che comprende l'AIFA, le regioni, le province autonome di Trento e Bolzano, le unità sanitarie locali, gli ospedali, gli istituti di ricerca e cura a carattere scientifico e le industrie farmaceutiche. Questa collaborazione ha comportato una condivisione di dati preziosi per valutare AEFI molto rari che non potrebbero essere studiati usando solo i dati derivanti da un'area geografica limitata o usando un campione ristretto [1].

È stato possibile anche inserire una nuova ADR direttamente sull'applicativo FARO compilando le apposite sezioni (**Figura 1**):

- Dati anagrafici
- Reazione avversa
- Malattie precedenti
- Esami di laboratorio
- Pregresse reazioni
- Farmaci concomitanti
- Altre sostanze
- Dati follow-up
- Dati segnalatore
- Indice di Schumock

Figura 1 Schermata di input sull'applicativo FARO.

Nella sezione dedicata alla “reazione avversa” è stato possibile ricercare tutti i termini MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), relativi alla vaccinazione, scrivendo “%vaccin” (**Figura 2**). Il simbolo “%” ha permesso di fare una ricerca generale del miglior termine di interesse.

Una volta inserite tutte le informazioni nella sezione sospetta “SM/PA” (Specialità Medicinale/Principio Attivo) sono state indicate le specifiche del vaccino (**Figura 3**). Il medicinale doveva essere incluso e, qualora non fosse stato presente nell'elenco dei medicinali, doveva essere aggiunto tramite il pulsante di aiuto. Per segnalare le

FARO Aiuto Immagini Gresif Esci Buongiorno

Dati anagrafici **Reazione avversa** Malattie precedenti Esami laboratorio Pregresse reazioni SM/PA sospetti* SM/PA concomitanti Altre sostanze Dati followup Dati segnalatore Indice Schumock

prontosoccorso

Data di accesso al PS codice triage

Pregresso accesso a PS per la reazione in corso

Motivo di accesso al PS (meddra)

Cerca il termine meddra

%vaccin

- Allergia a vaccino <- Allergia a vaccino <- Disturbi del sistema immunitario
- Allergia al latte vaccino <- Allergia al latte <- Disturbi del sistema immunitario
- Ascesso in sede di vaccinazione <- Ascesso in sede di vaccinazione <- Infezioni ed infestazioni
- Ascesso sterile in sede di vaccinazione <- Ascesso sterile in sede di vaccinazione <- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Reazione avversa

Figura 2 Sezione reazioni avverse sull'applicativo FARO.

Inserisci SM/PA sospetti

Specialità medicinale * Principio attivo ○

Specialità medicinale *

Numero dose/richiamo Ora somministrazione Uso

Letto (solo biologici) Data Scadenza

Luogo Vaccinazione Altro Luogo (solo per biologici)

Azioni intraprese

Farmaco biosimilare

La reazione è migliorata dopo la sospensione del farmaco?

Attribuzione d'ufficio

La somministrazione è stata ripresa?

Ricomparsa dei sintomi dopo la risomministrazione?

Indicare se la reazione osservata deriva da

Dosaggio Unità di misura Per

Frequenza di somministrazione Via di somministrazione

Data inizio terapia Data fine terapia

Periodo

Indicazione terapeutica

Chiedi Aggiungi

Luogo Vaccinazione

Altro Luogo (solo per biologici)

- A.S.L.
- STUDIO PRIVATO
- SCUOLA
- Altro
- A.O.
- I.R.C.C.S.

Indicare se la reazione osservata deriva da

- Farmaci sospetti interagenti**
- Abuso/Usò Improprio
- Off Label
- Esposizione professionale
- Overdose
- Errore terapeutico

Figura 3 Sezione dedicate ai vaccini sull'applicativo FARO.

reazioni avverse ai vaccini, è stato necessario indicare anche il momento della somministrazione e il numero di dose (I, II o booster) (**Figura 3**). Inoltre, per i vaccini e i farmaci biologici occorre specificare il lotto e la data di scadenza. Quando i dati non erano disponibili, ciò doveva essere indicato nel campo nota della segnalazione. Era fondamentale inserire l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto: da tale indicazione era possibile individuare spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che poteva effettivamente essere un aspetto della patologia trattata. Le indicazioni dovevano essere riportate con precisione, tenendo conto della classificazione internazionale delle malattie (ICD-9). Le reazioni sono state raccolte nella piattaforma FARO e stratificate per regione. Le segnalazioni riferite alla regione Lombardia sono state ulteriormente suddivise, utilizzando un foglio di calcolo Excel, in base al sesso della persona coinvolta nell'ADR, all'età e alla gravità della segnalazione ricevuta.

Risultati

Nel periodo che va da gennaio 2021 a dicembre 2021 sono state analizzate nel complesso 1507 segnalazioni riferite alla regione Lombardia.

Il vaccino Comirnaty ha registrato il più alto numero di segnalazioni (N=1026) rispetto al vaccino Janssen che ha registrato un numero più basso di segnalazioni (N=28) (**Figura 4**).

Sulla base dei dati raccolti sull'applicativo FARO e sulla base di una precedente definizione di gravità, si può dedurre che il 32% delle segnalazioni di reazioni avverse è grave (**Figura 5**).

La distribuzione in base al sesso di sospetta reazione avversa mostra una maggiore prevalenza del sesso femminile (70,45%, **Figura 6**).

Le segnalazioni analizzate sono state stratificate in base al *range* d'età e al sesso. La fascia d'età maggiormente coinvolta nelle segnalazioni di ADR è quella tra i 18-65 anni con un totale di 1195 (comprese 2 segnalazioni di cui non si è precisato il sesso) pervenute per la regione Lombardia, seguita dalla fascia d'età >65 anni con 253 segnalazioni (comprese 2 segnalazioni di cui non si è precisato il sesso) (**Figura 7**).

Le reazioni ricevute sulla piattaforma FARO sono state raggruppate per SOC (*Systemic Organ Class*) in base alla classificazione MedDRA. Gli AEFI più frequenti riguardano le patologie sistemiche e le condizioni relative alla sede di somministrazione con 1033 segnalazioni complessive, di cui solo 27,3% è considerato grave (**Tabella 1**). Meno frequenti, ma di maggiore gravità sono le patologie che coinvolgono il sistema nervoso

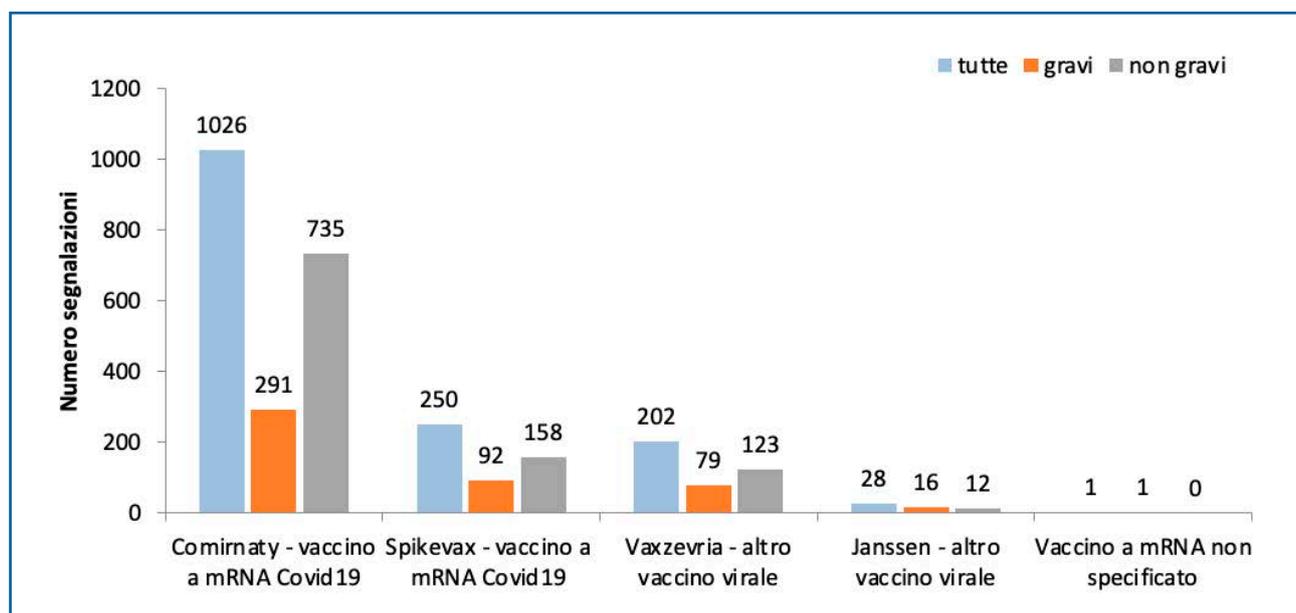


Figura 4 Numerosità delle segnalazioni raccolte dalla piattaforma FARO da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

(N=654; 40,7%). Ancor meno frequenti, ma tra le quali troviamo reazioni avverse gravi (31,41%) sono le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Successivamente si sono classificate le patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo.

Figura 5 Segnalazioni di AEFI suddivise in base alla gravità, da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

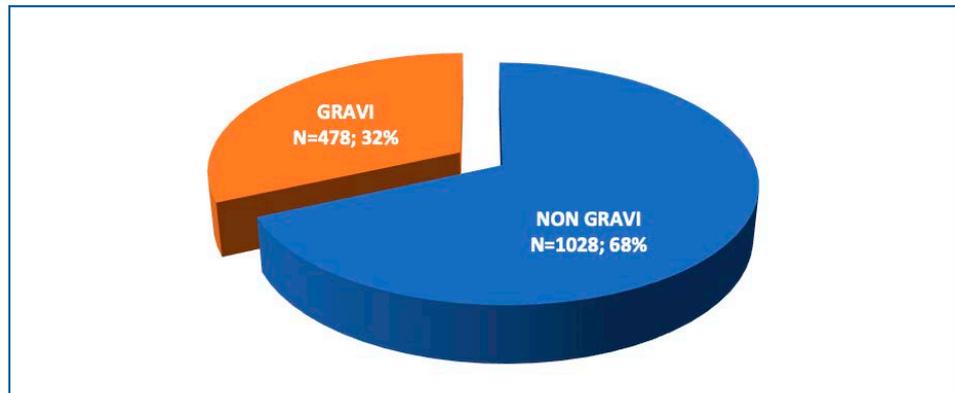


Figura 6 Segnalazioni raccolte dalla piattaforma FARO distribuite in base al sesso nel periodo da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

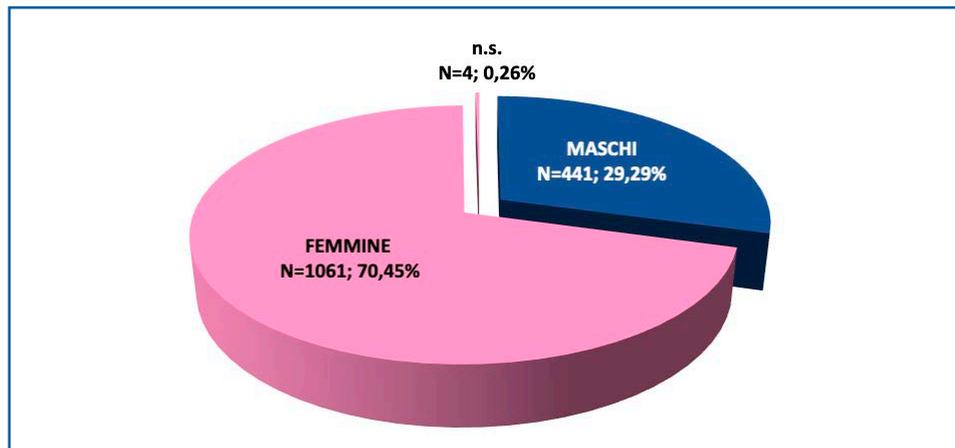


Figura 7 Numerosità delle segnalazioni ADR raccolte dalla piattaforma FARO distribuite per fascia d'età e sesso da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

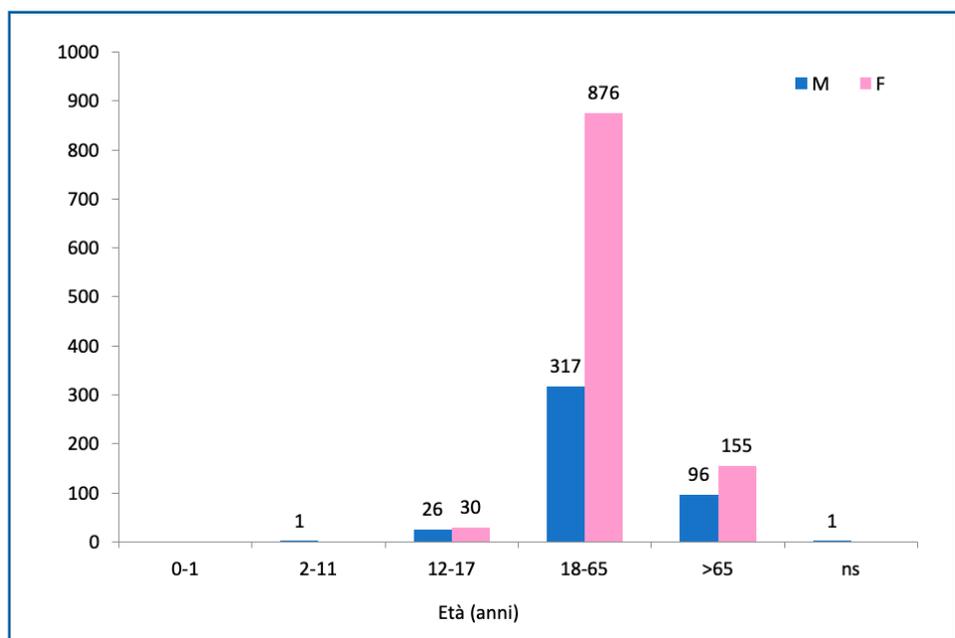


Tabella 1 Distribuzione degli eventi avversi raccolti dalla piattaforma FARO dopo vaccinazione in base alla classe sistemico-organica (SOC) e alla gravità, da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

SOC	TUTTI	% GRAVI*	% NON GRAVI*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1.033	27,30	72,70
Patologie del sistema nervoso	654	40,67	59,33
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	398	31,41	68,59
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	379	22,69	77,31
Patologie gastrointestinali	365	37,53	62,47
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	189	54,50	45,50
Patologie vascolari	149	49,66	50,34
Patologie del sistema emolinfopoietico	113	26,55	73,45
Patologie cardiache	84	58,33	41,67
Procedure mediche e chirurgiche	60	23,33	76,67
Patologie dell'orecchio e del labirinto	58	41,38	58,62
Patologie dell'occhio	54	38,89	61,11
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	50	42,00	58,00
Disturbi psichiatrici	40	47,50	52,50
Infezioni ed infestazioni	35	34,29	65,71
Disturbi del sistema immunitario	27	77,78	22,22
Esami diagnostici	27	59,26	40,74
Patologie renali e urinarie	18	72,22	27,78
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	13	0,00	100,00
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	10	60,00	40,00
Patologie endocrine	3	0,00	100,00
Circostanze sociali	3	100,00	0,00
Patologie congenite, familiari e genetiche	1	100,00	0,00
Totale**	3.763		

(*) = Sul totale del termine corrispondente.

(**) = Ogni segnalazione può contenere uno o più PT appartenenti alla stessa SOC.

Gli eventi avversi, espressi come PT (*Preferred Term*) più frequentemente segnalati per i vaccini Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria e Janssen sono stati piressia, cefalea e astenia. I PT sono stati classificati in questo ordine indipendentemente dalla fascia d'età, dal sesso e dal nesso di causalità (**Tabella 2**).

Tabella 2 Primi 24 PT (*Preferred Term*) maggiormente segnalati nella piattaforma FARO da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

PT	TUTTI	% GRAVI*	% NON GRAVI*
Piressia	305	23,28	76,72
Cefalea	238	28,99	71,01
Astenia	163	28,83	71,17
Parestesia	130	40,77	59,23
Dolore toracico	108	58,33	41,67
Mialgia	102	13,73	86,27
Nausea	98	25,51	74,49
Orticaria	92	41,30	58,70
Linfadenopatia	84	10,71	89,29
Artralgia	83	18,07	81,93
Dolore agli arti	81	23,46	76,54
Prurito	65	26,15	73,85
Brividi	63	12,70	87,30

>>> Segue

>>> *Continua*

PT	TUTTI	% GRAVI*	% NON GRAVI*
Eritema	63	26,98	73,02
Malessere	63	33,33	66,67
Immunizzazione	59	22,03	77,97
Vomito	57	50,88	49,12
Dispnea	56	51,79	48,21
Dolore in sede di iniezione	56	8,93	91,07
Vertigine	45	40,00	60,00
Eruzione cutanea	41	26,83	73,17
Diarrea	37	27,03	72,97
Dolore addominale superiore	35	54,29	45,71
Affaticamento	35	11,43	88,57

(*) = Sul totale del termine corrispondente

Data l'attenzione delle Agenzie Regolatorie sugli eventi quali miocarditi e pericarditi, in **Tabella 3** vengono riportate le numerosità per questi eventi avversi gravi raccolte dalla piattaforma FARO.

Tabella 3 Numerosità delle segnalazioni di pericardite, miopericardite, versamento pericardico e pericardite virale raccolte dalla piattaforma FARO da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

PT	TUTTI	% GRAVI*	% NON GRAVI*
Pericardite	7	85,71	14,29
Miopericardite	7	100,00	0,00
Versamento pericardico	1	100,00	
Pericardite virale	1	100,00	

(*) = Sul totale del termine corrispondente

Discussione

Dopo la progettazione di un farmaco, di cui si è chiarito il meccanismo d'azione attraverso studi preclinici, si procede verso la sperimentazione clinica con l'obiettivo di valutarne la sicurezza e l'efficacia del farmaco. L'ultima fase di sperimentazione, la fase 3, valuta il farmaco in un campione composto da centinaia a migliaia di partecipanti, ma trattandosi comunque di un numero limitato di soggetti, è necessario vigilare sul farmaco anche a seguito della sua commercializzazione. È quindi fondamentale che la sicurezza del farmaco stesso sia monitorata dopo la sua commercializzazione, quando lo si somministra a una popolazione più ampia e in un contesto di pratica clinica reale. La farmacovigilanza e i progetti attivi in ospedale, come il progetto multiregionale FARO, hanno l'obiettivo di monitorare prevalentemente le ADR prevenibili.

Nel 2021, all'inizio della prima vaccinazione con vaccini contro la SARS-CoV-2, era necessario attuare un'ulteriore sorveglianza sulla loro sicurezza. Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'andamento delle segnalazioni in Lombardia per l'intero anno 2021. Le segnalazioni trasferite alla RNF sono state inviate dai monitor FARO all'applicazione informatica del progetto e sono state elaborate prendendo in considerazione le ADR complessive pervenute su Vigifarmaco senza stratificarle per numero di dosi.

Il presente studio mostra la frequenza delle segnalazioni per reazione avverse, stratificate per sesso, dopo la prima e la seconda dose della vaccinazione in Lombardia. Le donne tendono ad essere più sensibili alle reazioni vaccinali e sono più inclini a segnalare le ADR dopo l'immunizzazione da SARS-CoV-2. Questi dati sono in linea con il contesto nazionale, infatti il "Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19" [4] ha registrato che il 70% delle segnalazioni riguardava le donne, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata.

Ulteriori valutazioni da parte di AIFA hanno indicato una possibile associazione tra la

somministrazione di vaccini a mRNA Comirnaty e Spikevax e casi molto rari di miocardite e pericardite con frequenza sconosciuta, soprattutto entro 14 giorni dalla vaccinazione, nei giovani adulti maschi e più spesso dopo la seconda dose. Queste nuove informazioni sono state incluse nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel foglio illustrativo di entrambi i vaccini. Informazioni su tali eventi sono state fornite ai pazienti e agli operatori sanitari mediante una Nota informativa importante [5]. L'EMA e il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) hanno inserito la miocardite e la pericardite nell'elenco prioritario degli eventi avversi di particolare interesse da monitorare sia nella fase pre- che post-commercializzazione dei vaccini anti-COVID-19.

Le differenze di sesso nelle reazioni avverse tra uomini e donne dopo l'immunizzazione sono multifattoriali. Recenti ricerche hanno dimostrato che le differenze biologiche tra i sessi, di solito, possono essere attribuite a fattori immunologici, ormonali o genetici o a una combinazione dei tre. Le femmine adulte tendono ad avere risposte infiammatorie ai vaccini più forti rispetto ai maschi e queste differenze possono influenzare sia l'efficacia dei vaccini sia gli eventi avversi successivi alla vaccinazione [6].

Il costante lavoro di farmacovigilanza ha permesso di monitorare gli AEFI di particolare interesse, come miocardite e pericardite. Tali eventi hanno richiesto studi analitici approfonditi da parte degli organismi competenti quali EMA e PRAC. L'analisi delle reazioni effettuate sull'applicativo FARO ha raccolto entrambi i casi di pericardite (7 segnalazioni, di cui l'85,71% gravi) e di miopericardite (7 segnalazioni gravi) (**Tabella 4**). I dati e le segnalazioni prodotti in questo studio sono simili a quelli trovati nel contesto nazionale ed europeo. Tuttavia, l'attenzione su una sola regione come la Lombardia non può essere rappresentativa di tutta la nazione, per questo è auspicabile condurre ulteriori indagini sulle altre regioni italiane.

Conclusioni

Lo studio ha messo in luce l'utilità dei progetti di farmacovigilanza attiva sul territorio come strumento efficace di sorveglianza nazionale sull'uso sicuro dei farmaci. La tendenza evidenziata, sulla base dell'analisi condotta per la regione Lombardia nell'anno 2021, si è confermata in linea con il contesto nazionale.

Referenze

- [1] La Vaccinazione in Italia: ruolo e obiettivi. AIFA, 2017.
- [2] Immunization Information for You and Your Loved Ones. HHS, 2021.
- [3] Procedura operativa AIFA per i responsabili locali di farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza revisione. AIFA, 2021.
- [4] Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19. AIFA, 2022.
- [5] Nota informativa importante concordata con l'Agenzia Europea Dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana Del Farmaco. AIFA, 2021.
- [6] Sex Differences in Adverse Reactions to an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine Among Medical Staff in China. 2021.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

IMMUNOTERAPIA SOTTOCUTANEA: UTILIZZO DEI DATABASE DI FARMACOVIGILANZA COME STRUMENTO PER DIMOSTRARE LA SICUREZZA DEL PRODOTTO NELLA VITA REALE

Subcutaneous immunotherapy: the use of pharmacovigilance databases as a tool for demonstrating the product's safety in real life

Arianna Pisani, Franco Frati, Francesca Silvestri, Laura Marastoni

Progetto di stage svolto presso Lofarma SpA, Milano

Keywords

Subcutaneous
immunotherapy
Allergoid
Pharmacovigilance
Anaphylaxis
Real practice

Abstract

Background Allergen immunotherapy (AIT) is aimed at inducing tolerance to administered allergens, which persists also after discontinuation. Great concern has been aroused over the use of subcutaneous immunotherapy (SCIT) with whole extracts due to frequently reported events of anaphylactic reactions.

Methods In this pharmacovigilance study we assessed the safety of SCIT with Lais-in monomeric allergoids, using a safety database containing adverse reactions documented in real-practice post-marketing reports, for the period 2010-2020.

Results The results showed that from 2010 to 2020 more than 171,916 doses of Lais-in were administered, with only five adverse drug reactions reported. Non-serious effects were reported.

Conclusion Our results suggest that the carbomylated monomeric allergoid formulation is safe for patients receiving this therapy.

Introduzione

Immunoterapia specifica: da sublinguale a sottocutanea

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) è l'unico trattamento in grado di migliorare le condizioni del paziente nelle malattie allergiche IgE-mediate e può dare benefici clinici a lungo termine che possono persistere per anni dopo l'interruzione del trattamento [1]. Infatti, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) lo riconosce come l'unico trattamento in grado di "alleviare efficacemente le allergie e cambiare la qualità di vita del paziente". Scoperta nel 1911, adottando un approccio empirico, si è subito rivelata efficace attraverso iniezioni sottocutanee di un estratto di polline graminaceo in pazienti affetti da raffreddore da fieno [2].

Questa scoperta è stata sicuramente l'antesignana dell'attuale AIT. Infatti, nel 1964

fu pubblicato il primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sull'immunoterapia sottocutanea (SCIT) e poi, nel 1968, solo pochi studi dimostrarono che la SCIT aveva un grande potenziale nel modificare il decorso clinico dell'apparato respiratorio allergia [3, 4]. La SCIT è stata protagonista indiscussa anche nel campo dell'allergologia per oltre 70 anni ma, a causa della sua limitata praticità e del rischio di effetti sistemici, è stata progressivamente abbandonata e, negli anni '90, l'attenzione si è concentrata completamente sulla forma farmaceutica sublinguale [5]. Nell'immunoterapia sottocutanea, gli allergeni vengono iniettati dal medico a dosi crescenti fino alla dose massima, una volta alla settimana nella fase di induzione di 6-8 settimane. Successivamente, la terapia viene mantenuta una volta al mese per almeno tre anni. Nell'immunoterapia sublinguale, l'allergene viene lasciato per alcuni minuti sotto la lingua; una buona opzione terapeutica per i pazienti a cui non possono essere somministrate iniezioni dall'allergologo. Il vaccino va comunque assunto regolarmente ogni giorno all'inizio del trattamento e poi 3 volte a settimana per almeno 3 anni. Cresce ora la consapevolezza che la forma sottocutanea non può essere abbandonata del tutto in quanto è la forma che garantisce la migliore *compliance* del paziente in quanto somministrata direttamente dal medico.

Il progressivo abbandono dell'immunoterapia sottocutanea iniziò nel 1988, quando si registrarono venti casi di gravi effetti indesiderati. È stato però ora chiarito il ruolo svolto dal medico nell'immunoterapia sottocutanea e, soprattutto, la sua presenza e somministrazione della terapia. Infatti, l'immunoterapia sottocutanea specifica richiede che le iniezioni siano praticate da personale addestrato in ambienti ben attrezzati che permettano di gestire eventuali reazioni avverse sistemiche o reazioni anafilattiche. Gli eventi avversi sono rari se vengono prese le relative precauzioni durante la somministrazione dell'AIT. Condizioni mediche che aumentano il rischio di eventi avversi gravi legati alla terapia riguardano pazienti che soffrono di gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile, infarto, aritmia cardiaca significativa e non controllata, asma non controllato e uso di medicinali come beta-bloccanti o ACE-inibitori [6].

Il problema delle reazioni avverse gravi e talvolta fatali alla SCIT è stato ridotto in modo significativo ma non completamente superato. L'attenzione dovrebbe essere mantenuta alta per evitare il rischio di errori comunemente associati a gravi reazioni avverse alla SCIT [7].

Inoltre, lo sviluppo della nuova formulazione allergoide monomeric ha dimostrato la sua estrema sicurezza, anche attraverso altri studi sulla sicurezza della forma sublinguale [8].

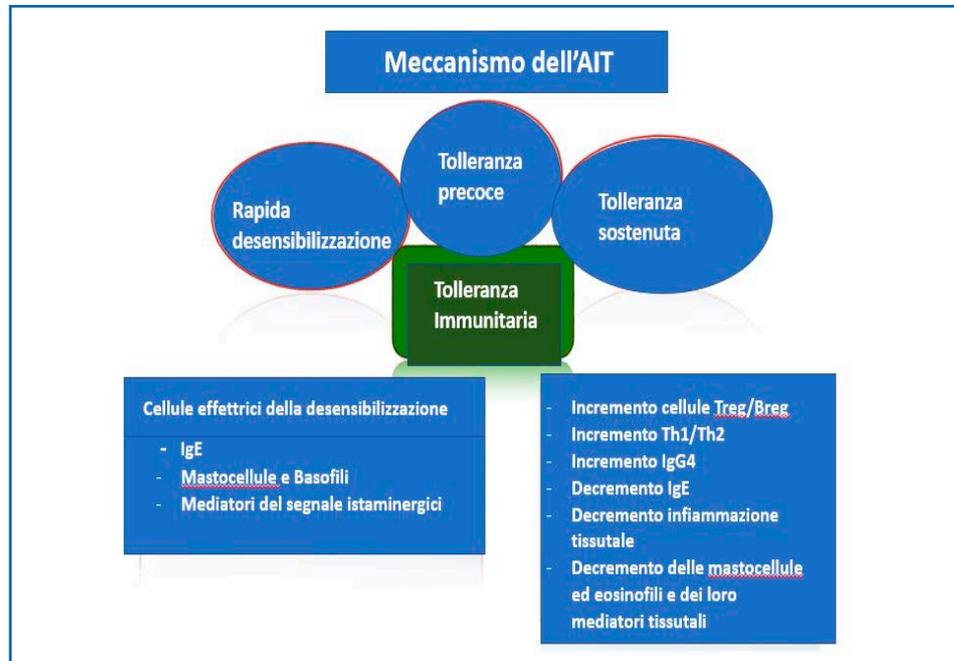
Meccanismo d'azione dell'AIT

L'approccio terapeutico elettivo per modificare la storia clinica del paziente è sicuramente l'immunoterapia specifica, che consente di riorientare il sistema immunitario in vista di eliminarne o ridurne la sensibilità.

La risposta immunitaria allergene-specifica coinvolge una serie di meccanismi complessi. Questi meccanismi includono le caratteristiche strutturali e quantitative dell'allergene, il tempo di esposizione e sicuramente la suscettibilità genetica del sistema immunitario. Un'efficace AIT attiva in sequenza diversi meccanismi (**Figura 1**), che idealmente si traducono in un miglioramento clinico multiforme. In base alla specifica immunotolleranza all'allergene e alla soppressione dell'infiammazione allergica, compaiono entro poche ore, a seconda della modalità di somministrazione adottata. L'AIT stimola la generazione dei linfociti T (Treg) e B (Breg) regolatori specifici per gli allergeni, la regolazione delle IgE e IgG4 allergene-specifiche e la determinazione della tolleranza immunitaria [9].

Si osservano riduzioni molto precoci della suscettibilità di mastociti e basofili alla degranolazione. I mediatori dell'anafilassi (istamina e leucotrieni) vengono rilasciati durante l'AIT senza indurre una risposta anafilattica sistemica. Sono stati proposti diversi meccanismi, come la sovraregolazione dei recettori dell'istamina di tipo 2 e la riduzione della funzione delle cellule effettrici, come riflesso dalla riduzione dell'espressione superficiale di CD63 stimolata dall'allergene. I cambiamenti iniziali nella sensibilità ai basofili predicono l'attenuazione dei sintomi con AIT. La tolleranza immunitaria provoca un graduale aumento del numero di cellule Treg e Breg e dei livelli

Figura 1 Desensibilizzazione rapida.



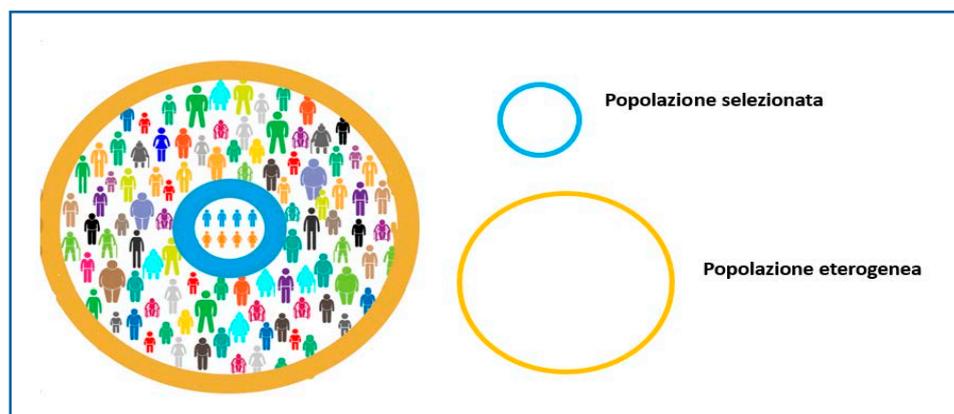
di anticorpi tolerogenici. La tolleranza a lungo termine indotta dall'AIT provoca cambiamenti nel compartimento delle cellule T e B della memoria, lo spostamento TH1/TH2 e la funzione delle cellule effettrici e strutturali. Modificata da [9].

Esistono diverse formulazioni farmaceutiche di immunoterapia allergene-specifica a partire da estratti nativi presenti in forma sublinguale e sottocutanea fino ad allergeni chimicamente modificati (allergoidi) presenti anche in forma sublinguale e sottocutanea.

Studi in real-life

La *Food and Drug Administration* (FDA), ha concentrato la sua attenzione sugli studi in *real life* e alle loro importanti evidenze denominate *Real World Evidence* (RWE). Ciò ha portato a definire linee guida come "sperimentazioni cliniche sull'uso e sui potenziali benefici o rischi di un medicinale derivato dall'analisi di RWE". RWE possono essere generati da diversi disegni di studio e analisi, inclusi, a titolo di esempio non limitativo, studi randomizzati, studi pragmatici e studi osservazionali (prospettivi e/o retrospettivi) [10]. Questi studi possono essere utilizzati per ottenere informazioni sia sull'efficacia che sulla sicurezza dei medicinali. Questi studi sono stati condotti perché è stato spesso riscontrato che i risultati delle sperimentazioni cliniche non rappresentavano l'intera popolazione ma solo una parte molto piccola e selezionata della popolazione, in quanto utilizzano criteri di inclusione rigorosi definiti dal protocollo per

Figura 2 Schema riassuntivo degli studi in Real-Life.



identificare i pazienti idonei, il che significa applicabilità immediata degli effetti del trattamento studiato alla popolazione selezionata (**Figura 2**) [11].

Il cerchio esterno comprende la popolazione eterogenea di pazienti ammissibili per un determinato trattamento come routine. Questa popolazione è tipicamente arruolata in studi clinici e studi osservazionali. La cerchia ristretta comprende un piccolo sottogruppo di pazienti potenzialmente idonei che rappresentano una popolazione “selezionata” senza caratteristiche specifiche che potrebbero potenzialmente interferire con l’effetto del trattamento (confondimento). Questa sottopopolazione è tipicamente inclusa negli RCT (studi di efficacia). Modificata da [11].

Questi studi possono essere applicati al campo dell’immunoterapia. Sebbene gli RCT (*Randomized Clinical Trials*) siano considerati il *gold standard* per valutare l’efficacia del trattamento, uno dei principali limiti della maggior parte degli RCT sull’AIT è la loro breve durata (normalmente 12 mesi, inclusa una stagione pollinica), il reclutamento di pazienti e l’effetto placebo [12-14].

Diversi studi a lungo termine hanno dimostrato che l’efficacia dell’AIT nel prevenire l’insorgenza dell’asma allergico e delle nuove forme di sensibilizzazione correlate dipende dal periodo durante il quale viene utilizzata, con risultati positivi (es. modificazione della malattia) raggiunti solo dopo il completamento del ciclo di trattamento raccomandato della durata di almeno tre anni [15]. Tuttavia, gli studi RWE che utilizzano il database delle prescrizioni farmaceutiche suggeriscono che la persistenza dell’effetto del trattamento con immunoterapia specifica porta a una completa risoluzione della malattia.

Utilizzo dei Big Data negli studi di farmacovigilanza

La crescita delle tecnologie dell’informazione ha aumentato la capacità di raccogliere informazioni sui casi di farmacovigilanza [16]. I Big Data sono diventati un argomento estremamente diffuso nel settore sanitario, in cui si registra un aumento del volume di informazioni mediche informatizzate disponibili, ad esempio sotto forma di cartella sanitaria elettronica amministrativa o dati sulle indicazioni sanitarie (**Figura 3**) [17]. L’utilizzo dei Big Data soprattutto negli studi *post-marketing* si è rivelato estremamente importante. Un certo numero di eventi avversi non è stato riscontrato negli studi cli-

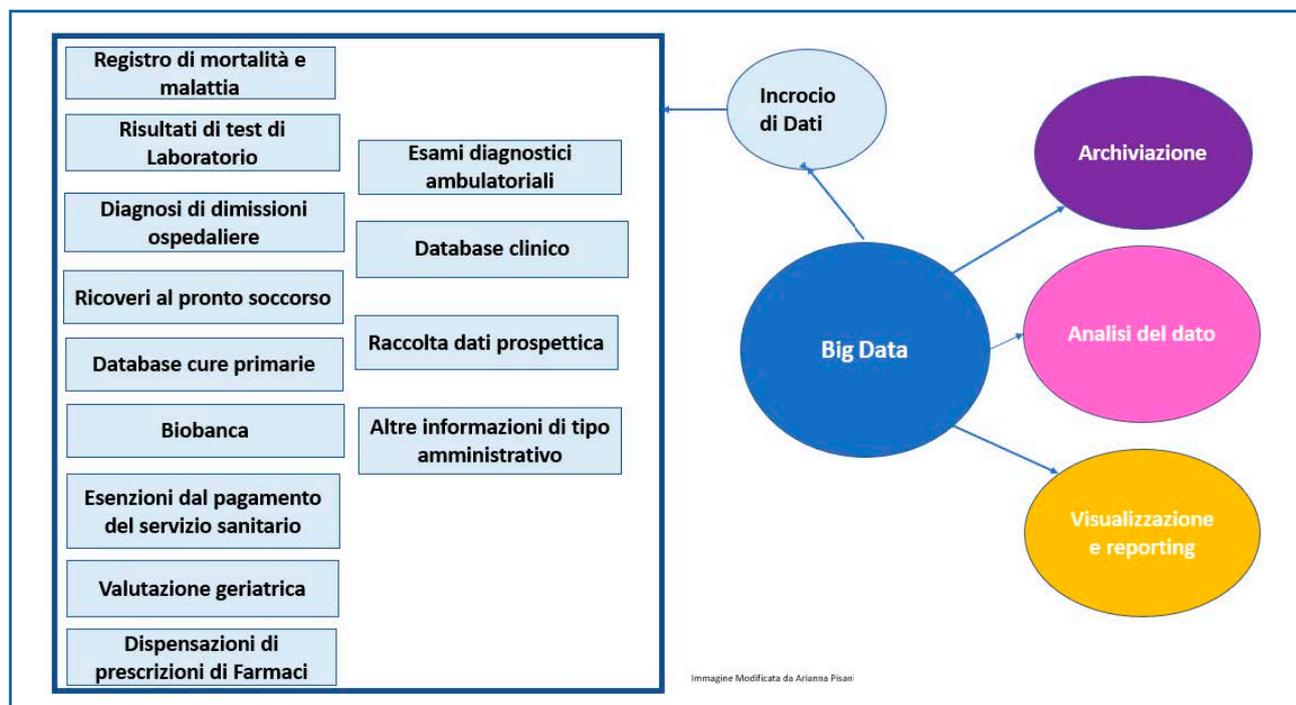


Figura 3 Componenti dei Big Data e azioni che possono essere intraprese con essi. Modificata da [17].

nici a causa del numero limitato di individui selezionati in uno studio clinico; è quindi necessario monitorare i medicinali dopo la loro immissione in commercio. In questo contesto, la farmacovigilanza aiuta a raccogliere, analizzare e diffondere segnalazioni di reazioni avverse al prodotto raccolte durante la fase *post-marketing* e le banche dati di farmacovigilanza devono essere utilizzate in questi studi [18].

I database di farmacovigilanza possono essere utilizzati per un'ampia varietà di studi osservazionali retrospettivi o studi del mondo reale [19]. È noto che, durante questa pandemia di COVID-19, i database di farmacovigilanza sono stati strumenti essenziali per monitorare le reazioni avverse ai vaccini anti-COVID [20]. Ciò dimostra che i database di farmacovigilanza sono strumenti essenziali, validati e ufficialmente riconosciuti per ottenere informazioni sulla sicurezza dei prodotti farmaceutici già in commercio. Anche in campo allergologico, le informazioni di sicurezza di seguito riportate sull'uso consolidato dell'immunoterapia allergene-specifica (AIT) sono state ottenute estrapolando dati da un database di farmacovigilanza aziendale (*Safety Drugs* ©2021 *Max Application*).

Per questo progetto le informazioni sulle dosi somministrate sono state estrapolate dai dati di vendita del prodotto e di conseguenza da un calcolo del numero di pazienti esposti (questo criterio è indicato nei documenti di sicurezza aziendali, quali PSUR (*Periodic Safety Update Report*) e RMP (*Risk Management Plan*) presentati alle Autorità di regolamentazione.

Metodi

È stato utilizzato il database di farmacovigilanza di Lofarma, un database *web-based* validato (*SafetyDrugs*) per raccogliere, tracciare e riportare i dati di sicurezza provenienti spontaneamente da studi clinici e dalla sorveglianza *post-marketing*, in accordo con gli standard GCP e GVP. *SafetyDrugs* è un sistema, basato su un database Oracle, progettato per garantire la conformità ai requisiti normativi. Il sistema è stato sviluppato per essere conforme agli standard EudraVigilance. In particolare, l'attuale versione 6 di *SafetyDrugs*, entrata in vigore il 28/10/2019, è conforme al formato di file ICH E2B(R3).

È stata effettuata nel suddetto database una ricerca per tutte le ADR del prodotto *Lais - in* segnalati nel decennio 2010-2020. Le ADR sono state suddivise in base alla loro classificazione primaria per sistemi e organi, che indica la natura delle ADR segnalate durante la sorveglianza *post-marketing*. Le segnalazioni sono state classificate come gravi o non gravi, sulla base dei seguenti esiti: reazione pericolosa per la vita, reazione che richiede il ricovero in ospedale o il prolungamento della degenza ospedaliera, reazione che ha causato la morte del paziente, reazione che ha provocato un'anomalia congenita o difetto alla nascita, una reazione persistente che causa disabilità o incapacità significative o che richiede un'azione per prevenire disabilità o danni permanenti. Le ADR sono state scaricate tramite *Line Listing* per il decennio 2010-2020 e sono state quindi suddivise in base alla loro gravità e l'incidenza è stata calcolata di conseguenza. L'incidenza è stata calcolata come segue: l'esposizione del paziente è stimata sulla base del volume delle vendite mondiali di confezioni di prodotto finito vendute nel periodo di riferimento, e del dosaggio e della durata del trattamento approvati, considerando che ogni confezione è utilizzata da un singolo paziente e che alcuni pazienti continuano il trattamento per almeno 2-3 anni.

$$\text{Incidenza} = \frac{\text{numero di reazioni avverse (ADR)}}{\text{pazienti esposti nel periodo di riferimento}}$$

Nell'ambito dell'immunoterapia sottocutanea (*Lais in*), gli allergeni valutati sono stati:

- Polline delle graminacee (estratto di graminacee modificato chimicamente; principio attivo: estratto allergenico di graminacee, una miscela di 33% *Phleum pratense*, 33% *Holcus lanatus* e 33% *Poa pratensis*).
- Dermatophagoides (estratti di allergeni di acari della polvere modificati chimicamente; principio attivo: estratti di allergeni di acari della polvere domestica, una miscela di 50% di *Dermatophagoides pteronyssinus* e 50% *Dermatophagoides farinae*).

- Parietaria (estratto chimicamente modificato; principio attivo: una miscela di 50% *parietaria officinalis* e 50% *parietaria giudaica*).
- Oliva (*Olea europea modificata chimicamente* estratti di oliva).
- Olive+Grass (estratto di oliva modificato chimicamente ed estratto allergenico di graminacee chimicamente modificato; principio attivo: una miscela di *Olea europea*, *Phleum pratense*, *Holcus lanatus* e *Poa pratensis*).

Risultati

Sono state prescritte e somministrate più di 171.916 dosi di *Lais -in* (129.357 di *Lais -in Dermatophagoides*, 27.297 di *Lais -in Grass*, 14.930 di *Lais -in Parietaria*, 188 di *Lais -in Olive* e 144 di *Lais -in* nell'allergene dell'Olivo e delle Graminacee).

Dallo screening effettuato utilizzando la suddetta banca dati di farmacovigilanza sono state rilevate solo quattro reazioni avverse spontanee e tutte sono state classificate come non gravi. Dei quattro pazienti coinvolti, 2 erano bambini (di età inferiore a 18 anni, come riportato dall'OMS). Tutti i pazienti erano donne.

La **Tabella 1**, che descrive le reazioni avverse per sesso, età, tipo di allergene e dosi somministrate, evidenzia che le reazioni riportate nelle 4 segnalazioni spontanee di ADR sono state: sapore metallico, prurito agli occhi, prurito diffuso (nei pazienti in trattamento con *Lais -in* Graminacee e Parietaria), eritema, tosse e reazioni cutanee (nei pazienti in trattamento con acari della polvere *Lais -in* house). I pazienti in trattamento con *Lais -in* Graminacee hanno avuto una reazione durante la fase di induzione a 0,1 ml - 0,05 ml e 0,75 ml, due dei tre pazienti in trattamento con *Lais -in* house hanno avuto una reazione, uno a 0,1 ml e l'altro a 0,2 ml mentre non abbiamo informazioni sulla dose per il terzo paziente.

Tabella 1 Descrizione delle reazioni avverse per sesso, età, tipo di allergeni e dosi somministrate.

N. ADR	Paziente		Allergene	Tipo di reazione	Dose	Serietà
	Sesso	Età				
1	F	26	Estratto di polline di Graminacee	Sapore metallico Prurito agli occhi Prurito diffuso	0,1 mL/die 0,05 mL/die 0,75 mL/die	Non seria
2	F	8	Estratto di Acaro della Polvere	Orticaria Eritema	0,2 mL/die	Non seria
3	F	65	Estratto di Acaro della Polvere (allergoide carbamilato)	Tosse	Non Applicabile	Non seria
4	F	9	Estratto di Acaro della Polvere (allergoide carbamilato)	Reazione Cutanea	0,1 mL	NS

La **Tabella 2** mostra tutte le dosi somministrate, suddivise in dosi di *build-up* e di mantenimento in base ai vari allergeni. Il numero totale di dosi di accumulo è 20.889, in particolare 4.080 di *Lais -in* Graminacee, 2.319 di *Lais -in* Parietaria, 14.433 di *Lais -in* acaro della polvere, 30 di *Lais -in* Olivo e 27 di *Lais -in* Olivo and Graminacee. Il numero totale delle dosi somministrate nella fase di mantenimento è di 151.027, suddivise in 23.217 di *Lais -in* Graminacee, 12.611 di *Lais -in* Parietaria, 114.924 di *Lais -in* Acari della polvere, 158 di *Lais -in* Olivo e 117 di *Lais -in* Olivo + Graminacee.

Tabella 2 Dosi totali suddivise in base al tipo di allergene e alle dosi somministrate nelle fasi di *build-up* e mantenimento.

Allergene	Dose in fase di build up	Dose nella fase di mantenimento	Totale dosi
Polline di Graminacee	4.080	23.217	27.297
Polline di Parietaria	2.319	12.611	14.930
Acaro della Polvere	14.433	114.924	129.357
Polline d'Olivo	30	158	188
Polline d'Olivo + graminacee	27	117	144
TOTALE	20.889	151.027	171.916

Discussione

I rischi associati all'immunoterapia sottocutanea specifica (SCIT), in particolare per le reazioni anafilattiche, sono stati efficacemente eliminati dall'introduzione degli allergoidi monomerici carbammati in questa terapia [21]. Nel 2018, uno studio randomizzato, controllato con placebo ha valutato un allergoide con un preparato di polline di betulla adsorbito con idrossido di alluminio: durante la fase Bild-up (Consolidamento), il 50% dei pazienti trattati attivamente e il 29% dei pazienti trattati con placebo mostrava una sospetta ADR correlata al medicinale studiato. Le ADR più frequenti erano prurito, gonfiore o dolore al sito di iniezione, rinite e congiuntivite; nessuna ADR grave è stata considerata correlata al trattamento in studio. Tuttavia, è noto che l'ambiente rigorosamente controllato di studi randomizzati e controllati con placebo non è paragonabile all'attuale pratica AIT per stabilirne la *safety*. Infatti, in un recente studio di sicurezza su SCIT di 23,3 milioni di dosi, l'incidenza di reazioni gravi è stata di circa 1 su 1 milione di iniezioni, con un decesso registrato durante lo studio clinico [20].

Si può quindi affermare che, attraverso studi di pratica reale, è possibile analizzare un gran numero di casi soprattutto per quanto riguarda la sicurezza dei prodotti.

A seguito dei risultati di questo studio, si può affermare che la formulazione allergoide monomerica carbomilata è sicura per i pazienti che ricevono questa terapia. La possibilità di condurre uno studio di farmacovigilanza anche sulla forma sottocutanea è di fondamentale importanza per poter stabilire la sicurezza dell'allergoide monomerico nella pratica reale anche in questa forma.

La farmacovigilanza fornisce informazioni essenziali per la pratica clinica, consentendo ai medici di scegliere il trattamento più adatto ai propri pazienti. È quindi di fondamentale importanza che i medici riportino correttamente le reazioni avverse al fine di raccogliere dati statisticamente significativi.

Bibliografia

- [1] Arasi S, Corsello G, Villan A, et al. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44(1): 80.
- [2] Noon L, Cantab BC, et al. Prophylactic inoculation against hay fever. *Historical document. The Lancet*. 1911; 177(4580): 1572-1573.
- [3] Frankland AW. Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts. *International Archives of Allergy Applied Immunology*. 1965; 28(1): 1-11.
- [4] Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children - a 14-year study. *Pediatrics*. 1968; 42(5): 793-802.
- [5] Compalati E, Incorvaia C, Cavaliere C, et al. The role of allergoids in allergen immunotherapy: from injective to sublingual route. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 52(5): 195-204.
- [6] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136(3): 556-568.
- [7] Epstein TG, Murphy-Berendts K, Liss G, et al. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to immunotherapy (2008-2018): postinjection monitoring and severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021; 127(1): 64-69.
- [8] Compalati E, Incorvaia C, Urbano S, et al. The safety of carbamylated monomeric allergoids for sublingual immunotherapy. Data from a pharmacovigilance study. *Immunotherapy*. 2020; 12(3): 195-202.
- [9] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137(2): 358-368.
- [10] Bolisliis WR, Fay M, Kühler TC. Use of real-world data for new drug applications and line extensions. *Clinical Therapeutics*. 2020; 42(5): 926-938.
- [11] Paoletti G, Di Bona D, Chu D, et al. Allergen immunotherapy: The growing role of observational and randomized trial "Real-World Evidence". *Allergy*. 2021; 76(9): 2663-2672.
- [12] Roche N, Anzueto A, Anticevich S, et al. The importance of real-life research in respiratory medicine: manifesto of the Respiratory Effectiveness Group: Endorsed by the International Primary Care Respiratory Group and the World Allergy Organization. *European Respiratory Journal*. 2019; 54(3): 2-6.
- [13] Shiovitz TM, Wilcox CS, Gevorgyan L, et al. CNS sites cooperate to detect duplicate subjects with a clinical trial subject registry. *Innovations in Clinical Neuroscience*. 2013; 10(2): 17.
- [14] Gupta U, Verma M. Placebo in clinical trials. *Perspectives in Clinical Research*. 2013; 4(1): 49.
- [15] Cox LS. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: is 2-year treatment sufficient for long-term benefit? *JAMA*. 2017; 317(6): 591-593.
- [16] Lindquist M. Use of triage strategies in the WHO signal-detection process. *Drug Safety*. 2017; 30(7): 635-637.
- [17] Trifirò G, Sultana J, Bate A. From big data to smart data for pharmacovigilance: the role of healthcare databases and other emerging sources. *Drug Safety*. 2018; 41(2): 143-149.
- [18] Hussain R, Hassali MA. Current status and future prospects of pharmacovigilance in Pakistan. *Journal of pharmaceutical policy and practice*. 2011; 12(1): 1-3.
- [19] Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, et al. Uses of pharmacovigilance databases: an overview. *Therapies*. 2020; 75(6): 591-598.
- [20] Kim MS, Jung SY, Ahn JG, et al. Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. *Journal of Medical Virology*. 2022; 94(3): 1085-1095



IL RISCHIO POTENZIALE DI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NEGLI ANZIANI IN RSA

The potential risk of drug-drug interactions in older people in nursing homes

Queliane de Oliveira Santos, Elena Mantero, Annachiara Cericola, Elena Bestoso, Silvia Zuccarelli

Stage svolto presso la Farmacia Ospedaliera, Ospedale Villa Scassi, Genova

Keywords

Elderly patients
Polypharmacy
Drug-drug interaction, ADR
Nursing homes

Abstract

Introduction Older people often suffer from many chronic diseases and show high consumption of medicines. The concomitant use of many drugs (polypharmacy) result in a potential harm in this age group, as physiological changes modified the metabolism of drugs and increase the risk of adverse effects. The aim of this study was to identify potential drug-drug interactions and to determine the potential risk of adverse drug reactions (ADRs) in elderly who live in nursing homes.

Methods We analyzed data from 588 patients aged 65 and over, with 6 or more prescription drugs, residents in nursing homes. Data were extracted using Drug Administrative Database of Liguria Region (Italy); the prescriptions were evaluated with the INTERCheck® software, and interactions were analyzed by ATC classification.

Results We identified 291 patients taking more than 6 drugs, with a mean age of 85.3 years old (standard deviation 7.13). On average, women were prescribed more drugs than men and the number of drug classes increased with age. We found that 248 patients had at least one potentially clinically significant drug-drug interaction. ATC class with the highest number of interactions was the Nervous System class (ATC N).

Conclusion Polypharmacy is common in older adults and is a well-established problem, because prescriptions reaching a peak in the age group of 75 years and over; it is also a risk factor for adverse drug events, hospitalization, and mortality. Health professionals need to be aware of the most common drug-drug interactions and how to mitigate potential adverse events associated with pharmacological interactions.

Introduzione

La farmacoterapia gioca un ruolo importante nel mantenimento della salute. Molte condizioni cliniche richiedono l'uso di farmaci per gestire sintomi, per ridurre la progressione della malattia oppure per prevenire lo sviluppo di patologie future. Se da un lato, le medicine possono fornire un considerevole beneficio al mantenimento della salute, dall'altro possono comportare un rischio di effetti avversi o indesiderati. Pertanto, la valutazione del rapporto rischio/beneficio, associato all'uso di un particolare farmaco costituisce un passaggio critico nella scelta della terapia farmacologica.

Corrispondenza: Queliane de Oliveira Santos. E-mail: queliane@libero.it

Le caratteristiche fisiologiche dei pazienti anziani, rispetto alla popolazione adulta, possono aumentare il rischio di eventi avversi dai farmaci metabolizzati a livello epatico e renale. Solitamente, nella popolazione anziana il flusso sanguigno epatico si riduce approssimativamente del 40% rispetto allo standard e un certo grado di malattia cronica renale è sempre presente nella metà di essa. Inoltre, il flusso sanguigno renale nei pazienti con circa 80 anni di età si dimezza, nonostante il tasso individuale di declino possa variare e presentarsi normale in un terzo degli anziani.

La popolazione anziana ha un'alta prevalenza di patologie croniche e comorbidità [1]. L'Italia è il Paese europeo con la maggiore percentuale di anziani con una media di 14 milioni di persone di età uguale o superiore ai 65 anni [2]. I pazienti anziani sono i maggiori "consumatori" di farmaci in molte Nazioni sviluppate [3, 4]. La politerapia è una realtà ben conosciuta nel mondo ed è associata ad un maggiore rischio di eventi avversi e ad un maggiore tasso di ospedalizzazione. Nella popolazione anziana esiste anche un maggiore impatto clinico delle interazioni farmaco-farmaco, dovute, appunto, a cambiamenti fisiologici che possono condizionare la risposta farmacocinetica e farmacodinamica alla terapia, alla variabilità interindividuale, allo status nutrizionale e alla multimorbilità [5-8].

Pazienti che assumono un grande numero di medicinali hanno una maggiore probabilità di ricevere prescrizioni inappropriate; ciò rende gli stessi pazienti più vulnerabili alle reazioni avverse, incluse le interazioni farmaci-patologia [6-11]. Spesso, la stessa applicazione delle linee guida di pratica clinica basate sulle migliori evidenze scientifiche trova una barriera di realizzazione nei pazienti anziani poli-trattati e con multimorbilità [9-11]. In aggiunta, bisogna anche considerare che gli anziani possono vivere in RSA (Residenze Sanitarie Protette) per un breve tempo, ad esempio per riabilitazione, o per periodi molto prolungati. Le RSA forniscono un'alternativa alla residenza domiciliare, con una migliore offerta di assistenza e 24 h su 24; spesso costituiscono una soluzione necessaria quando le condizioni cliniche dei pazienti si aggravano per complessità. In Italia, le RSA rappresentano il cuore del servizio fornito agli anziani "fragili". Sono organizzate e strutturate a livello locale e la sua componente sanitaria è associata ai servizi essenziali [12, 13].

Obiettivo del presente studio era di identificare potenziali interazioni farmaco-farmaco per determinare il rischio di reazioni avverse ai farmaci (ADR) in pazienti anziani con età uguale o superiore a 65 anni che vivono in RSA, usando un database italiano di interazioni farmacologiche.

Metodi

Popolazione

Sono stati analizzati i dati relativi a 588 individui residenti in RSA con età uguale o superiore a 65 anni che avevano ricevuto la prescrizione di 6 o più farmaci, specificatamente individuate da una lista informatizzata. Questo studio è stato condotto nell'ambito di un progetto Regionale di Farmacovigilanza, approvato della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel quale sono state coinvolte tutte le ASL (Aziende Sanitarie Locali) della Regione Liguria. Il progetto prevedeva uno studio interventistico, ma la situazione pandemica da COVID-19 ha imposto il cambiamento del disegno originale e, per questo motivo, è stato possibile svolgere solo uno studio retrospettivo.

Raccolta Dati

I dati sono stati estratti in modo informatizzato con criteri definiti da un protocollo regionale. Sono state raccolte tutte le prescrizioni contenenti 6 o più farmaci, registrate nel database amministrativo della regione Liguria (Italia), dei pazienti (età ≥ 65 anni) residenti in RSA, relative al periodo settembre 2020 - settembre 2021.

Analisi dei dati

Per la ricerca di possibili interazioni farmacologiche (*drug-drug interaction*, DDI), le prescrizioni estratte sono state analizzate consultando la banca dati INTERCheck®, dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, un sistema di supporto alle prescrizioni, sviluppato con l'obiettivo di valutare i rischi e i benefici della politerapia che include le DDI e i farmaci potenzialmente inappropriati per la popolazione an-

ziana, secondo alcuni criteri della letteratura scientifica come Beers e START/STOPP (*START: Screening Tool to Alert to Right Treatment*) (*STOPP: Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*). Nel dettaglio, il sistema INTERCheck® codifica tutte le interazioni tra farmaci secondo la loro rilevanza clinica: classe A (minore, rilevanza clinica non nota), classe B (moderata, interazione associata ad un evento incerto o variabile), classe C (maggiore, interazione associata ad un evento grave, ma che può essere gestita, come ad esempio con una riduzione della dose) e classe D (controindicata o molto grave, interazione associata con un evento grave); per quest'ultima classe è raccomandato di evitare la co-somministrazione e/o stabilire un attento monitoraggio [14]. La presente analisi si è concentrata sulle interazioni maggiori e controindicate (C e D). Sono state analizzate le DDI identificate utilizzando il sistema di classificazione ATC (Anatomico Terapeutico e Chimico) riconosciuto e raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [15, 16]. Le analisi sono state condotte stratificando i farmaci in base al gruppo anatomico principale (ATC 1), le DDI in base alla rilevanza clinica e i pazienti in base al sesso e all'età.

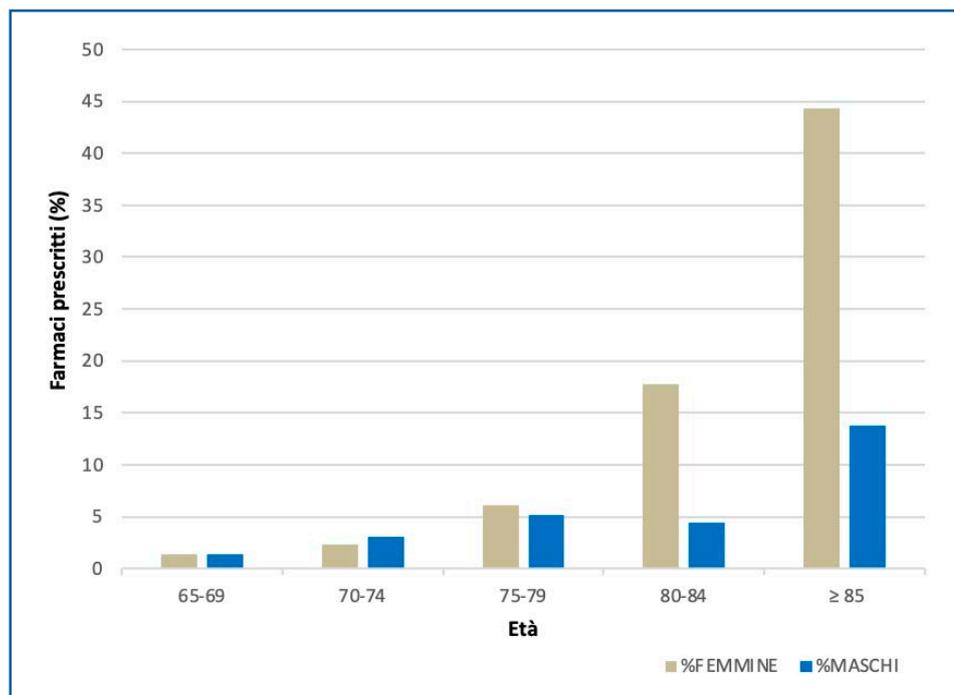
Risultati

Caratteristiche della popolazione analizzata

In base ai dati estratti, dei 588 pazienti considerati 267 sono stati esclusi dall'analisi perché avevano meno di 6 farmaci per prescrizione. La popolazione in studio era quindi composta di 291 individui con una età media di 85,3 anni (deviazione standard 7,13) che rispondevano ai criteri di inclusione. Successivamente sono stati suddivisi per sesso, età e numero di farmaci prescritti. Il campione dello studio era prevalentemente femminile con 212 donne e 79 uomini.

In media, la popolazione anziana di sesso femminile aveva ricevuto prescrizioni di più farmaci, quando comparata al sesso maschile per lo stesso gruppo di età. La differenza quantitativa in termini di farmaci prescritti alle donne e agli uomini è stata del 45,7%. Il numero di farmaci prescritti nella popolazione anziana aumentava con l'età (**Figura 1**). Nel periodo di analisi, il 58,18% del campione era costituito da individui con età ≥ 85 anni, in cui il sesso femminile rappresentava il 44,52% del totale. Nella popolazione anziana con età compresa tra 65 e 69 anni, è stata invece osservata una proporzione simile tra uomini e donne.

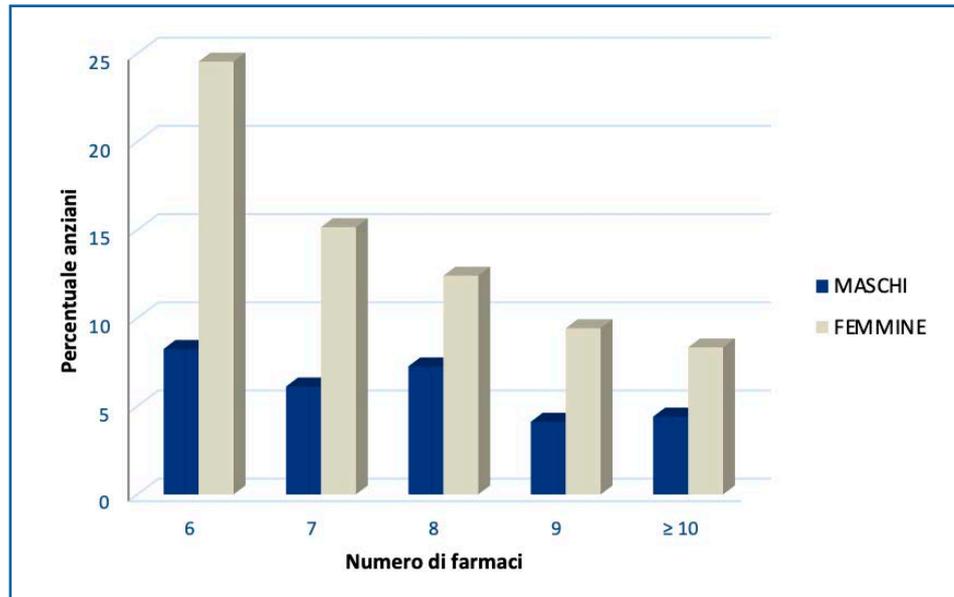
Figura 1 Quantità di farmaci prescritti in percentuale, suddivisi per sesso ed età dei pazienti.



Analisi per numero di farmaci prescritti

Dieci o più farmaci sono stati prescritti al 12,74% dei soggetti nel campione esaminato, 9 farmaci sono stati prescritti al 18,55%, 8 farmaci sono stati prescritti al 19,66%, 7 farmaci sono stati prescritti al 21,27% e solo 6 farmaci sono stati prescritti al restante 32,99% (**Figura 2**). La maggior parte dei farmaci veniva impiegata cronicamente, mentre solo alcuni, ad esempio oppioidi ed antibiotici, erano prescritti per brevi cicli di trattamento.

Figura 2 Percentuale di anziani, suddivisi per sesso e numero di farmaci.



Interazioni farmacologiche

Secondo la presente analisi, 248 pazienti hanno ricevuto la prescrizione di almeno una potenziale DDI clinicamente significativa, per un totale di 832 DDI; il 58,5% erano classificate come controindicate (**Figura 3**).

La **Figura 4** mostra le interazioni stratificate per gravità, sesso ed età. Gli anziani con età superiore a 85 anni hanno ricevuto più DDI potenziali, con una netta superiorità delle donne.

Figura 3 Numero di interazioni farmacologiche per gravità.

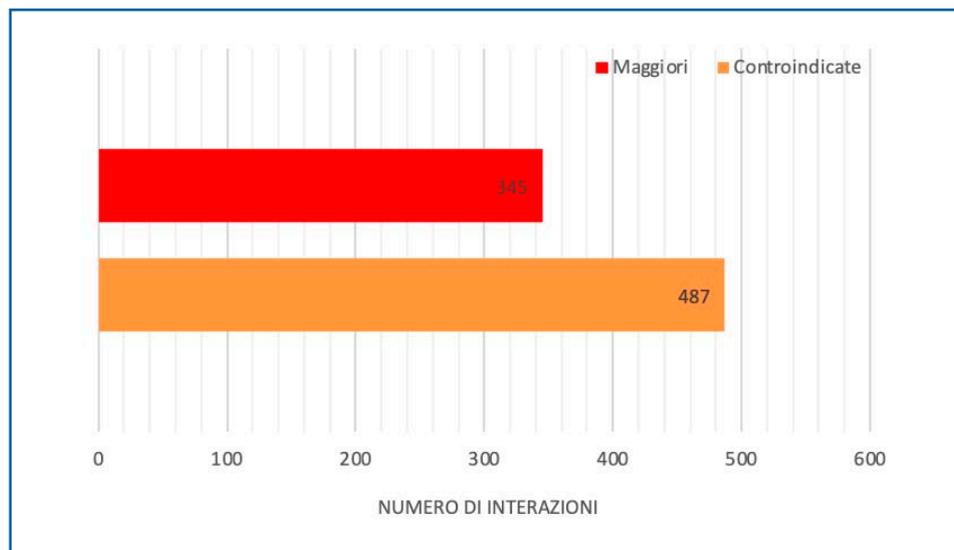
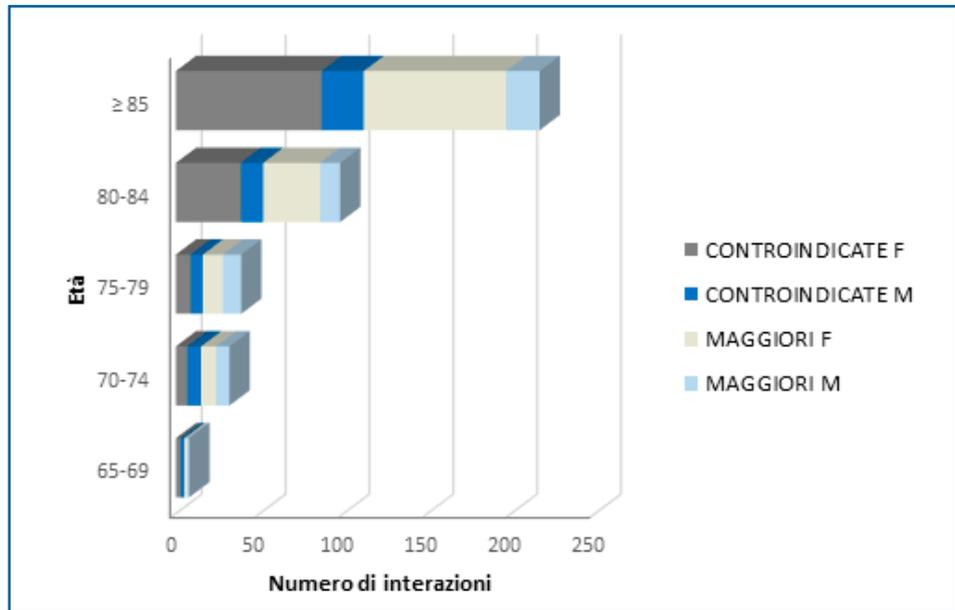


Figura 4 Numero di interazioni farmacologiche per età, sesso e gravità.



Farmaci potenzialmente inappropriati suddivisi per ATC

Secondo i risultati ottenuti, la classe ATC maggiormente coinvolta nelle DDI è stata la classe N (Sistema Nervoso), con il 70,89% di interazioni. È stata anche la classe più coinvolta nelle interazioni gravi, seguita dall'Apparato gastrointestinale e metabolismo (ATC A), Sangue e sistema emopoietico (ATC B), Sistema Cardiovascolare (ATC C) e Antiinfettivi per uso sistemico (ATC J) (Figura 5).

In Tabella 1 è possibile visualizzare i singoli principi attivi più coinvolti, suddivisi per ciascuna classe ATC1 di appartenenza.

Figura 5 Distribuzione percentuale delle DDI, stratificando i farmaci per ATC 1.

- A: Apparato gastrointestinale e metabolismo;
- B: Sangue e organi emopoietici;
- C: Sistema Cardiovascolare;
- G: Sistema genito - urinario e ormoni sessuali;
- J: Antimicrobici per uso sistemico;
- N: Sistema Nervoso;
- P: Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti
- R: Sistema Respiratorio.

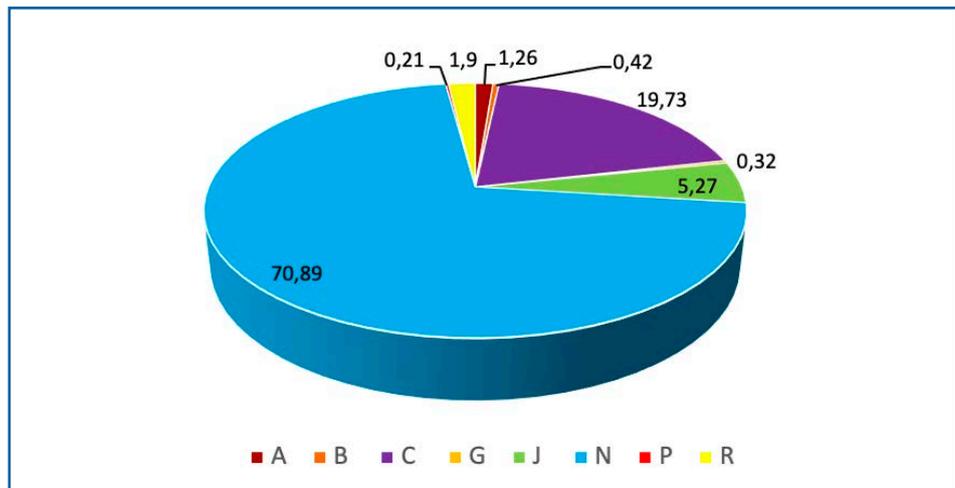


Tabella 1 Farmaci coinvolti in interazioni farmacologiche suddivisi per ATC1.

Sistema ATC di classificazione	Farmaci più coinvolti in interazioni farmacologiche
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	Pantoprazolo, lansoprazolo
B Sangue e organi emopoietici	Enoxaparina, acido acetilsalicilico, warfarin
C Sistema Cardiovascolare	Furosemide
D Dermatologici	Nessuno
G Sistema genito – urinario e ormoni sessuali	Tamsulosina
H Preparati Ormonali Sistemati, esclusi ormoni sessuali e insulina	Levotiroxina
J Antimicrobici per uso sistemico	Azitromicina
L Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	Letrozolo
M Sistema muscolo-scheletrico	Ibuprofene
N Sistema Nervoso	Trazodone, quetiapina, sertralina, paroxetina, aloperidolo
P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	Metronidazolo
R Sistema Respiratorio	Salmeterolo
S Organi di senso	Dorzolamide
V Vari	Nessuno

Nella **Figura 6** sono riportati i principi attivi maggiormente interessati da DDI controindicate, mentre nella **Figura 7** quelli più coinvolti nelle DDI maggiori.

Il trazodone è stato il farmaco più frequentemente coinvolto in DDI in generale e all'interno della classe ATC N (298 DDI, equivalenti al 35,82% del totale).

Per quanto riguarda le DDI maggiori erano coinvolti diversi principi attivi appartenenti anche ad altre classi ATC1: pantoprazolo, lansoprazolo (ATC A), enoxaparina, acido acetilsalicilico (ATC B), tamsulosina (classe ATC G), levotiroxina (ATC H), metronidazolo (ATC J), dorzolamide (ATC S).

Sono rimasti esclusi dalla ricerca delle interazioni e dai dati estratti dalle prescrizioni i farmaci che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) non rimborsa, ovvero farmaci di classe C, SOP, OTC, appartenenti soprattutto all'ATC D (Dermatologiche e Varie).

Figura 6 Numero di interazioni controindicate suddivise per farmaci.
 Azzurro: farmaci che agiscono su SNC;
 Viola: farmaci che agiscono su Sistema Cardiovascolare;
 Verde: Antimicrobici per uso sistemico;
 Giallo: farmaci che agiscono su Sistema Respiratorio.

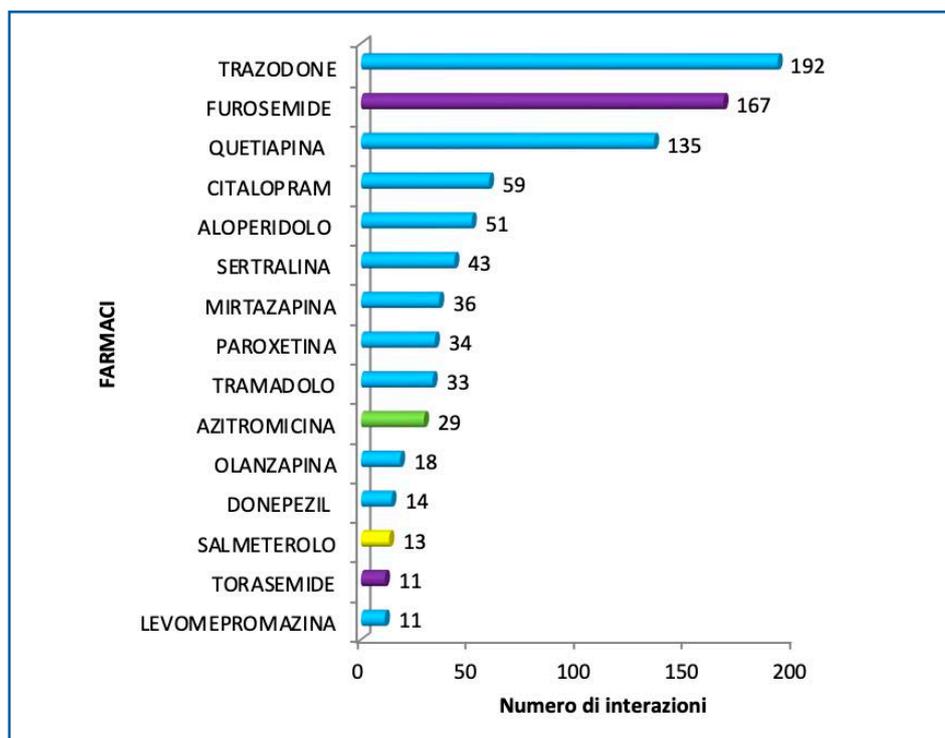
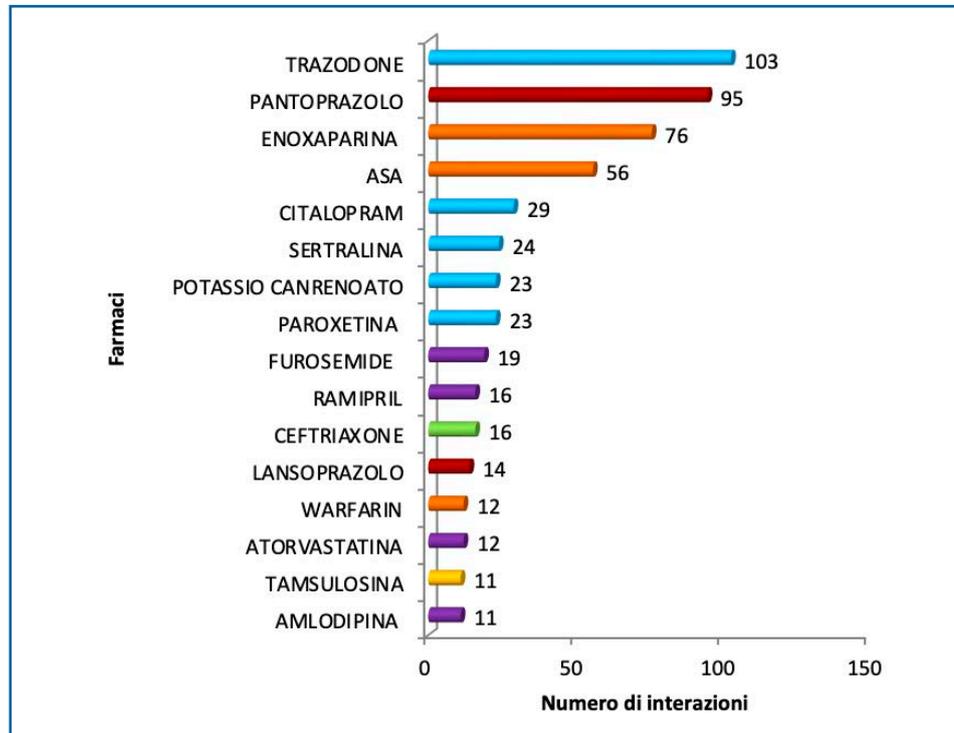


Figura 7 Numero di interazioni maggiori suddivise per farmaci.
 Azzurro: farmaci che agiscono su SNC;
 Rosso: farmaci che agiscono su apparato gastrointestinale e metabolismo;
 Arancione: farmaci che agiscono su Sangue ed organi emopoietici;
 Viola: farmaci che agiscono su Sistema Cardiovascolare;
 Verde: Antimicrobici per uso sistemico;
 Giallo: farmaci che agiscono su Sistema Respiratorio.



Discussione

La prescrizione di più farmaci è molto comune negli anziani al fine di curare le malattie e alleviarne sintomi, migliorando così la qualità di vita. Inoltre, l'età è un importante fattore predittivo per l'uso cronico dei farmaci.

Purtroppo, la somministrazione concomitante di un numero elevato di principi attivi rappresenta anche uno dei maggiori fattori di rischio per problemi di aderenza alla terapia, eventi avversi ed altri esiti negativi per la salute [17]. La politerapia nei pazienti anziani è un problema estremamente conosciuto e ampiamente discusso, perché il numero di farmaci prescritti cresce esponenzialmente nel gruppo di età pari o superiore a 65 anni. Anche il rischio di un ricovero improvviso aumenta con il numero dei farmaci prescritti. L'uso di molteplici farmaci è indicatore dell'aumentato rischio di mortalità nella popolazione anziana [18].

Le donne hanno dall'1,5% al 1,7% di rischio in più di sviluppare una ADR rispetto agli uomini a causa delle caratteristiche fisiologiche che ne influenzano le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche, soprattutto in relazione all'uso di farmaci psicotropici e cardiovascolari [19]. Numerosi studi hanno dimostrato che le persone di sesso femminile usano più farmaci rispetto a quelle di sesso maschile sia perché sono più soggette ad avere patologie croniche sia perché sono più propense ad affrontare cure preventive rispetto agli uomini [20].

La politerapia comporta una probabilità maggiore di potenziali interazioni farmacologiche. Nel presente studio, l'85,22% degli anziani over 65 anni residenti in RSA ha ricevuto almeno una prescrizione di DDI; erano prescritte più frequentemente DDI "controindicate" che "maggiori", con una media di 2,41 DDI controindicate per paziente. Controllando il numero complessivo di farmaci usati, è stato evidenziato che l'uso cronico di un grande numero di farmaci è associato ad un maggiore rischio di interazioni farmacologiche, ospedalizzazione e morte. Anche nello studio condotto da Thai et al. è stato visto che i pazienti anziani avevano più interazioni controindicate con l'uso delle statine [21].

I farmaci nella classe ATC N (Sistema Nervoso) sono stati quelli maggiormente coinvolti nelle DDI classificate come controindicate; tra questi i più prescritti erano trazodone, quetiapina e sertralina. Trazodone, il principio attivo maggiormente rilevato nell'analisi, è un derivato triazolopiridinico che ha molteplici meccanismi d'azione:

agisce come antagonista dai ricettori serotoninergici tipo 2 (5-HT₂), come antagonista dei ricettori adrenergici alfa₁ (α ₁) e come un inibitore della ricaptazione di serotonina (SERT); è stato approvato nel 1982 per il trattamento della depressione ma in piccole dosi può anche favorire l'induzione del sonno, senza provocare sonnolenza e intolleranza diurna, considerato la sua breve emivita [22, 23]. Il notevole e significativo impiego di trazodone nella popolazione anziana potrebbe trovare una spiegazione in un suo uso *off-label* come sedativo, in alternativa alle benzodiazepine. Gli effetti sedativi di farmaci antipsicotici, ipnotici, sedativi, ansiolitici e antistaminici possono essere intensificati dal trazodone; in questi casi è raccomandata la riduzione del dosaggio. Il metabolismo degli antidepressivi è accelerato dagli effetti epatici dei contraccettivi orali, fenitoina, carbamazepina e barbiturici. Il metabolismo degli antidepressivi è inibito dalla cimetidina e da alcuni altri antipsicotici [24].

Inoltre, i farmaci psicotropi come antipsicotici, antidepressivi e benzodiazepine dovrebbero essere evitati nella popolazione anziana, come opzioni di prima linea di trattamento, a causa del loro potenziale di aumentare il rischio di cadute, fratture e deterioramento cognitivo [25, 26].

All'interno della classe ATC C (Sistema Cardiovascolare), il farmaco più coinvolto nelle DDI controindicate era la furosemide; la principale DDI rilevata è stata furosemide-trazodone che comporta l'aumento dell'intervallo QT. Era presente anche la prescrizione concomitante dei farmaci furosemide e quetiapina, solitamente utilizzati cronicamente, non in linea con quanto stabilito dalle raccomandazioni internazionali.

Nella classe ATC J l'azitromicina è stato l'antibiotico più coinvolto in interazioni controindicate, mentre ceftriaxone più coinvolto in interazioni maggiori.

Riguardo ai criteri di appropriatezza, come STOPP/START e Beers, questi possono essere utili nella selezione e nella revisione dei farmaci prescritti ad un paziente anziano con multimorbilità, sebbene questi non debbano sostituirsi al giudizio clinico. Ad es., l'uso di inibitori di pompa protonica (PPI) per un periodo superiore alle 8 settimane viene considerato potenzialmente inappropriato, secondo i criteri di Beers; il pantoprazolo è stato il farmaco più comunemente usato in modo cronico dal campione di anziani delle RSA liguri.

La prescrizione nel singolo individuo anziano non dovrebbe essere la mera risultante della "sommatoria" dei farmaci indicati nelle linee guida per ognuna delle patologie delle quali è affetto il paziente, ma dovrebbe essere il risultato di un confronto tra specialisti che lavorano in un team multidisciplinare.

Nel presente progetto, è stato inoltre verificato l'eventuale inserimento di segnalazioni di ADR da parte dei medici delle RSA oggetto dell'analisi nel database nazionale di Farmacovigilanza, ma non ci sono stati riscontri positivi. Questo evidenzia la scarsa sensibilità dei medici in merito alla importanza di segnalare [27].

Una problematica di questo studio è stata imposta dalla situazione pandemica, in quanto l'emergenza sanitaria COVID-19 ha determinato il cambiamento del suo disegno da interventistico a retrospettivo, e, pertanto, non è stato possibile mettere in atto l'interazione fattiva e diretta tra medici e farmacisti.

Conclusioni

I professionisti sanitari devono essere consapevoli delle interazioni farmacologiche più comuni e delle metodologie per prevenire, individuare, monitorare e mitigare gli eventi avversi potenziali associati alla politerapia. Un database delle interazioni farmacologiche può fornire informazioni oggettive importanti; tuttavia, qualsiasi raccomandazione generata dovrà essere attentamente valutata dai medici prescrittori.

Saranno necessarie strategie multidisciplinari per creare una migliore conoscenza scientifica sul rischio di interazioni farmacologiche nella popolazione anziana, nonché sui farmaci più frequentemente coinvolti. Queste strategie di approccio devono essere implementate per ottenere un'appropriata farmacoterapia nella popolazione anziana, al fine di garantire il loro benessere psico-fisico ed una migliore condizione di salute. Sono inoltre necessari ulteriori studi per stabilire le implicazioni cliniche delle interazioni, anche basate sul genere e sulla età.

Infine, è fondamentale diffondere e rafforzare la pratica clinica della segnalazione di ADR nella rete nazionale di Farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] Salive M. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013; 35: 75-83.
- [2] The Medicines Utilization Monitoring Centre. National Report on Medicines use in older adults in Italy. Year 2019. Rome: Italian Medicines Agency. 2021.
- [3] Blagburn WH. Drug treatment in an ageing population: practical implications. *J Maturitas.* 2010; 66: 246-250.
- [4] National Center for Health Statistics. (2014) Health, United States, 2013: with special feature on prescription drugs. Report 2014-1232. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
- [5] Michelazzo MB, Milovanovic S, Boccia S. A systematic review of case-series studies on the effectiveness of interventions to reduce polypharmacy and its adverse consequences in the elderly. *Epidemiology Biostatistics and Public Health.* 2017; 14(1).
- [6] Gnjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013; 40: 320-325.
- [7] Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007; 21: 217-230.
- [8] Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011; 9: 364-377.
- [9] Boyd CM, Darer J, Boulton C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: Implications for pay for performance. *JAMA.* 2005; 294: 716-724.
- [10] Eng C, Pedulla J, Eleazer GP, et al. Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE): An innovative model of integrated geriatric care and financing. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45: 223-232.
- [11] Fortin M, Contant E, Savard C, et al. Canadian guidelines for clinic practice: An analysis of their quality and relevance to the care of adults with comorbidity. *BMC Fam Pract.* 2011; 12: 74.
- [12] Van Hoof J, Verbeek H, Janssen BM, et al. A three perspective study of the sense of home of nursing home residents: the views of residents, care professionals and relatives. *BMC Geriatr.* 2016; 16: 169.
- [13] Cepparulo A, Giuriato L. The residential healthcare for the elderly in Italy: some considerations for post-COVID-19 policies. *Eur J Health Econ.* 2021.
- [14] Brombo G, Bianchi L, Maietti E, et al. Association of anticholinergic drug burden with cognitive and functional decline over time in older inpatients: results from the CRIME Project. *Drugs Aging.* 2018; 35: 917-24.
- [15] Chen L, Liu T, Zhao X. Inferring anatomical therapeutic chemical (ATC) class of drugs using shortest path and random walk with restart algorithms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864: 2228-2240.
- [16] Chen L, Zheng WM, Feng KY, Chou KC. Predicting Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of drugs by integrating chemical-chemical interactions and similarities. *PLoS One.* 2012; 7: e35254.
- [17] Bemben NM. Deprescribing: An Application to Medication Management in Older Adults. *Pharmacotherapy.* 2016; 36: 774-780.
- [18] Franchi C, Marcucci M, Mannucci PM, et al. Changes in clinical outcomes for community-dwelling older people exposed to incident chronic polypharmacy: A comparison between 2001 and 2009. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016; 25: 204-211.
- [19] Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(33-34): 546-56.
- [20] Conforti A, Costantini D, Zanetti F, et al. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012; 4: 75-80.
- [21] Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA.* 2010; 304: 1592-1601.
- [22] Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2: 349-351.
- [23] Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46: 505-11
- [24] Thai M, Reeve E, Hilmer SN, et al. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72: 513-521.
- [25] Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innovations in clinical neuroscience.* 2017; 14: 24-34.
- [26] Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009; 14: 536-546.
- [27] Elliott RA. Problems with medication use in the elderly: an Australian perspective. *J Pharm Pract.* 2006; 36: 58-66.
- [28] Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, et al. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother.* 2013; 47: 324-332.
- [29] Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* 2007; 30: 911-918.
- [30] Westaway K, Blacker N, Shute R, et al. Combination psychotropic medicine use in older adults and risk of hip fracture. *Aust Prescr.* 2019; 42: 93-96
- [31] Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf.* 2016; 7: 11-22.
- [32] Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex Differences in Drug Disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 187103.