

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

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

Pubblicazione trimestrale Volume 6 • Numero 2 • Giugno 2014

RASSEGNE

**L'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità
economica: dagli indicatori di consumo agli indicatori di percorso**

Il ruolo del farmacista in ospedale

Il ruolo della farmacologia clinica in ospedale

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

Pubblicazione trimestrale

Volume 6 • Numero 2 • Giugno 2014

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - L'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica: dagli indicatori di consumo agli indicatori di percorso** 5
Luca Degli Esposti
 - Il ruolo del farmacista in ospedale** 16
Francesco Cattel, Emanuela Caiazza, Elisa Sciorsci, Francesca Re, Matilde Scaldaferrì, Diego Barilà, Maurizio Ferroni
 - Il ruolo della farmacologia clinica in ospedale** 25
Dario Cattaneo, Felicia Stefania Falvella, Sonia Radice, Emilio Clementi
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Farmacovigilanza in pediatria**
 - ▶ **Farmaci antipertensivi ed eventi cardiovascolari in anziani con multimorbilità**
 - ▶ **Prescrizione di antibiotici per le infezioni del tratto respiratorio** 30
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** 37

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

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

Claudio BORGHI

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

Ovidio BRIGNOLI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina
e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Francesco CIPOLLONE

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

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

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

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

*C*ari colleghi,

le rassegne che vi presentiamo in questo secondo numero del 2014 affrontano tematiche fondamentali nel contesto della clinical governance.

Degli Esposti et al. discutono il delicato rapporto tra appropriatezza e sostenibilità delle terapie, evidenziando la necessità di analisi che superino le valutazioni dei consumi e permettano di descrivere la qualità della prestazione.

Cattel et al. e Cattaneo et al., invece, presentano due figure professionali, quali il farmacista di reparto e il farmacologo clinico, e ne illustrano le potenzialità nel miglioramento dell'assistenza in ambito ospedaliero.

Nello spazio riservato agli elaborati del Master e del Corso di Perfezionamento in Farmacovigilanza, vi presentiamo la tesi relativa a uno stage condotto presso GlaxoSmithKline S.p.A. e riguardante l'esperienza aziendale nell'ambito della vaccinovigilanza e una tesi compilativa che ha affrontato l'importante tematica delle reazioni avverse epatiche da farmaci.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

L'EQUILIBRIO TRA APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA: DAGLI INDICATORI DI CONSUMO AGLI INDICATORI DI PERCORSO

Balancing prescription appropriateness and economic sustainability: from consumption indicators to pathway indicators

Luca Degli Esposti

CliCon S.r.l. – Health, Economics & Outcomes Research, Ravenna, Italia.

Keywords

Appropriate prescribing
Economic sustainability
Pathway indicators
Adherence to treatment

Abstract

A pharmacological prescription may be considered appropriate if performed within the clinical indications for which the drug has been shown to be effective and, more in general, within the indication of use. Commonly, appropriateness is assessed by analyzing the prescriptive variability and/or the adherence of the prescription to predefined standards. The purpose of this manuscript is to investigate the differences between these two methodologies and to suggest the need and opportunity to develop pathway indicators, in addition to traditional consumption indicators. These should allow to measure both adherence to the conditions of use (eg, the continued use of drugs in chronic treatment) and adherence to the therapeutic indications (eg, prescription of drugs with a specific indication for the type of patient considered).

Dagli indicatori di consumo (variabilità prescrittiva) agli indicatori di percorso (aderenza al trattamento)

Per definire l'appropriatezza prescrittiva in senso stretto sono necessarie analisi che superino le valutazioni dei consumi e permettano di confrontare le modalità prescrittive con standard predefiniti.

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco è stato dimostrato essere efficace e, più in generale, all'interno delle indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento). Generalmente, l'appropriatezza è valutata mediante l'analisi della variabilità prescrittiva e/o dell'aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti. Nel primo caso, la variabilità prescrittiva è solitamente espressa in termini di volumi (DDD per 1000 abitanti die) oppure di spesa (spesa pro-capite) ed evidenzia lo scostamento delle unità in valutazione rispetto alla media del contesto di valutazione: le Regioni nel contesto nazionale, le Aziende Sanitarie Locali (ASL) nel contesto regionale, i singoli Medici Specialisti o di Medicina Generale nel contesto locale. Tuttavia, si deve ricordare che se la variabilità prescrittiva (in eccesso o in difetto rispetto alla media di riferimento) non spiegata indica potenziali problemi di appropriatezza, una maggiore omogeneità rispetto alla media non è di per sé sinonimo di appropriatezza prescrittiva. Per definire l'appropriatezza prescrittiva in senso stretto sono necessarie analisi che permettano di confrontare le modalità prescrittive con standard predefiniti (analisi dell'aderenza). L'importanza di tali analisi appare giustificata da alcune principali considerazioni:

- la scarsa aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti (e.g. la continuità terapeutica nei trattamenti cronici) è la principale causa di non efficacia della terapia farmacologica e rappresenta, di conseguenza, un fattore modificabile essenziale per il miglioramento dello stato di salute del paziente (esito clinico) e la ottimizzazione del consumo di risorse sanitarie (esito economico) [1-4];

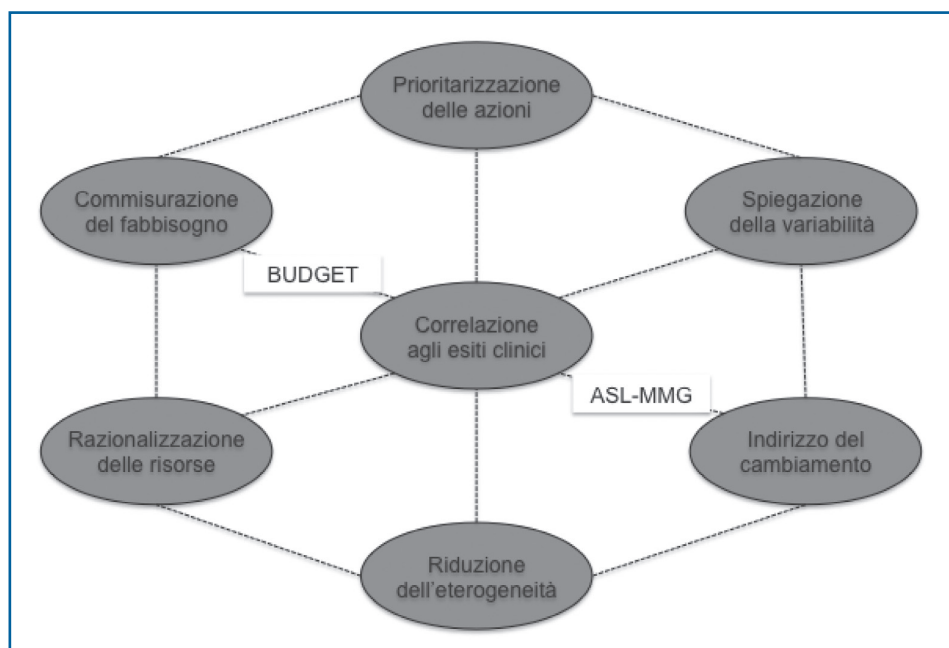
Corrispondenza: Luca Degli Esposti, CliCon S.r.l., Via Salara, 36 - 48100 Ravenna (Italy)
E-mail: luca.degliesti@clicon.it

- l'aderenza al trattamento e, più in generale, il trasferimento delle evidenze scientifiche in pratica clinica, risulta generalmente insoddisfacente e, soprattutto, non presenta un andamento di significativo miglioramento negli ultimi anni ancorché l'attenzione verso tale problematica sia in diffusa ed in aumento [5, 6].

Nell'ambito del presente manoscritto, tra gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti, sono inclusi sia gli indicatori di aderenza alle modalità d'uso dei farmaci (e.g. l'uso continuativo dei farmaci nei trattamenti cronici) sia gli indicatori di aderenza alle indicazioni terapeutiche dei farmaci (e.g. la prescrizione dei farmaci con specifica indicazione per la tipologia di paziente considerato). Tali indicatori di aderenza si caratterizzano per un cambio di prospettiva nella misurazione e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva rispetto ai più tradizionali indicatori di consumo. Infatti, provvedono alla misurazione della modalità d'uso dei farmaci (piuttosto che del consumo) e prendono come obiettivo di riferimento, come *benchmark* di appropriatezza, la modalità raccomandata (piuttosto che un valore medio di consumo). Si passa, in altri termini, da un sistema che identifica come inappropriato un uso dei farmaci che induce un consumo in eccesso (o in difetto) rispetto a un consumo medio, non provvedendo una spiegazione di tale variabilità, a un sistema che, viceversa, identifica come inappropriato un uso dei farmaci effettuato al di fuori delle raccomandazioni per cui ne è stata sperimentata l'efficacia o concessa la rimborsabilità. Proprio al fine di spiegare la variabilità prescrittiva, gli indicatori di aderenza sono un necessario completamento nell'interpretazione dei risultati descritti attraverso indicatori di consumo. Di seguito, sono approfonditi alcuni elementi a supporto dell'utilità di estendere le attività di valutazione anche agli indicatori di aderenza (**Figura 1**).

- *Correlazione agli esiti clinici*. L'aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti, intese come quelle modalità prescrittive per cui esiste una raccomandazione scientifica, è un fattore positivamente associato al miglioramento dello stato di salute del paziente (esiti clinici) e alla ottimizzazione/minimizzazione del consumo di risorse sanitarie (esito economico). In altri termini, l'incremento dell'aderenza, cioè la riduzione dello scostamento tra pratica clinica e raccomandazioni terapeutiche, è associato ad un miglioramento degli indicatori di esito. Ciò rende gli indicatori di aderenza una "proxy", correlabile agli indicatori di esito, disponibile in "corso di trattamento" e funzionale ad eventuali aggiustamenti del percorso. Al contrario, gli indicatori di consumo non sono caratterizzati per una correlazione con gli esiti clinici ed economici, di conseguenza la loro variazione non è di per sé associabile a una maggior probabilità di esito terapeutico favorevole.

Figura 1
Razionale al cambiamento di prospettiva dagli indicatori di consumo agli indicatori di percorso



- *Razionalizzazione delle risorse.* Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti offrono una spiegazione qualitativa della spesa sostenuta, evidenziando le modalità attraverso cui tale spesa è stata sostenuta. Di conseguenza, tali indicatori tenderanno a identificare le aree di sotto-utilizzo, in cui esiste raccomandazione ma non c'è stata prescrizione (e.g. la ridotta continuità terapeutica nei trattamenti cronici) e, al contempo, le aree di sovra-utilizzo delle terapie, in cui, al contrario, non esiste raccomandazione ma c'è prescrizione (l'uso di molecole inutilmente potenti, e costose, nei pazienti a ridotta severità di malattia). Qualificando la spesa rispetto alle modalità prescrittive, gli indicatori di aderenza evidenziano aree di risparmio nel breve periodo, nell'ambito della modalità prescrittiva e nella spesa farmaceutica, e nel medio e lungo periodo, nell'ambito del decorso dello stato di salute e del costo complessivo di gestione del paziente.
- *Commisurazione del fabbisogno.* Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti offrono la possibilità di calcolare un fabbisogno per la copertura dell'area terapeutica di riferimento. Noto il valore attuale degli indicatori di aderenza, fissato un valore obiettivo e quantificata la spesa attuale per la categoria di farmaci di riferimento, è possibile stimare l'e sulla spesa farmaceutica specifica nell'ipotesi in cui gli indicatori di aderenza passassero dal valore attuale al valore obiettivo. Tale aspetto appare di fondamentale importanza ai fini della commisurazione del fabbisogno rispetto agli obiettivi assistenziali. Risulta, inoltre, essenziale in quanto gli indicatori di variabilità prescrittiva, fissando un *benchmark* rispetto ad un trend storico o a zone di riferimento, fissano dei valori di riferimento che possono essere in eccesso o in difetto rispetto al bisogno da soddisfare.
- *Prioritarizzazione degli interventi.* Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti descrivono la situazione attuale e la situazione raccomandata. Con ciò esprimono, in misura immediata e quantificata, la distanza tra situazione attuale e situazione ideale e, quindi, la priorità di intervento. Data la molteplicità di aree terapeutiche, un "sistema di controllo" o, utilizzando una terminologia economica, un *tableau du board* appare utile per avere gli elementi empirici per giudicare la criticità di una situazione e, conseguentemente, l'importanza relativa di attribuzione delle risorse. Rispetto al complesso degli indicatori di aderenza calcolabili e all'elasticità che il miglioramento di tali indicatori potrebbe avere sulla spesa per la categoria di farmaci di riferimento, ponderando per il volume di spesa si potrebbe stimare il beneficio ottenibile dal miglioramento dei differenti indicatori.
- *Spiegazione della variabilità.* Come riportato in precedenza "se una variabilità prescrittiva non spiegata indica potenziali problemi di appropriatezza, una maggiore omogeneità rispetto alla media non è di per sé sinonimo di appropriatezza prescrittiva". L'assenza di una correlazione tra indicatori di consumo e indicatori di aderenza (e di esito) implica una difficoltà interpretativa ed operativa per l'operatore (il medico o l'amministratore). Interpretativa perché una variabilità rispetto alla media non spiega il motivo della variabilità stessa e non implica necessariamente un comportamento prescrittivo non appropriato. Operativa perché una variabilità rispetto alla media, senza una specificazione dei motivi di tale variabilità, non suggerisce all'operatore la tipologia dell'errore e, conseguentemente, le adeguate azioni correttive.
- *Indirizzo del cambiamento.* La possibilità di disporre, in modo periodico, di indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti rappresenta una forma di audit clinico. Gli indicatori di aderenza, misurando il grado di scostamento tra modalità prescrittive e standard predefiniti sulla base delle raccomandazioni scientifiche, si configurano come uno strumento attraverso cui l'operatore identifica il *benchmark* terapeutico di riferimento e valuta il proprio scostamento. Ciò rappresenta un meccanismo di abbattimento dell'eterogeneità prescrittiva tra operatori in condizioni di pazienti con caratteristiche omogenee e, quindi, omogeneamente trattabili. Gli indicatori di consumo, al contrario, non esprimendo un riferimento terapeutico, rischiano di aumentare la numerica delle modalità e dei comportamenti prescrittivi.

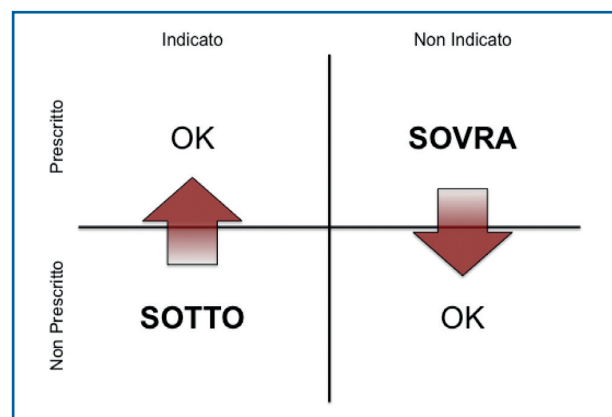
- *Riduzione dell'eterogeneità*. Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti identificano, per definizione, un *benchmark*. Ciò comporta due principali implicazioni, l'una sulla centralità e l'altra sull'efficacia del processo di governo. In primo luogo, stabilendo un riferimento in termini di modalità prescrittiva, l'indicatore limita potenziali differenze tra gli operatori e tende a garantire un comportamento omogeneo (tendente al *benchmark*) rispetto alle forme di accesso alle cure (e.g. uno stesso obiettivo di consumo fissato a differenti regioni potrebbe essere conseguito in modo non uniforme). In secondo luogo, stabilendo un riferimento in termini di modalità prescrittiva, solleva l'operatore dalla responsabilità di definire in autonomia le strategie terapeutiche da adottare (e.g. un medico, di fronte ad un obiettivo di consumo, potrebbe incontrare difficoltà nell'identificare i comportamenti prescrittivi utili al raggiungimento dell'obiettivo).

La combinazione di alcune di queste caratteristiche rendono gli indicatori di aderenza uno strumento decisionale. In particolare, la correlazione con gli esiti clinici, la razionalizzazione delle risorse, la commisurazione del fabbisogno e la prioritizzazione delle risorse possono essere strumentali ai fini delle attività di budget. Anche, la correlazione con gli esiti clinici, la spiegazione della variabilità, l'indirizzo del cambiamento e la riduzione dell'eterogeneità possono essere strumentali ai fini delle discussioni tra Aziende Sanitarie Locali e Medici di Medicina Generale in merito all'appropriatezza prescrittiva.

Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti dovrebbero essere progettati rispondendo a due principali obiettivi: l'uno di opportunità terapeutica e l'altro di sostenibilità economica. In particolare, rispetto a:

- l'*opportunità terapeutica* (individuale o collettiva), ogni indicatore dovrebbe essere selezionato sulla base del fatto che il suo miglioramento è strettamente associato ad un miglioramento dello stato di salute del paziente (e.g. una modalità prescrittiva conforme alle raccomandazioni terapeutiche aumenta la probabilità di conseguire un esito terapeutico favorevole) o ad un efficientamento delle risorse allocate (e.g. una modalità prescrittiva conforme alle raccomandazioni terapeutiche diminuisce la probabilità di ricorso all'uso di altre prestazioni, quali gli accertamenti diagnostici, il trattamento degli effetti indesiderati, gli accessi ospedalieri, e quindi diminuisce il costo complessivo di gestione del paziente). In altri termini, la selezione degli indicatori dovrebbe essere su base clinica, in quanto gli indicatori sono funzionali al miglioramento dell'esito clinico, e su base economica, in quanto gli indicatori sono funzionali alla riduzione del costo di gestione del paziente e non solo del prezzo del farmaco;
- la *sostenibilità economica*, l'insieme degli indicatori dovrebbero essere selezionati nel tentativo che risultino "iso-risorse" all'interno del perimetro della spesa farmaceutica (o, al limite, dei costi variabili, quali le prestazioni specialistiche). Tutti gli indicatori selezionati sono convenienti nel medio periodo in quanto il miglioramento dell'esito comporta una riduzione degli eventi acuti successivi, le ospedalizzazioni, e, quindi, dei costi complessivi di gestione del paziente. Poiché il nostro Servizio Sanitario Nazionale è caratterizzato da vincoli di bilancio nel breve periodo

Figura 2
L'utilità degli indicatori di percorso nel processo di razionalizzazione della spesa farmaceutica



e non è in grado di sostenere una crescita non controllata della spesa farmaceutica, gli indicatori sono stati selezionati in modo tale da identificare, secondo la logica della matrice in **Figura 2**, sia le aree di sotto-spesa (e.g. la discontinuità terapeutica nei trattamenti cronici) sia le aree di sovra-spesa (e.g. l'uso di molecole inutilmente potenti, e costose, nei pazienti a ridotta severità di malattia). Ciò, al fine di risultare "iso-risorse" all'interno del perimetro della spesa farmaceutica.

Ovviamente, in seguito ad un miglioramento dei risultati di tali indicatori e a un processo di ri-allocazione delle risorse dalla sovra- alla sotto-spesa, qualora il saldo tra le aree in cui è necessario incrementare la spesa (aree di sotto-spesa) e quelle in cui è possibile ridurre la spesa (aree di sovra-spesa) fosse positivo, allora sarebbe opportuno prendere in considerazione politiche di limitazione della rimborsabilità oppure di incremento del fabbisogno.

Il caso dei farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia

Gli indicatori di appropriatezza prescrittiva sono elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche ed impiegati come unità di misurazione della qualità dell'assistenza. Essi mantengono un ruolo centrale in programmi di miglioramento della performance in sanità e vengono frequentemente utilizzati su base aziendale per il monitoraggio di interventi atti al miglioramento del comportamento diagnostico-terapeutico tra i medici prescrittori.

Nell'ambito del Rapporto OsMed 2012 [7], allo scopo di descrivere la situazione in Italia, sono stati calcolati un insieme di indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti sui dati contenuti nei flussi amministrativi correnti messi a disposizione da parte di un gruppo selezionato di ASL (Progetto Health-DB). Tra gli indicatori di aderenza sono inclusi sia gli indicatori di aderenza alle modalità d'uso dei farmaci sia gli indicatori di aderenza alle indicazioni terapeutiche dei farmaci.

Il database è descrittivo di un campione di circa 8 milioni di assistibili (circa il 13,5% della popolazione italiana complessiva), distribuiti geograficamente ed omogeneamente nelle aree del Nord, Centro, Sud. L'età media degli assistibili del campione di ASL selezionate è pari a 43,2 anni contro 43,3 anni del dato nazionale. La percentuale di maschi è pari a 48,4%, come il dato nazionale.

La prevalenza del trattamento con statine è risultata pari al 10,5% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (9,5% al Nord, 11,7% al Centro e 10,8% al Sud). La prevalenza del trattamento con statine è risultata in aumento in funzione dell'età dei pazienti (0,8% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 11,0% nella fascia di età 46-65 anni, 29,1% nella fascia di età 66-75 anni e 27,2% nella fascia di età superiore a 75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+5,2% nel 2012 rispetto al 2011 e +6,1% nel 2011 rispetto al 2010). La percentuale di pazienti con pregresso evento cardiovascolare o diabete trattati con statine è risultata del 55,3%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+1,1% nel 2011 rispetto al 2010 e +1,9% nel 2010 rispetto al 2009) (**Tabella 1**, INDICATORE H-DB 2.1). La percentuale di soggetti trattati è risultata leggermente superiore al Sud (58,1%), rispetto al Nord (55,0%) ed al Centro (52,6%). L'analisi per genere non evidenzia sensibili differenze, mentre l'età sembra influenzare in maniera rilevante l'uso della terapia con statine. La

Tabella 1 Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con farmaci ipolipemizzanti (Fonte: OsMed 2012, [7])

N	2011		2010		2009	
	N=195.449		N=186.508		N=174.677	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	55,3	1,1	54,7	1,9	53,6	/
Area geografica						
Nord	55,0	3,5	53,2	3,6	51,3	/
Centro	52,6	0,4	52,4	2,9	50,9	/
Sud	58,1	0,5	57,8	0,2	57,7	/
Genere						
Maschio	57,0	1,1	56,4	2,2	55,2	/
Femmina	53,4	1,2	52,7	1,5	52,0	/
Classi di età						
≤45	24,2	-4,2	25,3	-0,1	25,3	/
46-65	57,3	-0,1	57,4	1,6	56,5	/
66-75	64,2	1,8	63,1	1,9	61,9	/
>75	50,0	2,9	48,6	3,1	47,1	/
Follow-up fino al 31-12-2012	55,3		59,3		62,2	

Tabella 2 Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con farmaci ipolipemizzanti ad alta efficacia (Fonte: *OsMed 2012, [7]*)

N	2011		2010		2009		
	N=160.958		N=148.667		N=133.607		
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %	
TOTALE	58,7	2,3	57,4	2,0	56,3	/	
Area geografica							
	Nord	57,4	0,4	57,1	1,9	56,1	/
	Centro	56,2	1,1	55,6	-1,2	56,2	/
	Sud	63,4	5,7	60,0	6,0	56,6	/
Genere							
	Maschio	61,4	2,6	59,9	2,6	58,3	/
	Femmina	55,6	1,9	54,6	1,1	54,0	/
Classi di età							
	≤45	62,9	1,1	62,2	-0,1	62,3	/
	46-65	62,1	2,5	60,5	1,6	59,6	/
	66-75	58,5	2,2	57,3	2,2	56,0	/
	>75	55,1	3,0	53,5	2,8	52,1	/
Progresso trattamento							
	Nuovi trattati	57,4	7,3	53,5	2,4	52,2	/
	Già in trattamento	59,0	1,4	58,1	1,8	57,1	/

fascia di età compresa tra 66 e 75 anni è risultata essere associata alla percentuale più elevata di soggetti trattati (64,2%).

La percentuale di pazienti trattati con statine di 2° livello¹ nell'anno 2012 con pregresso evento cardiovascolare o diabete è risultata del 58,7%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+2,3% nel 2012 rispetto al 2011 e +2,0% nel 2011 rispetto al 2010) (**Tabella 2**, INDICATORE H-DB 2.4). Rispetto al Nord e al Centro, al Sud la percentuale di soggetti trattati con statine di 2° livello è risultata leggermente superiore (63,4% con un incremento di +5,7% rispetto al 2011 e di +6,0% del 2011 rispetto al 2010). La percentuale è risultata leggermente superiore nei soggetti di genere maschile (61,4% rispetto al 55,6% del genere femminile) e nelle fasce di età più giovani (62,9% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 62,1% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 58,5% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 55,1% nella fascia di età superiore a 75 anni). L'analisi non ha evidenziato una significativa differenza tra soggetti nuovi trattati e già in trattamento.

La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con statine è risultata del 39,5%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+3,2% nel 2011 rispetto al 2010 e +5,0% nel 2010 rispetto al 2009) (**Tabella 3**, INDICATORE H-DB 2.5). La percentuale di soggetti aderenti è risultata leggermente superiore al Nord (45,3%) rispetto al Centro (36,8%) al Sud (34,1%) e nei soggetti di genere maschile (42,9% rispetto al 36,3% del genere femminile).

L'aderenza più elevata è stata osservata nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni (42,7%) rispetto al 22,5% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, al 37,7% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni e al 40,3% nella fascia di età superiore a 75 anni, e nei pazienti già in trattamento (44,3% rispetto al 22,1% dei pazienti nuovi trattati). L'aderenza al trattamento con statine varia in relazione alle caratteristiche cliniche dei soggetti trattati (45,2% nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare o diabete e 37,9% nei soggetti senza pregresso evento cardiovascolare o diabete).

Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con statine è risultata del 44,2%.

¹Per l'analisi sono stati considerati gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine: ATC C10AA) e le statine in associazione (ATC C10BA). Tali farmaci sono stati classificati in statine di 2° livello: atorvastatina (codice ATC C10AA05), rosuvastatina (codice ATC C10AA07), simvastatina al dosaggio 80mg (codice ATC C10AA01), simvastatina ed ezetimibe (codice ATC C10BA02) e statine di 1° livello: simvastatina, escluso dosaggio 80mg, lovastatina (codice ATC C10AA02), pravastatina (codice ATC C10AA03), fluvastatina (codice ATC C10AA04).

Tabella 3 Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci ipolipemizzanti aderenti al trattamento ipolipemizzante (Fonte: OsMed 2012, [7])

N	2011		2010		2009		
	N=612.608		N=575.118		N=529.821		
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %	
TOTALE	39,5	3,2	38,3	5,0	36,5	/	
Area geografica							
	Nord	45,3	1,7	44,6	5,9	42,1	/
	Centro	36,8	0,1	36,8	10,6	33,2	/
	Sud	34,1	10,2	31,0	-2,9	31,9	/
Genere							
	Maschio	42,9	2,8	41,8	4,2	40,1	/
	Femmina	36,3	3,7	35,0	5,9	33,1	/
Classi di età							
	≤45	22,5	2,2	22,0	2,1	21,5	/
	46-65	37,7	2,1	36,9	3,9	35,6	/
	66-75	42,7	3,5	41,3	5,3	39,2	/
	>75	40,3	4,0	38,7	6,1	36,5	/
Progresso trattamento							
	Nuovi trattati	22,1	-0,6	22,3	/	/	/
	Già in trattamento	44,3	2,7	43,1	/	/	/
Comorbidità							
	Senza pregresso evento CV o diabete	37,9	2,9	36,8	/	/	/
	Con pregresso evento CV o diabete	45,2	3,4	43,8	/	/	/
	TOTALE senza occasionali	44,2	3,0	42,9	4,3	41,2	/

La percentuale di pazienti trattati con statine nell'anno 2012 senza pregresso evento cardiovascolare o diabete è risultata del 77,1%, leggermente in calo rispetto agli anni precedenti (-0,8% nel 2012 rispetto al 2011 e -1,3% nel 2011 rispetto al 2010) (Tabella 4, INDICATORE H-DB 2.2). Quando la valutazione della presenza di pregresso evento cardiovascolare o di diabete avviene a partire dal 1 gennaio 2009, la percentuale di pazienti trattati diventa del 73,9%. La percentuale di pazienti trattati con statine è risultata leggermente superiore al Nord (78,1%) e al Centro (78,4%) rispetto al Sud (73,9%) e nei soggetti di genere femminile (79,4% rispetto al genere maschile 74,7%).

Tabella 4 Percentuale di pazienti trattati con farmaci ipolipemizzanti senza pregressi evento CV o diabete (Fonte: OsMed 2012, [7])

N	2012		2011		2010		
	N=703.644		N=668.852		N=630.259		
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %	
TOTALE	77,1	-0,8	77,8	-1,3	78,8	/	
Area geografica							
	Nord	78,1	-0,2	78,3	-1,5	79,5	/
	Centro	78,4	-1,0	79,2	-0,8	79,8	/
	Sud	73,9	-1,5	74,9	-1,9	76,4	/
Genere							
	Maschio	74,7	-1,1	75,6	-1,7	76,9	/
	Femmina	79,4	-0,6	79,8	-0,9	80,6	/
Classi di età							
	≤45	87,8	-0,9	88,5	-1,1	89,5	/
	46-65	78,4	-0,5	78,8	-1,3	79,8	/
	66-75	75,1	-0,8	75,8	-1,3	76,8	/
	>75	76,8	-0,9	77,5	-1,3	78,5	/
Progresso trattamento							
	Nuovi trattati	84,2	0,0	84,3	-0,5	84,7	/
	Già in trattamento	75,2	-0,9	75,9	-1,3	77,0	/
	Progresso dal 01-01-2009	73,9		75,9		78,3	

Tabella 5 Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete trattati con farmaci ipolipemizzanti a bassa efficacia (Fonte: OsMed 2012, [7])

N	2012		2011		2010		
	N=542.686		N=520.185		N=496.652		
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %	
TOTALE	45,8	-2,1	46,8	-0,1	46,9	/	
Area geografica							
	Nord	46,8	-1,0	47,2	0,5	47,0	/
	Centro	48,0	-1,7	48,9	1,7	48,0	/
	Sud	41,0	-4,6	43,0	-4,2	44,9	/
Genere							
	Maschio	42,1	-3,3	43,5	-1,4	44,1	/
	Femmina	49,1	-1,3	49,7	0,9	49,3	/
Classi di età							
	≤45	41,0	-3,9	42,7	0,6	42,4	/
	46-65	43,0	-1,9	43,9	1,2	43,3	/
	66-75	46,2	-2,2	47,2	-0,5	47,5	/
	>75	49,4	-2,8	50,8	-1,8	51,7	/
Progresso trattamento							
	Nuovi trattati	49,4	-5,2	52,1	1,8	51,2	/
	Già in trattamento	44,8	-0,9	45,2	-0,6	45,4	/

In relazione all'età si evidenziano differenze significative: la fascia di età inferiore o uguale a 45 anni è risultata essere associata alla percentuale più elevata di soggetti trattati senza pregresso evento cardiovascolare o diabete (87,8%). Analogamente, i pazienti nuovi alla terapia con statine sono risultati essere associati ad una percentuale più elevata di soggetti trattati (84,2% rispetto al 75,2% nei pazienti già in trattamento).

La percentuale di pazienti trattati con statine di 1° livello nell'anno 2012 senza pregresso evento cardiovascolare o diabete è risultata del 45,8%, leggermente in calo rispetto agli anni precedenti (-2,1% nel 2012 rispetto al 2011 e -0,1% nel 2011 rispetto al 2010) (Tabella 5, INDICATORE H-DB 2.3). La percentuale di pazienti trattati è risultata leggermente superiore al Centro (48,0%), rispetto al Nord (46,8%) e al

Tabella 6 Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci ipolipemizzanti occasionali al trattamento ipolipemizzante (Fonte: OsMed 2012, [7])

N	2011		2010		2009		
	N=612.608		N=575.118		N=529.821		
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %	
TOTALE	10,6	-1,3	10,7	-5,3	11,3	/	
Area geografica							
	Nord	7,0	1,7	6,9	-6,5	7,3	/
	Centro	12,0	2,4	11,8	-7,4	12,7	/
	Sud	14,3	-6,1	15,3	-2,9	15,7	/
Genere							
	Maschio	9,8	-1,7	10,0	-5,4	10,6	/
	Femmina	11,3	-0,9	11,4	-5,2	12,1	/
Classi di età							
	≤45	27,1	-3,0	27,9	-3,9	29,1	/
	46-65	11,8	-0,9	11,9	-2,7	12,3	/
	66-75	8,3	-0,3	8,3	-6,6	8,9	/
	>75	9,6	-0,9	9,7	-7,6	10,5	/
Progresso trattamento							
	Nuovi trattati	32,6	3,2	31,6	/	/	/
	Già in trattamento	4,6	2,2	4,5	/	/	/
Comorbidità							
	Senza pregresso evento CV o diabete	11,6	-0,5	11,7	/	/	/
	Con pregresso evento CV o diabete	7,1	-3,0	7,3	/	/	/

Sud (41,0%), nei soggetti di genere femminile (49,1% rispetto al 42,1% del genere maschile), nei soggetti più anziani (41,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 43,0%, nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 46,2% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 49,4% nella fascia di età superiore a 75 anni) e nei pazienti nuovi trattati (49,4% rispetto al 44,8% nei pazienti già in trattamento).

La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con statine è risultata del 10,6%, in calo rispetto agli anni precedenti (-1,3% nel 2011 rispetto al 2010 e -5,3% nel 2010 rispetto al 2009) (**Tabella 6**, INDICATORE H-DB 2.6). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Centro (12,0%) e al Sud (14,3%) rispetto al Nord (7,0%) e leggermente superiore nei soggetti di genere femminile (11,3% rispetto al 9,8% del genere maschile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (27,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 11,8% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 8,3% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 9,6% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (32,6% rispetto al 4,6% dei pazienti già in trattamento) e nei soggetti senza pregresso evento cardiovascolare o diabete (11,6% rispetto al 7,1% dei soggetti con pregresso evento cardiovascolare o diabete).

Le implicazioni economiche dell'appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti

Il risparmio ottenibile da una maggiore appropriatezza della prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti, unitamente a quello ottenibile dalla riduzione delle prescrizioni occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, consentirebbe un re-investimento delle risorse economiche.

Le implicazioni economiche dell'appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti sono valutabili nel medio-lungo termine e nel breve termine.

Rispetto alla prima prospettiva, quella di medio-lungo termine, una maggiore aderenza al trattamento è associata a una riduzione delle ospedalizzazioni per motivi cardio-cerebrovascolari e, conseguentemente, a una riduzione, o quanto meno ad un differimento, dei costi assistenziali del paziente in prevenzione cardiovascolare (**Figura 3**). Secondo alcuni autori [4], una maggiore aderenza al trattamento ipolipemizzante determina, da un lato, un incremento del costo per il trattamento farmacologico e, dall'altro, in modo oltre che commisurato, un decremento del costo per le altre prestazioni assistenziali (accertamenti, visite e, soprattutto, ospedalizzazioni).

Ferma restando la centralità di tale prospettiva di medio-lungo termine, risulta importante prendere in considerazione alcune delle criticità del nostro Servizio Sanitario Nazionale. In primo luogo, l'attuale sistema di remunerazione delle attività sanitarie non è orientato al rimborso della patologia quanto piuttosto al rimborso dei suoi singoli "fattori di produzione" (in altre parole, esiste un centro di costo "farmaco ipolipemizzante" e non un centro di costo "dislipidemie", con la conseguenza che l'ottimizzazione del primo non coincide necessariamente con l'ottimizzazione del secondo) [8].

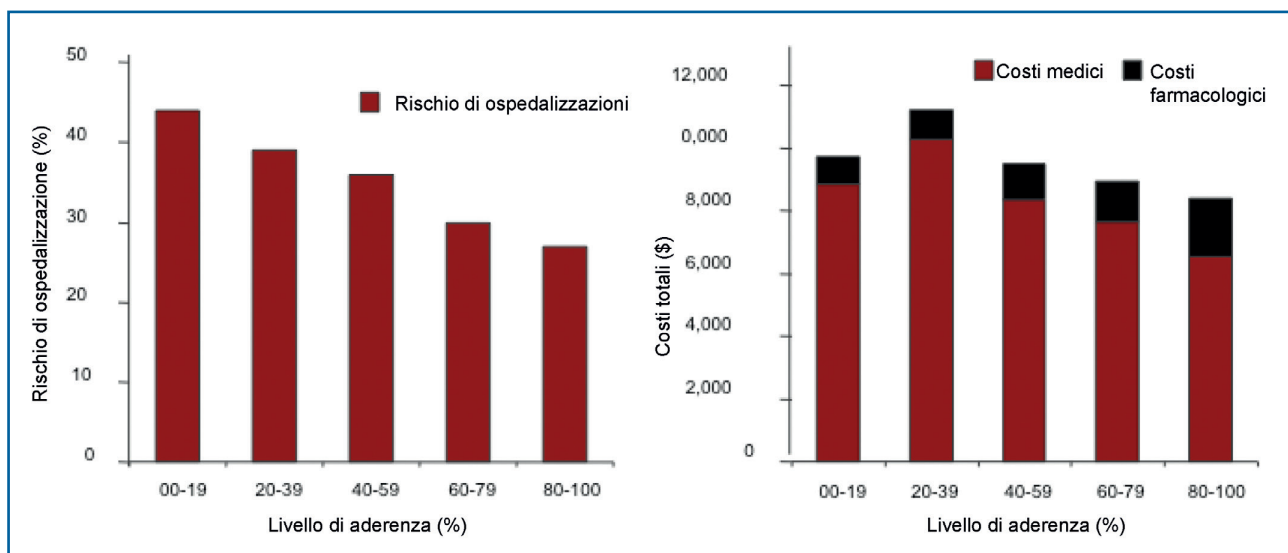


Figura 3 Relazione tra aderenza al trattamento, morbilità cardiovascolare e consumo di risorse sanitarie (Modificata da Sokol et al., [4])

In secondo luogo, la prospettiva temporale di valutazione degli interventi assistenziali per cui i tempi della patogenesi (anni nel caso delle dislipidemie) non coincidono con i tempi di gestione dei costi assistenziali.

Rispetto alla seconda prospettiva, quella di *breve termine*, una maggiore aderenza al trattamento è funzionale al miglioramento del processo di allocazione delle risorse attraverso lo spostamento delle risorse stesse dalle *aree di sovra-spesa* (**Figura 4**: INDICATORE 2.1, pazienti con pregresso evento cardiovascolare diabete in trattamento con statine; INDICATORE 2.4, pazienti con pregresso evento cardiovascolare diabete in trattamento con statine di 2° livello; INDICATORE 2.5, pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento) alle *aree di sotto-spesa* (**Figura 5**: INDICATORE H-DB 2.3, pazienti senza pregresso evento cardiovascolare diabete in trattamento con statine di 1° livello; INDICATORE 2.6, pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento; INDICATORE 2.2, pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento cardiovascolare diabete).

Figura 4

Elasticità della spesa per farmaci per l'ipercolesterolemia rispetto ad una variazione unitaria dell'appropriatezza prescrittiva (Modificato da OsMed 2012, [7])

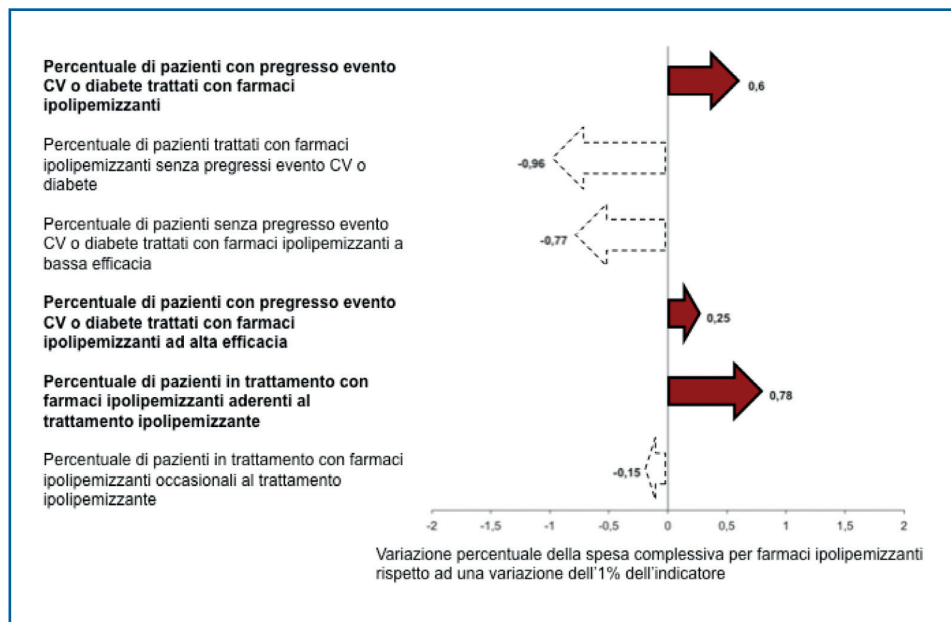
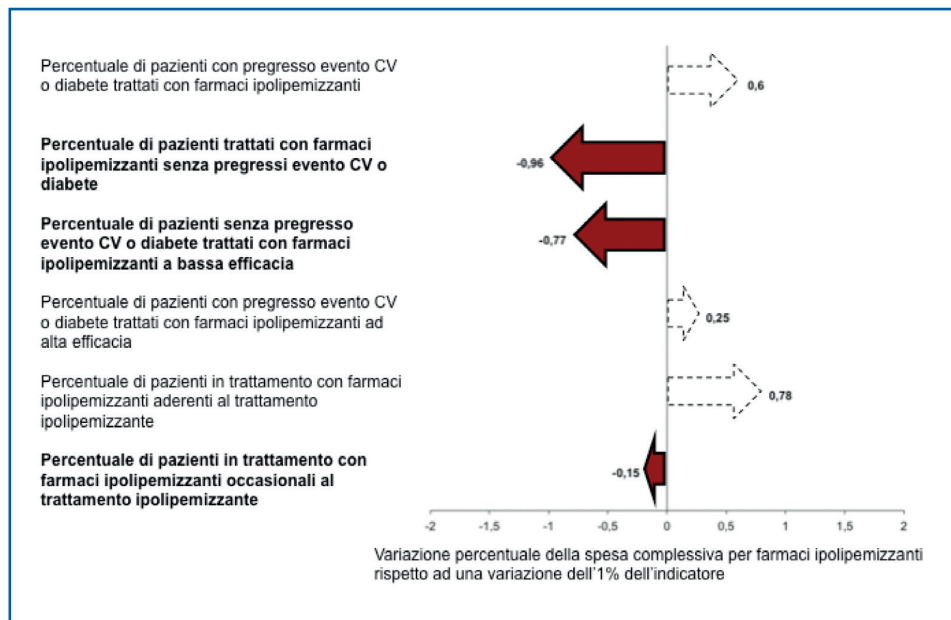


Figura 5

Elasticità della spesa per farmaci per l'ipercolesterolemia rispetto ad una variazione unitaria dell'appropriatezza prescrittiva (Modificato da OsMed 2012, [7])



A titolo di approfondimento, nell'ambito delle implicazioni economiche dell'appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti, un uso preferenziale di statine di 1° livello nei pazienti senza pregresso evento cardiovascolare o diabete determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per statine (**Figura 4**) mentre un uso preferenziale di statine di 2° livello nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare o diabete determinerebbe un incremento sulla spesa farmaceutica per statine (**Figura 5**), con un saldo tuttavia negativo sulla spesa in quanto i pazienti trattabili efficacemente con statine di 1° livello (a costo inferiore) sono molti di più di quelli trattabili efficacemente con statine di 2° livello. Tale risparmio, unitamente a quello ottenibile dalla riduzione degli occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento (**Figura 5**), consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento, in una maggiore elezione al trattamento nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare o diabete e in un maggior uso di principi attivi ad alta efficacia (e costo superiore) nei pazienti a maggior rischio cardiovascolare (pazienti con pregresso evento cardiovascolare) con indicazione specifica (**Figura 4**).

Bibliografia

- [1]. Degli Esposti L, Valpiani G, Baio GL. Valutare l'efficacia degli interventi in sanità. Guida alla raccolta ed alla gestione dei dati clinici ed amministrativi. 2002. Roma: Il Pensiero Scientifico.
- [2]. Degli Esposti L, Valpiani G. Pharmacoeconomic burden of undertreating hypertension. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:907-28.
- [3]. Osterberg L. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
- [4]. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43:521-530.
- [5]. Lenfant C. Clinical Research to Clinical Practice – Lost in Translation? *N Engl J Med* 2003; 349:868-74.
- [6]. WHO. Adherence to long-termtherapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003.
- [7]. OSMED. Rapporto nazionale, anno 2012. L'uso dei farmaci in Italia. In: Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento.
- [8]. Garrison L, Towse A. The Drug Budget Silo Mentality in Europe: An Overview. *Value in Health*, 2003; 6:S1-9.

IL RUOLO DEL FARMACISTA IN OSPEDALE

The Role of the Pharmacist in Hospital

Francesco Cattel, Emanuela Caiazza, Elisa Sciorsci, Francesca Re, Matilde Scaldaferrì, Diego Barilà, Maurizio Ferroni

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia

Keywords

Hospital pharmacoconomics
Risk management
Clinical pharmacist

Abstract

The hospital pharmacist's perspective is recently changing in Italy. Recession and political crisis led to make choices more carefully because of economic resources available, including those about health. At the same time, hospital pharmacists have to be a part of a clinical team, understanding the different professions and the needs of patients. Innovation is a challenge that goes through the new skills and the implementation of its role. The aim of this article is to provide an overview of the role of hospital pharmacist so far and of its evolution over time.

Introduzione

L'obiettivo primario del farmacista ospedaliero non è più la produzione e la distribuzione del medicinale, ma l'intervento farmacoterapico mirato alla guarigione o quantomeno alla miglior qualità di vita per il malato.

Il settore farmaceutico sta affrontando una fase di profonda evoluzione e cambiamento che ha costretto a ripensare alla figura del farmacista in quanto tale, alla sua prospettiva e ai suoi interlocutori. È forse poco corretto parlare della professione del farmacista in chiave univoca, poiché i numerosi cambiamenti istituzionali, sociali e di mercato costringono ad una visione caleidoscopica del farmacista, scomposta in diverse figure. Nel giro di poco tempo la dimensione economica ha impattato sul ruolo e sull'immagine non solo del farmacista di comunità, ma anche di quello che opera nelle strutture sanitarie, territoriali e ospedaliere, pubbliche e private o nelle aziende farmaceutiche. Le competenze richieste e le attività del farmacista vanno via via diversificandosi, e non solo a seconda delle mansioni svolte nella struttura in cui opera, ma anche in base al contesto istituzionale, al background dell'azienda e infine, ma non meno importante, alla collocazione geografica.

Il farmacista da un lato si è dovuto interfacciare con le politiche di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera e territoriale, dall'altro ha dovuto far fronte alle richieste di collaborazione delle farmacie per l'erogazione di nuovi servizi assistenziali da parte dei Servizi Sanitari Regionali, il tutto in un contesto di mutamento sociale del rapporto di fiducia tra le professioni sanitarie e i pazienti. A questo bisogna aggiungere anche l'inevitabile incremento dei bisogni di salute e prestazioni sanitarie legate, da un lato, ad un fattore culturale e, dall'altro, all'invecchiamento della popolazione.

In questo scenario si inserisce la complessa *mission* del Farmacista Ospedaliero che, nel rispetto della normativa vigente, consiste nell'“essere parte attiva del processo assistenziale, rendendo disponibili prestazioni e informazioni atte ad assicurare interventi terapeutici efficaci, sicuri ed economicamente compatibili” ma che, col tempo ha acquisito nuove competenze in tre grandi aree d'intervento: logistica, per quanto riguarda l'acquisizione e la distribuzione di farmaci e materiale sanitario; tecnica, nel settore di preparazione e manipolazione di medicinali; clinica, articolandosi in diversi settori, dalla pharmacoconomia al *Risk Management*, dalla gestione del Governo clinico alla Sperimentazione, implementata dall'introduzione della nuova figura del Farmacista Clinico o di Reparto.

Il governo clinico ha attraversato varie fasi e affonda le sue radici nei primi degli anni ottanta; infatti, in un primo tempo l'obiettivo di gestire il paziente tramite un ottimale sfruttamento di beni, servizi, tecnologie, ecc. era raggiunto tramite la gestione e il controllo preventivo per mezzo di leggi, regolamenti e semplici esercizi di bilancio

finanziario (preventivo e consuntivo). Il governo clinico viene definito infatti come *“il sistema attraverso il quale le organizzazioni sanitarie si rendono responsabili per il miglioramento continuo dei loro servizi e garantiscono elevati standard di performance assistenziale, assicurando le condizioni ottimali nelle quali viene favorita l'eccellenza clinica”* [1].

Nel corso degli anni il governo clinico ha spostato la sua attenzione sulle attività in grado di accompagnare il paziente, gestendo e modulando tutti gli aspetti che concorrono al suo ottimale stato di salute. A partire da ciò il ruolo del farmacista ospedaliero ha subito una riconfigurazione: è prima di tutto l'esperto del farmaco e di tutte le problematiche a esso connesse; il farmacista si è evoluto da preparatore e dispensatore del farmaco, attività orientata alla gestione del prontuario, alla logistica e alla galenica tradizionale, a farmacista di reparto, attività orientata alla patologia e quindi all'ottimizzazione della terapia, a farmacista clinico erogatore di *“pharmaceutical care”*, attività volta alla presa in carico della terapia del singolo paziente bilanciando in modo intelligente l'assegnazione delle risorse, il tutto coadiuvato dallo sviluppo di un sistema di *knowledge management*, aggiornamento professionale, condivisione di conoscenze e competenze a livello aziendale rispetto all'uso del farmaco, valutandone l'appropriatezza d'uso. Il palco su cui si muove l'attore-farmacista gli impone di evolversi coerentemente con le dinamiche dell'ambiente in cui opera, nella consapevolezza che ripensare al proprio ruolo e rimodellarsi non è solo un'esigenza dettata da valutazioni economiche contingenti, ma è l'unico modo per dare nuova vita a quel complesso sistema di valori e competenze che da sempre caratterizza la professione del farmacista.

Il team multidisciplinare

Il farmacista ospedaliero, inserito in un team multidisciplinare accanto al medico e all'infermiere, si configura come un valido strumento per creare un ambiente che favorisce l'espressione di un'eccellenza clinica compatibile con le risorse economiche assegnate.

Nel lavoro di gruppo si stabiliscono dei meccanismi per i quali il lavoro individuale influenza la performance di tutta la squadra e quindi il miglioramento delle competenze del singolo professionista rafforza la qualità del lavoro degli altri e svolge un ruolo essenziale nella prevenzione dei rischi per i pazienti.

Esperienze di varie Aziende Ospedaliere hanno dimostrato quanto sia importante la creazione di un team multidisciplinare che coinvolga medico, farmacista e infermiere: è risultato evidente come, ad esempio, quando il farmacista interviene con la sua professionalità nell'attività di distribuzione diretta, i risultati siano complessivamente vincenti dal punto di vista economico e dell'appropriatezza prescrittiva, in ragione della tutela e del miglioramento del percorso terapeutico del paziente, in collaborazione con il clinico di riferimento [2].

Alle dissertazioni semplicistiche che vedevano il clinico come responsabile di diagnosi, cura e somministrazione del farmaco e relegavano il farmacista al ruolo di dispensatore del farmaco e burocrate intento a ridurre la spesa farmaceutica, si è contrapposto un tentativo di cambiamento che ha portato, specie in alcune realtà italiane, ad una collaborazione tra professionisti sanitari e che ha coinvolto il farmacista a pieno titolo nel percorso terapeutico. L'implementazione di linee guida condivise e di informazione indipendente, l'attenzione posta al corretto utilizzo delle risorse, il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e, di conseguenza, la riduzione dell'errore clinico, sono processi che dovrebbero coinvolgere il farmacista ospedaliero in un team multidisciplinare.

L'esperienza del farmacista di dipartimento si muove in questo senso e prende le mosse da realtà già esistenti in altri Paesi europei e non, come la Gran Bretagna o gli Stati Uniti, in cui il farmacista è integrato nella vita del reparto, sfrutta le proprie competenze, consapevole di avere uguali responsabilità ma anche la stessa motivazione e ugual soddisfazione del team di esperti con cui collabora *in primis* per il bene del paziente. Niente di tutto ciò è frutto di improvvisazione e per far sì che si lavori in un clima cooperativo e che le proprie competenze siano riconosciute, lì dove non basta più un titolo a “fare” un professionista della salute, è necessario che siano attivati dei percorsi che formino i giovani professionisti ad un ruolo ancora poco noto e poco presente in Italia, fatto salva qualche eccezione come Torino, Bari o Palermo, che promuovano l'instaurarsi di una solida alleanza operativa tra medici, infermieri e farmacisti e, nel contempo, con il paziente e i familiari.

Finora il farmacista, quale “esperto del farmaco”, è stato chiamato a far parte di comitati di valutazione (commissioni terapeutiche, commissioni di gara.), a effettuare delle scelte consapevoli e a valutare l'utilizzo dei farmaci secondo criteri di appropriatezza che rispondano alle vigenti normative, a evidenze scientifiche, a valutazioni farmacoeconomiche. Un maggior impegno condiviso nell'appropriatezza delle prescrizioni - derivanti da un'analisi critica dei lavori scientifici, da una maggiore comune attenzione all'impiego di linee guida, da una costante aderenza ai protocolli stabiliti in équipe - potrà condurre a individuare soluzioni diagnostico-terapeutiche, evitando trattamenti a oltranza, dannosi e costosi, e permettendo quella lotta agli sprechi capace di ottenere ampi margini di risparmio. Si rende urgente, quindi, la valutazione della reale portata innovativa del nuovo farmaco da parte del team, il suo rapporto costo-efficacia e si necessita, forse ancora di più, di una standardizzazione delle informazioni all'interno del gruppo di lavoro.

La gestione del rischio clinico

La maggior parte dei Paesi occidentali ha identificato nel farmacista di reparto una figura professionale in grado di affrontare le criticità in ambito clinico, con particolare attenzione all'appropriatezza prescrittiva, al rischio clinico e alla corretta allocazione e gestione delle risorse nel campo del farmaco.

La gestione del rischio clinico comprende un insieme di iniziative volte a ridurre il verificarsi di danni o eventi avversi correlati con le prestazioni sanitarie. Gli eventi avversi dovuti ad errori durante il processo di gestione del farmaco sono riconosciuti come la causa di danno più frequente nei pazienti ospedalizzati. Il verificarsi di questi eventi, per lo più prevenibili ed evitabili (con un *range* tra i diversi studi che varia dal 28% al 56% dei casi [3], anche se non tutti seguiti da danno al paziente) mette in evidenza possibili carenze organizzative, quali la mancanza o l'inadeguata implementazione di specifiche procedure e/o l'insufficiente comunicazione tra operatori, nonché una formazione non idonea [4]. Negli Stati Uniti, il Dipartimento della Salute ha dichiarato che oltre 770.000 tra *injuries* e morti sono state causate da effetti avversi ai farmaci, con un costo di circa 5 milioni di dollari all'anno per gli ospedali americani [5]. I fattori individuali hanno un peso importante nella pratica clinica ma spesso altre componenti, insite nell'organizzazione, determinano il verificarsi dell'errore. La prevenzione degli eventi avversi dovuti a errori in corso di terapia farmacologica legata all'uso dei farmaci cosiddetti *LASA* (farmaci che hanno nomi o confezioni simili e farmaci che hanno nomi di simile pronuncia: *Look-Alike/Sound-Alike*) è uno degli ambiti più rilevanti nel contesto delle iniziative per la sicurezza delle cure. Tali errori sono riconosciuti come la principale causa di danno nei pazienti ospedalizzati [6, 7].

Gli errori più frequenti nell'uso dei farmaci avvengono durante le fasi del processo terapeutico nella prescrizione, trascrizione/interpretazione, preparazione, distribuzione e somministrazione del farmaco [8]. Le strategie di prevenzione degli errori in terapia attuate finora si sono concentrate su alcuni elementi cardine:

- L'utilizzo di tecnologie informatizzate: le prescrizioni attraverso i sistemi informatizzati hanno portato ad una maggiore garanzia in merito alla sicurezza dei dati e quindi a quella dei pazienti e hanno permesso la tracciabilità del percorso del farmaco fino al momento della somministrazione.
- La distribuzione dei farmaci in “dose unitaria”: il cosiddetto Decreto Balduzzi del Settembre 2013 [9] sancisce che “Previa autorizzazione dell'Aifa, la farmacia ospedaliera può allestire dosaggi individuali (..) le Regioni sono autorizzate a sperimentare, nei limiti delle loro disponibilità di bilancio, *sistemi di riconfezionamento, anche personalizzato, e di distribuzione dei medicinali agli assistiti in trattamento presso strutture ospedaliere e residenziali, al fine di eliminare sprechi di prodotti e rischi di errore e di consumi impropri ...*”. L'uso della dose unitaria dovrebbe così permettere la verifica di ogni singola prescrizione e della preparazione della terapia giornaliera per ogni paziente. In questo modo, non solo ci si aspetta un abbattimento della percentuale degli errori di distribuzione, ma anche di quelli di somministrazione. L'uso della dose unitaria dovrebbe inoltre ridurre i costi indiretti legati all'impiego del personale, con riduzione dei tempi dedicati alla gestione delle scorte e alla somministrazione, e potrebbe generare un risparmio per l'Azienda in termini di riduzione delle scorte di reparto con benefici di capitale economico non impegnato, azzeramento degli scaduti e diminuzione del consumo totale di farmaci.

- La partecipazione attiva dei farmacisti nella gestione del processo clinico in collaborazione con medici ed infermieri [10]. Infatti i risultati che si possono ottenere dipendono dall'attuazione di piani multidisciplinari che presuppongono un forte cambiamento culturale. A tal scopo il Ministero della Salute ha sviluppato un sistema di allerta per quelle condizioni cliniche ed assistenziali ad elevato rischio di errore, introducendo una serie di "raccomandazioni" per offrire agli operatori sanitari informazioni su condizioni particolarmente pericolose, che possono causare gravi e fatali conseguenze ai pazienti.

Appropriatezza nell'uso dei farmaci

Ove presente, il farmacista ospedaliero può attuare un approccio multidisciplinare, permettendo di intervenire su un aspetto fondamentale del "governo" del farmaco in una realtà sanitaria: l'appropriatezza prescrittiva, definita come misura dell'adeguatezza delle terapie farmacologiche adottate per trattare uno specifico stato patologico.

Il farmacista, in virtù delle conoscenze e competenze in materia di farmacologia, tecnica farmaceutica, farmacodinamica e farmacocinetica acquisite durante il percorso formativo e nell'esercizio dell'attività professionale, "*mette a disposizione dei pazienti e dei colleghi il frutto delle proprie esperienze tecnico-scientifiche*" (articolo 7 del Codice deontologico del Farmacista), affiancandosi agli altri professionisti della Salute, nel rispetto degli specifici ambiti di attività riconosciuti dalla legge, garantendo il corretto impiego dei farmaci da parte dei cittadini e monitorando l'efficacia della terapia prescritta.

Qualsiasi monitoraggio del consumo di medicinali non può prescindere dall'analisi dei profili di appropriatezza d'uso dei medicinali attraverso l'individuazione di indicatori idonei a sintetizzare sia le scelte prescrittive del medico, sia le modalità di utilizzazione del farmaco da parte del paziente. L'inappropriatezza prescrittiva è causa di un aumento delle visite ambulatoriali, del tasso di ospedalizzazione e del rischio di morte, con un conseguente impatto clinico ed economico da non sottovalutare [11, 12.] Durante la fase di distribuzione dei farmaci ai pazienti, si è cercato di rilevare eventuali problemi legati ai trattamenti prescritti, sperimentando la trasformazione del momento di dispensazione in uno di rilevazione, analisi, valutazione della terapia, della patologia e dei bisogni dei pazienti e inoltre garantendo un valido supporto gestionale per il monitoraggio della spesa farmaceutica aziendale.

Per definire l'appropriatezza prescrittiva in senso stretto sono necessarie analisi che permettano di confrontare le modalità prescrittive con standard predefiniti (*analisi dell'aderenza*), intendendo sia l'aderenza alle *modalità d'uso dei farmaci* (ad es. l'uso continuativo dei farmaci nei trattamenti cronici) sia l'aderenza alle *indicazioni terapeutiche* (ad es. la prescrizione dei farmaci con specifica indicazione per la tipologia di paziente considerato) [13].

Gli studi finora condotti hanno evidenziato che dal 30% al 50% dei pazienti non prende completamente o in parte i farmaci prescritti; ciò costituisce un problema soprattutto in caso di patologie croniche e un fattore di rischio soprattutto nella popolazione anziana [14], nonché è causa di procedure e di ospedalizzazioni non necessarie [15]. L'aderenza alla terapia non va intesa semplicemente come assunzione della stessa: essa coinvolge, infatti, un'ampia serie di cambiamenti di comportamento e di stile di vita, ciascuno dei quali svolge un ruolo importante per la riuscita del trattamento (per es., la dieta, l'attività fisica, il controllo dello stress).

La stessa OMS definisce l'aderenza come "un importante modificatore dell'efficacia dei sistemi sanitari" e che "aumentare l'aderenza terapeutica può avere un impatto sulla salute della popolazione molto maggiore di ogni miglioramento di specifici trattamenti terapeutici".

Infatti, la maggior aderenza ai trattamenti produce benefici economici in termini di costi correlati alla malattia e di conseguenti ospedalizzazioni.

Nell'ambito del percorso terapeutico globale del paziente, l'obiettivo è quello di elaborare una modalità strutturata di colloquio con il paziente e di gestione della terapia utili a favorire la piena aderenza.

In questo caso, il farmacista può senz'altro affiancare le altre figure professionali preposte alla presa in carico del paziente fornendo tutte le informazioni necessarie e corrette sui farmaci prescritti; inoltre il farmacista è formato alle abilità del counseling, attraverso l'ascolto attivo dei bisogni del paziente, e può metterlo in condizione di scegliere responsabilmente e consapevolmente in merito ai trattamenti e ai comportamenti da adottare.

Risk management e dispositivi medici

I dispositivi medici (DM) costituiscono lo strumento quotidiano di lavoro per il personale sanitario, impattano direttamente sulla salute dei pazienti e rappresentano per le strutture sanitarie un fattore produttivo sofisticato dalle cui caratteristiche e modalità di impiego nei processi assistenziali dipende la qualità delle prestazioni erogate [16]. Il consumo di dispositivi medici ha ormai raggiunto un'incidenza tale in ospedale da far pensare ad un pareggio con il comparto farmaceutico da qui a breve. Il dispositivo medico è l'emblema dell'innovazione tecnologica, importante fattore di miglioramento della salute della popolazione. Il concetto di appropriatezza negli acquisti di tecnologie biomediche dipende dall'appropriatezza della spesa, dell'acquisto e nell'utilizzo dei DM (**Figura 1**).

L'introduzione di nuove tecnologie in sanità non può prescindere da una puntuale e attenta analisi sia delle ricadute per i pazienti (analizzabili attraverso studi di *Evidence Based Medicine*) sia dell'interazione della tecnologia con l'uomo (operatore e/o paziente), l'organizzazione, il sistema e l'ambiente (studi di Health Technology Assessment, HTA). Infatti è noto che una gran parte degli errori in ambito ospedaliero derivi da un utilizzo scorretto dei DM: da qui l'importanza della formazione puntuale del personale.

Ovunque vengano dispensate cure mediche il paziente corre il rischio di essere vittima di un danno in conseguenza involontaria di quelle stesse cure. Per questo oggi la percentuale di danni iatrogeni causati è diventata un importante indicatore della qualità della cure.

Quando prendiamo in esame una qualsiasi "impresa" bisogna considerarla dotata di un rischio "intrinseco" arginato per lo più da norme e strumenti condivisi; a maggior ragione, quando il soggetto è l'Azienda Ospedaliera, vi è una parte di rischio non calcolato dovuto a variabili meno note, a circostanze occasionali che si cerca di limitare grazie a politiche di gestione del rischio volte alla riduzione degli errori evitabili. Se non si può eliminare completamente l'errore umano, è fondamentale favorire le condizioni lavorative ideali e porre in atto un insieme di azioni che renda difficile per l'uomo sbagliare.

La storia della medicina e della sanità annovera molti esempi di tecnologie che non hanno prodotto i benefici attesi, in alcuni casi causando, invece, dei danni. Occorre, quindi, evitare di introdurre nuove tecnologie senza valutarne l'effettivo rapporto rischio/beneficio, che non siano effettivamente "innovative" e la cui efficacia clinica non sia realmente stata dimostrata.

Figura 1
Triangolo dell'appropriatezza



Questo aspetto dovrebbe essere ormai superato con l'entrata in vigore della Direttiva 2007/47/CE [17] che impone ai fabbricanti di dimostrare, oltre alla sicurezza dei DM, anche la loro efficacia in termini di miglioramento dello stato di salute attraverso sperimentazioni cliniche.

In questo contesto ben si inserisce la figura del farmacista poiché queste iniziative devono prevedere strategie di lavoro che includano la partecipazione di numerose figure che operano in ambito sanitario. In tutte le fasi dell'attività di *Risk Management* il farmacista ospedaliero ha trovato un suo ruolo e, si spera, un suo riconoscimento: dalla conoscenza e analisi dell'errore (sistemi di report, revisione delle cartelle) all'individuazione delle cause, dal monitoraggio delle misure messe in atto per la prevenzione dell'errore all'implementazione delle soluzioni proposte.

Se all'inizio l'attività di *risk management* si proponeva meramente come la risposta ad esigenze di tipo economico-sanitario, ora si è reso necessario un difficile seppur necessario cambiamento di cultura, nel tentativo di promuovere un effettivo miglioramento della sicurezza per il paziente [18] uscendo dalla sola logica dei contenziosi e degli indennizzi.

La farmaeconomia

Il farmacista ospedaliero può favorire la razionalizzazione delle risorse economiche promuovendo l'utilizzo del farmaco attraverso criteri farmaco-economici.

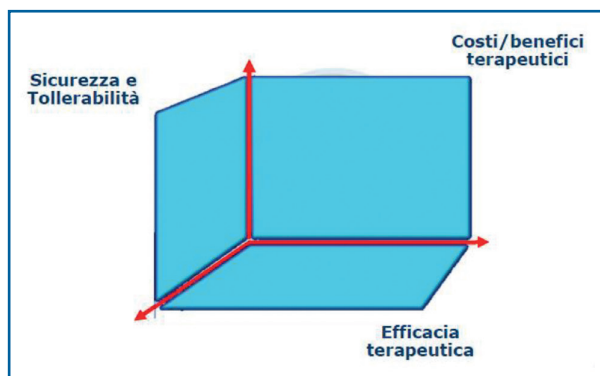
Ogni stato oggi giorno deve affrontare la sfida in merito al tema della salute senza poter prescindere dalle risorse disponibili. L'invecchiamento progressivo della popolazione con conseguente aumento della morbilità, l'introduzione di farmaci innovativi, ad alta tecnologia e molto costosi, l'ingresso sul mercato di nuovi mezzi tecnologici di supporto alla professione sanitaria, sono solo alcuni dei fattori da tenere in considerazione per poter vincere tale sfida.

Appare evidente che l'utilità e la convenienza di un farmaco si affiancano, e spesso sono un necessario completamento, della sua validità terapeutica. Se il privato, erogatore degli strumenti e mezzi diagnostico-terapeutici alla sanità pubblica, tende a prospettare un vantaggio sul piano economico, più che su quello socio-sanitario, il pubblico dovrebbe rispondere in maniera altrettanto incisiva muovendosi nella logica di un impiego razionale delle risorse al fine di una loro corretta allocazione. La sfida consiste nel riuscire nel tentativo di razionalizzare la spesa farmaceutica mantenendo e, meglio ancora, migliorando i livelli di assistenza sanitaria (**Figura 2**). *“La crescita della spesa sanitaria imputabile a diversi fattori quali l'aumento dei bisogni assistenziali, la crescita delle aspettative da parte dei pazienti e l'aumento del tasso di innovazione tecnologica hanno accresciuto la necessità di prendere decisioni informate e condivise sull'adozione di tecnologie sanitarie, avvalendosi della metodologia dell'HTA”* [19].

In risposta alla ormai cronica crisi finanziaria che sta pesando sulle scelte del sistema sanitario, bisognerebbe dare il giusto riconoscimento ai professionisti sanitari, elemento cardine del SSN, e focalizzarsi sul loro ruolo, in particolare modo sulla collaborazione tra le diverse figure professionali, guidando le singole scelte sulla base dei principi dell'HTA.

La numerosità dei farmaci e la necessità di utilizzarli in modo sicuro ed efficace rendono indispensabile definire un programma di razionalizzazione all'interno degli Ospedali.

Figura 2
Farmaeconomia: la terza dimensione delle scienze farmaceutiche [20]



È il farmacista ospedaliero che deve interagire con i clinici e valutare l'appropriatezza terapeutica, che consente sia una maggiore adesione alle linee guida condivise sia un risparmio strutturale, ma proponendo provvedimenti mirati al raggiungimento di parametri costo/efficacia, costo/beneficio e rischio/beneficio soddisfacenti. Per fare ciò non ci si può affidare a regole generali di stampo matematico ma c'è bisogno di personale qualificato che sappia tastare il polso della situazione, che consideri le circostanze effettive, i soggetti coinvolti e il valore in termini di impatto sulla qualità di vita e sulla spesa sociale. Proprio perché non parliamo più di obiettivi di politica sanitaria monodimensionale (solo efficacia o solo costo di un servizio), ma pluridimensionali (che correlano cioè l'efficacia di un programma ai costi che esso genera), non si può ipotizzare di prescindere da un professionista dedicato. Il farmacista ospedaliero è in grado di identificare obiettivi specifici (a medio-lungo termine) di contenimento della spesa, è capace di effettuare un monitoraggio della prescrizione, funge da *trait d'union* tra indicatori regionali e Medico di Medicina Generale (MMG) e, conseguentemente, è in grado di valutare il raggiungimento degli obiettivi preposti per ciascun MMG, quantificando le risorse generate che saranno poi destinate a investimenti in beni, servizi e progetti per l'assistenza primaria. È infatti fondamentale che, pur partendo dal presupposto che le risorse economiche non sono infinite, perché gli obiettivi di salvaguardia del paziente e appropriatezza delle cure siano perseguiti, i professionisti della salute e il Governo sanitario, locale o centrale che sia, parlino la stessa lingua. È indubbio che la qualità degli studi di farmacoeconomia è direttamente proporzionale alla correttezza ed obiettività della loro impostazione e conduzione, e che condivide le problematiche ancora oggi attuali per la ricerca clinica ed epidemiologica. Problema cruciale dell'analisi, infatti, sta nell'individuazione di obiettivi reali, scelti in primo luogo per la loro rilevanza sanitaria e non commerciale e nell'utilizzo di dati attendibili che derivano da studi clinici metodologicamente ben condotti o da metanalisi.

Formazione/informazione

Da sempre, l'atto di dispensazione dei farmaci prevede un'attività di informazione ed educazione al corretto uso dei medicinali. Si tratta proprio di ciò che viene definito "*Pharmaceutical Care*" e che si potrebbe tradurre come "*assistenza del farmacista*", intesa come intervento del professionista, all'atto della dispensazione, con informazioni, istruzioni, avvertenze, consigli al paziente e verifiche prima e dopo l'impiego dei farmaci. Inoltre, il farmacista, che è sicuramente la figura professionale più competente, in quanto appositamente formata in materia, promuove e partecipa a campagne istituzionali gestite in collaborazione con la pubblica amministrazione in diversi ambiti sanitari (contro il fumo, contro la droga, contro il doping, etc.). Questa responsabilità viene assunta dal farmacista allo scopo di assicurare che la terapia farmacologica sia efficace e sicura, soprattutto dopo che l'attività di continuità assistenziale ospedale-territorio lo ha portato a interventi di erogazione diretta ai pazienti. È la formazione continua lo strumento insostituibile per mantenere gli adeguati livelli di conoscenza e di competenza del personale sanitario. Il *Department of Health* inglese nel 1998 definì la *Pharmaceutical Care* "un processo di apprendimento continuo rivolto agli individui e ai team che interseca i bisogni dei pazienti, migliora gli esiti di salute e si focalizza sulle priorità del Servizio Sanitario ed espande e completa le potenzialità dei professionisti".

I programmi formativi devono tener conto delle motivazioni e dei bisogni personali, e devono avere obiettivi specifici, misurabili, raggiungibili, realistici e pianificati in un arco di tempo definito. Il lavoro del farmacista all'interno di strutture ospedaliere si sviluppa intorno alla formazione/informazione del personale, al rilevamento delle reazioni avverse che permetterà di garantire standard di *safety* internazionali per il follow-up dei pazienti, all'elaborazione e divulgazione delle informazioni ottenute. Inoltre esperienze nuove come quella della domiciliarizzazione delle cure rappresentano una delle prossime sfide in cui si ravvisa la necessità di attrezzarsi con competenze nuove e diverse. Solamente tramite una comunicazione tempestiva e consapevole il farmacista può sviluppare un contatto col paziente, forte della sua competenza e della capacità di costruire un dialogo continuo, da sempre una delle prerogative della pro-

fessione. D'altro canto, le conoscenze a 360 gradi del farmacista gli permettono di porsi come interlocutore attento e partecipe delle istituzioni pubbliche e private, dalle società scientifiche agli organi politici sanitari e, in quanto tale, dovrebbe avere la possibilità sempre maggiore di produrre collaborazioni e intavolare discussioni mirate al miglioramento dell'ambito socio-sanitario con gli organi preposti.

Il farmacista clinico

Il farmacista clinico non è solo dispensatore del farmaco, ma è una figura capace di integrarsi con il servizio sanitario e sempre più attento al paziente, punto focale della sua pratica professionale.

Il farmacista è l'esperto in materia di farmaco che, ad oggi, in Italia, esercita le sue competenze secondo indirizzi operativi dedicati al personale sanitario e alla popolazione dei pazienti. L'attenzione del farmacista e gli interventi conseguenti dovranno, invece, essere sempre più finalizzati alle criticità che interessano il singolo paziente e la singola terapia farmacologica (appropriatezza, compatibilità, interazione, utilizzo *off-label*, farmacovigilanza, vigilanza dispositivi medici, etc.), con particolare attenzione, quindi, alla specifica problematica clinica. Ad oggi il ruolo del farmacista clinico è, secondo la normativa vigente, quello di occuparsi dell'approvvigionamento, conservazione e distribuzione ai reparti, delle preparazioni galeniche, del controllo di qualità, della sperimentazione clinica (comitato etico, segreteria scientifica, farmaci sperimentali), di farmacovigilanza, di produrre informazione sui farmaci e dispositivi medici al personale sanitario e ai pazienti in dimissione, di gestire il monitoraggio e l'analisi dei consumi/costi farmaci e dei dispositivi medici, di condurre un'attività ispettiva sulla gestione stupefacenti nei reparti e di interessarsi di farmacoepidemiologia. Un progetto pilota del ministero della Salute, avviato nel marzo 2010, ha previsto l'introduzione del farmacista di reparto in 5 ospedali (Torino, Padova, Ancona, Bari, Taormina). Sono stati coinvolti nella sperimentazione in particolare i dipartimenti di oncologia ed ematologia, in cui vengono utilizzati trattamenti ad alto costo, che richiedono monitoraggio intensivo. Dai dati raccolti, la sperimentazione condotta in Italia ha dimostrato una diminuzione di oltre il 30% degli errori nelle terapie farmacologiche [21].

Le competenze del farmacista in materia di farmacologia, tecnica farmaceutica, farmacocinetica, farmacoeconomia possono rappresentare un prezioso contributo all'attività del personale sanitario di ospedali, policlinici universitari e centri di ricerca. Infatti, le specifiche competenze del farmacista possono essere particolarmente utili per attuare un percorso virtuoso di interazione con il personale medico, sia per quanto attiene la corretta ed efficace gestione e l'impiego dei farmaci autorizzati, sia per l'utilizzo dei farmaci nell'ambito di trial clinici. Le stesse competenze sono fondamentali per la tutela della salute del cittadino nell'ambito del percorso di sviluppo che mira alla piena inclusione del farmacista clinico nel *Clinical Team* di reparto, e per l'attività di collaborazione con i clinici che permetterà di gestire meglio le terapie e redigere linee guida appropriate ad ogni reparto [22].

Dalle prime esperienze portate avanti, emblematica è quella di Torino, dove è attivo anche un corso di perfezionamento in farmacista di reparto e si è concretizzata sempre maggiormente la volontà di passare da un'attività centrata sul farmaco a una orientata alla patologia/clinica, per finire a un'attività centrata sul paziente individuale. Diventa sempre più evidente come il farmacista tenda ad avvicinarsi ai suoi interlocutori, non restando più confinato (si spera!) nella farmacia dell'ospedale, ma muovendosi attivamente nei reparti a contatto con medici, infermieri e pazienti, o entrando a far parte di un team di cure primarie, interagendo così non solo con i clinici ma anche con i pazienti a cui fornisce, oltre al farmaco, anche un punto d'ascolto e risposte sulle terapie o i comportamenti da adottare. Il farmacista clinico, che in Italia si nutre di prospettive ancora nebulose, è una realtà consolidata in altri Paesi, primi fra tutti Inghilterra e USA dove viene impiegato per le sue prerogative formative e professionali, che non mancano nel nostro Paese, ma che ancora non sono stati riconosciuti come premessa imprescindibile per giustificare un investimento culturale ed economico adeguato.

Conclusione

Il farmacista ospedaliero è ormai un professionista riconosciuto per le sue competenze ma manca un percorso strutturato di riconoscimento e di valutazione del suo operato;

in questa pericolosa vacanza di regole il farmacista ospedaliero deve esercitare tutta l'influenza che deriva dalla multidisciplinarietà della sua formazione e del suo ruolo. Ogni figura professionale deve rendersi indispensabile per far funzionare gli ingranaggi del sistema in cui opera ed è innegabile che il farmacista è un anello fondamentale della catena, ma che è sottoposto a continue pressioni interne ed esterne per via del suo essere "signore di tutto e padrone di niente". Il periodo storico che stiamo vivendo spesso diventa un alibi per non osare, per non cercare di dare nuova vita ad un sistema che funziona, ma magari in maniera così lenta e macchinosa da diventare inefficiente. Eppure, come diceva Einstein: *"Non possiamo pretendere che le cose cambino se continuiamo a fare le stesse cose. La crisi porta progressi perché spinge a cercare soluzioni e vie di uscita"*.

Bibliografia

- [1]. Donaldson L. An organisation with a memory. Clin Med JRCPL 2002; 2: 452-7.
- [2]. Martini G, D'Alessandro D, et al. Programmazione di un percorso di assistenza farmaceutica per pazienti affetti da sclerosi multipla. Boll SIFO 2012; 58(3): 138-41.
- [3]. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995; 274: 29-34.
- [4]. Acciarri G, Romani MC, Mazzoni I et al. Prevenzione dell'errore terapeutico: suggerimenti per una corretta gestione dei farmaci look-alike e sound-alike. Boll SIFO 2011; 57(6): 325-31.
- [5]. Accreditation standards and guidelines for the professional program in pharmacy leading to the doctor of pharmacy degree; Guidelines 2.0. Accreditation Council for Pharmacy Education. Chicago, February 14, 2011.
- [6]. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention: About Medication Errors. <http://www.nccmerp.org/medErrorCat-Index.html> (last accessed Apr. 5, 2006).
- [7]. Qualità e sicurezza delle cure nell'uso dei farmaci: Raccomandazioni, Integrazione e Formazione. <http://www.salute.gov.it/qualita/qualita.jsp>. Ministero della Salute - Dipartimento della Qualità - direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema - Ufficio III.
- [8]. Rapporto nazionale: "Risk Management in Sanità, il problema degli errori", Ministero della Salute - 2004.
- [9]. Gazzetta Ufficiale: DECRETO-LEGGE 13 settembre 2012, n. 158 "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute".
- [10]. Spencer FC. Human error in hospitals and industrial accidents: current concepts. J Am Coll Surg. 2001; 193(2): 230.
- [11]. Fillenbaum GG, Hanlon JT, Landerman LR, et al. Impact of inappropriate drug use on health services utilization among representative older community-dwelling residents. Am J Geriatr Pharmacother 2004; 2: 92-101.
- [12]. Lau DT, Kasper JD, Potter DE et al. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. Arch Intern Med 2005; 165: 68-74.
- [13]. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale OsMed Anno 2012. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2012.pdf
- [14]. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. Am Heart J 1995; 130 (3 Pt 1): 572-9.
- [15]. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149 (2 Pt 2): S69-76.
- [16]. Derrico P, Ritrovato M, Faggiano F, et al. Valutazione e sicurezza dei dispositivi medici in una prospettiva di risk-management. Boll. SIFO 2011 Vol. 57 N. 3.
- [17]. Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. Gazzetta Ufficiale del 13 marzo 2010, n. 60 <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/10037dl.htm>
- [18]. Trucco P, Cavallin M. Sicurezza del paziente: esperienze e prospettive nell'analisi quantitativa del rischio clinico. In: Pagano A, Vittadini G. Qualità e valutazione delle strutture sanitarie, ETAS, Italia, 2004; 293-303.
- [19]. Documento programmatico SIFO 2012-2016. http://www.sifoweb.it/images/pdf/chi_siamo/organizzazione/doc_prog_2012-2016_rev_00_28_10_2012.pdf
- [20]. Farmaeconomia e marketing farmaceutico, università di Pisa http://www.marketingfarmaceutico.it/1/upload/11.farmaeconomia_13.pdf
- [21]. Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapie e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico. Ministero della Salute 2011 - http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1638_allegato.pdf
- [22]. Scaldaferrì M, Sciorsci E, Canepari ME, et al. Esperienza di collaborazione interdisciplinare farmacista di reparto-ematologo per la gestione della terapia antifungina sistemica in un reparto di ematologia. Boll SIFO 2011; 57(5): 242-3.

IL RUOLO DELLA FARMACOLOGIA CLINICA IN OSPEDALE

Clinical pharmacology in the hospital setting

Dario Cattaneo, Felicia Stefania Falvella, Sonia Radice, Emilio Clementi

Unità Operativa di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Italia

Keywords

Drug therapy appropriateness
Pharmacogenetics
Pharmacovigilance
Therapeutic drug monitoring

Abstract

This opinion article describes the role of a Clinical Pharmacology Unit in a hospital setting, drawing from the experience of the Clinical Pharmacology Units operating within the Italian National Health System. The article describes the core competences, including Therapeutic Drug Monitoring, pharmacogenetics and pharmacovigilance, and indicates how these competences should be integrated to provide the clinician with advice on drug therapy. Finally, the article describes how the Clinical Pharmacology Unit may interact in a synergic way with the hospital Pharmacy and Risk Management Units.

Introduzione

La farmacologia clinica può offrire un servizio di personalizzazione della terapia farmacologica per singolo paziente, in modo che la posologia (dose e frequenza di somministrazione) sia definita in modo razionale, tenendo conto di tutte le variabili esistenti: non si tratta di cambiare la terapia già in essere ma di adeguarla, se necessario, alle caratteristiche del paziente.

Il corretto approccio al problema farmaco, inteso come agente terapeutico efficace, somministrabile al paziente alla dose ottimale ed economicamente efficiente e sostenibile, sta diventando una domanda sempre più attuale.

La variabilità interindividuale nella risposta ai farmaci è un aspetto comune in molte terapie. Lo stesso farmaco somministrato alla stessa dose può essere efficace nella maggioranza dei pazienti, ma scarsamente efficace o inefficace in altri. La variabilità individuale rispetto ad un determinato trattamento farmacologico può essere influenzata da diversi fattori: fisiologia (età, sesso, peso corporeo) e fisiopatologia del paziente (funzionalità epatica e renale, presenza di patologie concomitanti), interazione con altri farmaci, influenza di fattori ambientali (nutrizione, consumo di alcool, fumo) ed assetto genetico dell'individuo [1]. Si stima infatti che la maggior parte dei farmaci siano efficaci solo in un range che varia dal 25 al 70% dei pazienti [2]. Questo si osserva con tutte le classi di farmaci di maggiore rilevanza inclusi gli ACE-inibitori, i beta-antagonisti, gli inibitori della ricaptazione della serotonina, le statine e i farmaci antiretrovirali [1]. I fallimenti terapeutici da mancata risposta al farmaco risultano essere un vero problema: per alcune categorie di pazienti, tra cui soggetti affetti da patologie neurologiche e psichiatriche, oncologiche, metaboliche e cardiologiche, i fallimenti terapeutici superano il 30-40% [3]. Il problema non è solo l'efficacia del farmaco: negli ultimi anni in USA si è osservato un progressivo e preoccupante incremento di reazioni avverse ai farmaci (ADR) con un aumento 4 volte più rapido di quello del numero totale di prescrizioni [3]; la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA registra in Italia ogni anno circa 20.000 ADR.

L'aumento dell'età media della popolazione complica ulteriormente i problemi conseguenti alla terapia farmacologica. L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco nel paziente anziano sono molto diversi da quelli del giovane adulto e si modificano significativamente con il progredire dell'età. Il paziente anziano poi è spesso in politerapia per via di co-morbidità ed è noto che una terapia con 7 o più farmaci predispone a problemi di efficacia ed aumenta significativamente il numero di ADR [4].

Corrispondenza: Emilio Clementi, Unità Operativa di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Università di Milano, Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano (Italy), E-mail: emilio.clementi@unimi.it

Un ultimo aspetto importante del problema farmaco, rilevante certamente per il SSN nel suo complesso, ma anche per ogni singolo ospedale, è l'aspetto economico dovuto all'incremento continuo del consumo di farmaci da parte della popolazione. In Italia, negli ultimi anni, è stato stimato un aumento del 60%, con una spesa complessiva che supera i 25 miliardi di euro [5].

Lo scenario sopra delineato indica dunque come la gestione delle terapie mediche sia sempre più complessa: un non corretto *management* del farmaco può aumentare non solo i rischi terapeutici, ma anche gravare significativamente in termini di costi diretti e indiretti (per ADR) sulle strutture ospedaliere e sul SSN in generale.

L'appropriatezza e l'aderenza terapeutiche coniugate con un ragionevole approccio di farmacoeconomia rappresentano quindi già oggi un tema centrale: in questo quadro il farmacologo clinico ospedaliero svolge un ruolo essenziale come figura professionale utile per fornire un supporto ai clinici nell'impostare in modo razionale la terapia farmacologica e la valutazione clinica dell'effetto dei farmaci [6], massimizzando così l'efficacia terapeutica e minimizzando le reazioni avverse. Questo può avere delle ricadute positive anche sugli aspetti economici e di sostenibilità per il SSN. Ottimizzare le terapie significa infatti ottimizzare l'utilizzo di una risorsa che impatta sul sistema sanitario anche in termini economici.

Gli strumenti mediante i quali una farmacologia clinica in ospedale può fornire un contributo ai clinici sono rappresentati da competenze specifiche di farmacocinetica, farmacogenetica e farmacovigilanza. Tali competenze di ambito richiedono il coinvolgimento di professionisti, caratterizzati da diverse expertise, quali medici, farmacisti, chimici e biologi in grado di collaborare attivamente al fine di definire la terapia più appropriata e meno costosa. I vantaggi di una farmacologia clinica ospedaliera sono stati ben compresi in molti Paesi e il ruolo del farmacologo clinico è rilevante in Europa, basti pensare alle Unità Operative di farmacologia clinica presenti nei maggiori ospedali francesi, inglesi, tedeschi e spagnoli, che servono bacini di utenza territoriali di 1-2 milioni di persone. In Italia, purtroppo, la situazione della farmacologia clinica in ospedale è molto debole, essendo rappresentata solo da una ventina di Unità Operative che in alcuni casi sono di piccole dimensioni e con competenze a volte limitate ad alcune branche del sapere farmacologico.

Attività della farmacologia clinica in ospedale

Analizzare il profilo farmacologico nel singolo paziente

Al paziente si forniscono analisi relative a tutti gli aspetti connessi con la vita del farmaco una volta somministrato nell'organismo, la concentrazione che esso raggiunge, i tempi di permanenza e la sua eliminazione, e le sue eventuali interazioni con altri farmaci co-somministrati al paziente. Inoltre possono essere effettuate analisi di marcatori farmacogenetici predittivi della risposta farmacologica in termini di efficacia e/o tossicità.

Il farmacologo clinico ha a disposizione due strumenti analitici, il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) e le analisi farmacogenetiche dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) più rilevanti sull'attività del farmaco. Questi due approcci sono spesso combinati: un monitoraggio terapeutico può suggerire la necessità di un approfondimento farmacogenetico o, viceversa, l'analisi farmacogenetica può indicare la necessità di un TDM soprattutto in condizioni di politerapia (interazioni farmaco-farmaco). Questo sottolinea ancora di più la necessità di una interazione e di un linguaggio comune tra professionisti con diverse specificità ma con l'obiettivo comune di capire il problema farmaco in rapporto al paziente.

Il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM, acronimo inglese di *Therapeutic Drug Monitoring*) è uno strumento utilizzato da anni nella pratica clinica quotidiana per l'ottimizzazione della terapia con farmaci ad indice terapeutico ristretto [7, 8]. Vi sono tuttavia particolari condizioni fisio-patologiche (come la presenza di insufficienza renale e/o epatica, la contemporanea assunzione di più farmaci, l'età, la gravidanza ecc.) che possono richiedere l'applicazione del TDM anche per farmaci con indice terapeutico ampio. Il TDM consiste essenzialmente nella determinazione delle concentrazioni di farmaco in una matrice biologica facilmente accessibile e nell'eventuale variazione della posologia sulla base di tali risultanze. Il presupposto fondamentale dell'applicazione clinica del TDM è rappresentato dall'utilità dell'informazione ottenibile dal dosaggio plasmatico di un dato medicamento. La concentrazione plasmatica del farmaco dovrà essere infatti correlabile all'efficacia e/o alla tossicità dello stesso, in modo da fornire al clinico suggerimenti pratici in merito alle eventuali ed opportune variazioni di dosaggio. Un secondo requisito per l'applicazione clinica del TDM è rappresentato dalla presenza di una limitata variabilità intra-individuale delle concentrazioni pla-

smatiche del farmaco. Questo giustifica il fatto che, al raggiungimento dello *steady state*, la singola determinazione delle concentrazioni plasmatiche sia utilizzabile come espressione del livello di esposizione al farmaco del paziente, e possa essere quindi utilizzata per adottare gli opportuni aggiustamenti posologici tali da mantenere i livelli plasmatici entro limiti ottimali di concentrazione.

Ad oggi per diversi farmaci è riconosciuto il valore di una analisi in TDM per l'ottimizzazione della posologia. Tra questi vi sono: immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, sirolimus, everolimus), antiepilettici (acido valproico, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone, levetiracetam, etosuccimide, topiramato, oxcarbazepina, lamotrigina), antipsicotici (litio, quetiapina, olanzapina, aripiprazolo, aloperidolo, clozapina, paliperidone, risperidone, flufenazina, ziprasidone), antidepressivi (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, clomipramina), antibiotici (vancomicina, gentamicina, amikacina, teicoplanina, linezolid, rifampicina), antivirali (atazanavir, lopinavir, darunavir, efavirenz, tenofovir, nevirapina, ribavirina), antifungini (voriconazolo, posaconazolo) ed antitumorali (fluoropirimidine, metotressato, imatinib, derivati del platino). L'utilizzo del TDM per questi farmaci nella pratica clinica quotidiana porta ai seguenti benefici:

- ottimizzare la risposta terapeutica di ogni paziente;
- limitare la comparsa di tossicità legata al trattamento farmacologico;
- controllare il rischio di interazioni poli-farmacologiche;
- evitare un accumulo di farmaco nel paziente con insufficienza d'organo (fegato, reni);
- stabilire la dose ottimale di farmaco nel paziente "atipico" (bambino, anziano, gestante ecc.).

Un esempio pratico: uno studio pilota condotto all'interno dell'AO L. Sacco ha dimostrato che il TDM aumenta l'aderenza terapeutica e riduce significativamente i tempi di degenza in ospedale. Questo è da attribuirsi ad una terapia ottimale, con aumentata "compliance" da parte del paziente, che si traduce complessivamente in un maggiore beneficio per il paziente accompagnato da risparmio di spesa.

La farmacogenetica è una disciplina che valuta le variazioni nella sequenza del DNA, capaci di modificare la quantità o la funzione di proteine coinvolte nel metabolismo, nel trasporto cellulare del farmaco o nel *pathway* farmacodinamico. Tali variazioni sono germinali, interessano più dell'1% della popolazione e sono caratterizzate dalla sostituzione di un singolo nucleotide o da delezioni/inserzioni di una o più basi. La rivoluzione tecnologica degli ultimi anni ha determinato una riduzione dei tempi di analisi e dei costi per la genotipizzazione dei marcatori genetici. Al fine di personalizzare la terapia è necessario selezionare e genotipizzare, nei singoli individui, i principali polimorfismi funzionali capaci di modificare il metabolismo dei farmaci (CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, DPYD, TPMT, UGT1A1 e altri) o il trasporto cellulare dei farmaci sia per quanto riguarda l'assorbimento che l'eliminazione [9].

Test farmacogenetici in relazione all'impiego terapeutico di alcuni farmaci sono stati approvati da EMA e FDA. Ad oggi, in Italia, l'unico test farmacogenetico obbligatorio, predittivo di reazione di ipersensibilità da abacavir, è il test per l'identificazione dell'allele HLA-B*5701 [10]; tale test deve essere fatto prima della prescrizione del farmaco. Vi sono tuttavia diversi altri farmaci per i quali l'analisi farmacogenetica è raccomandabile come utile strumento di supporto al clinico per prevenire/diagnosticare l'alterata risposta al farmaco. Tra questi, quelli rilevanti riguardano:

- altri antiretrovirali (tenofovir, efavirenz, nevirapina, atazanavir, ribavirina);
- antifungini (voriconazolo);
- chemioterapici (fluoropirimidine, irinotecano, derivati del platino);
- immunosoppressori (azatioprina, metotressato);
- antiestrogeni (tamoxifene, Inibitori aromatasi);
- farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, oppioidi);
- farmaci cardiovascolari (anticoagulanti orali, antiaggreganti, statine);
- farmaci antigottosi (allopurinolo).

L'utilizzo della farmacogenetica per questi farmaci nella pratica clinica quotidiana porta ai seguenti benefici:

- la prevenzione di tossicità farmaco-relate attraverso una analisi pre-somministrazione;
- la diagnosi di tossicità farmaco-relate attraverso una analisi post-trattamento.

Le analisi farmacologiche sono dunque uno strumento per la diagnosi e la predicibilità di un successo terapeutico. Purtroppo in Italia la diffusione dei test farmacocinetici e farmacogenetici nella pratica clinica è ancora limitata, con ripercussioni importanti in tema di salute pubblica in quanto:

- l'uso non ottimale del farmaco contribuisce in parte al progressivo aumento della spesa farmaceutica (la mancata applicazione del test farmacogenetico limita all'empirismo la scelta terapeutica e aumenta i fallimenti che richiedono nuove terapie e nuove prescrizioni a carico del SSN);
- l'uso non ottimale del farmaco è una delle concause responsabili del progressivo aumento delle ADR osservate negli ultimi anni con ripercussioni sulla salute del paziente e con un aumento dei costi per il SSN per la terapia e la gestione delle reazioni stesse.

È da sottolineare che per molti farmaci non sono appropriati né il TDM né il test farmacogenetico. Questo non significa che non siano farmaci su cui la consulenza del farmacologo sia inutile; anzi, è proprio in questi casi che il ruolo di supporto del farmacologo al clinico è importante, soprattutto in presenza di interazioni farmacologiche e scelta di posologie ottimali.

Mantenere una appropriata farmacovigilanza all'interno della azienda ospedaliera

Come discusso nella introduzione, il farmaco può essere causa di malattia. Il Ministero della Salute italiano ha riconosciuto come un problema serio l'ampia diffusione delle patologie da farmaco in ambito ospedaliero già nel 2007, attraverso un documento del Consiglio Superiore della Sanità, Sezione V, intitolato: "Raccomandazioni per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica". Certamente i programmi nazionali di farmacovigilanza, sostenuti da AIFA e attivi in molte regioni, hanno cominciato ad ovviare al problema, come riconosciuto dal Ministro della Salute nella sua relazione dell'agosto 2013 al Senato della Repubblica. Pilastro di un sistema di farmacovigilanza centrale efficace sono proprio le farmacovigilanze attive in ogni singola struttura, sia essa territoriale o ospedaliera, senza il cui feedback ed operatività il sistema centrale non può ricevere informazioni. La farmacovigilanza può poi svolgere un ruolo centrale per gli obiettivi strategici interni al singolo ospedale. Un lavoro di concerto con la farmacia ospedaliera è di fondamentale importanza per svariati aspetti tra cui il controllo del profilo rischio/beneficio dei farmaci in uso nell'azienda ospedaliera. La collaborazione con la Unità ospedaliera che si occupa del *risk management* può portare ad evidenziare inapproprietezze prescrittive che si traducono in un costo ed in una assenza di reale beneficio per il paziente. Evidenziare i costi diretti ed indiretti che si associano agli interventi terapeutici è una base necessaria ad ogni intervento razionale sulle scelte che un ospedale deve effettuare per coniugare efficacia terapeutica e risparmio di risorse.

Accompagnare il paziente dimesso dall'ospedale

La revisione del sistema delle cure, anche in ottica di risparmio di risorse, prevede che l'ospedale si occupi degli aspetti di terapia intensiva e di pazienti critici mentre la gestione del paziente cronico e delle cure di bassa intensità sia di competenza della medicina territoriale. Questa nuova organizzazione se attuata pienamente comporterà la necessità di garantire una adeguata continuità assistenziale tra ospedale e territorio anche nella gestione delle terapie farmacologiche. Ad oggi questa continuità è solo in embrione e sembra concentrarsi nel primo anno successivo alla dimissione del paziente dall'ospedale [11].

Certamente la farmacologia clinica ospedaliera può contribuire fattivamente a risolvere questo problema e favorire la corretta continuità terapeutica adottando in collaborazione con i clinici metodi di monitoraggio periodico dell'appropriatezza terapeutica, della "compliance" del paziente e del profilo rischio-beneficio. In quest'ottica sarà anche importante implementare la "riconciliazione terapeutica", cioè quel processo che permette di giungere alla formulazione di una prescrizione farmacologica corretta per quei

pazienti, affetti da co-morbidità o con quadri complicati, che si ritrovano prescrizioni effettuate da specialisti diversi fra loro, a volte con sovrapposizioni di farmaci di una stessa classe/attività. La farmacologia clinica potrà contribuire alla scelta dei farmaci corretti evitando duplicazioni o associazioni a rischio di interazioni potenzialmente gravi.

Conclusione

La farmacologia clinica in ambiente ospedaliero deve essere caratterizzata da un team multidisciplinare con capacità di gestire il problema della terapia farmacologica, in termini di efficacia, ridotta tossicità e sostenibilità economica per la struttura ospedaliera, “accompagnando” i pazienti anche dopo il loro ricovero. Essa opera utilizzando l'expertise del farmacologo, che comprende non solo gli esami strumentali (TDM e farmacogenetica), ma anche la conoscenza profonda del farmaco.

In aziende ospedaliere universitarie o istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, la farmacologia clinica può avere anche funzioni importanti di supporto alla ricerca clinica, certamente attraverso il tradizionale ruolo del farmacologo clinico nei Comitati di Etica ma anche fornendo supporto agli sperimentatori indipendenti per studi clinici in ambito farmacologico.

Bibliografia

- [1]. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119-37.
- [2]. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001; 7: 201-6.
- [3]. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1752-9.
- [4]. Morandi A, Bellelli G, Vasilevskis EE, et al. Predictors of rehospitalization among elderly patients admitted to a rehabilitation hospital: the role of polypharmacy, functional status, and length of stay. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 761-7.
- [5]. Rapporto OsMed 2013. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia> Ultimo accesso il 13 marzo 2014.
- [6]. Orme M, Sjoqvist F, Birkett D, et al. Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care. *Basic ClinPharmacolToxicol* 2010; 107: 531-59.
- [7]. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J ClinPharmacol* 2001; 52 (Suppl. 1): 5S-10S.
- [8]. Llorente Fernández E, Parés L, Ajuria I, Bandres F, et al. State of the art in therapeutic drug monitoring. *ClinChem Lab Med* 2010; 48: 437-46.
- [9]. McCarthy JJ, McLeod HL, Ginsburg GS. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *SciTransl Med* 2013; 5: 189sr4.
- [10]. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358: 568-579.
- [11]. Temporelli PL, Filippi, A. La continuità assistenziale e terapeutica. *Rivista Soc It Med. Gen.* 2010; 4: 35-40.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Farmacovigilanza in pediatria

Star K, Edwards IR
Pharmacovigilance for children's sake
Drug Saf 2014; 37: 91-8

RIASSUNTO

Introduzione

La base delle conoscenze per i professionisti dell'ambito sanitario e i pazienti è costituita dalle informazioni farmacologiche e tossicologiche ricavabili, prima della commercializzazione, dagli studi clinici condotti su adulti selezionati e su popolazioni a rischio identificabile, in particolar modo gli anziani. L'insieme delle informazioni cresce una volta che il prodotto viene commercializzato e quindi viene usato da una popolazione sempre più vasta di adulti.

Tuttavia, la situazione è differente per i bambini. Esiste infatti una certa riluttanza a includere questi soggetti nei trial, in modo da non creare loro alcun tipo di sofferenza o disagio, ma esiste anche d'altra parte la necessità di considerarli non solo come un sottogruppo, ma piuttosto come soggetti verso cui utilizzare un approccio differenziato nel valutare i benefici e i rischi di un farmaco. Questo è richiesto non solo per tener conto degli importanti cambiamenti che avvengono con il variare dell'età, dalla nascita fino all'età adulta, ma anche per la necessità di ottenere un consenso per gli studi clinici e i trattamenti nei bambini non appena essi diventano consapevoli, argomento peraltro controverso. Dall'altra parte, le difficoltà di condurre studi clinici di questo tipo (e in particolar modo quando la sicurezza è il punto centrale) sono anche quelle di creare modelli computerizzati dei dati fisiologici, farmacologici e tossicologici nei quali l'età risulti particolarmente rilevante. Qualunque sia l'approccio considerato, sono a disposizione meno dati clinici per stabilire il rischio e il beneficio nelle fasce d'età pediatrica rispetto all'adulto. È quindi importante ottimizzare l'utilizzo di un approccio farmacologico nei bambini che tenga conto del profilo di rischio della terapia.

Di seguito, verranno considerati i principali problemi che complicano la valutazione della sicurezza di un medicinale per uso pediatrico e verranno forniti consigli per costruire un bagaglio di conoscenze nell'ambito della farmacovigilanza pediatrica in modo da minimizzare i possibili danni per il paziente.

Il farmaco

I bambini - soprattutto i più piccoli - sono spesso esclusi dagli studi clinici pre-marketing a meno che non si tratti di un farmaco sviluppato proprio per questa popolazione, limitando l'accesso a informazioni, specifiche per l'età,

su dosi raccomandate, efficacia e rischio. Tuttavia quando la terapia è necessaria non può essere negata e, quindi, i medicinali vengono usati nonostante la mancanza di una documentazione regolatoria a supporto. Secondo una recente revisione di studi pediatrici, l'uso off-label varia tra il 18 e il 65% delle prescrizioni ospedaliere e tra l'11 e il 31% nell'assistenza primaria. L'uso off-label in pediatria aumenta il rischio di reazioni avverse da farmaco; infatti, se il medicinale è stato primariamente designato per essere usato nell'adulto, potrebbero mancare formulazioni adatte all'età pediatrica. I bambini hanno necessità differenti in base alla fase di sviluppo. Le compresse spesso non possono essere somministrate intere ad un bambino e l'uso delle forme rettali per i bambini piccoli sono considerate inaccettabili per bambini più grandi. Il sapore di una formulazione liquida può non essere gradito ai bambini e deve essere mascherato. È necessario che vengano aggiunte alle formulazioni, specialmente quelle liquide maggiormente usate nei bambini, eccipienti, quali solventi, aromatizzanti, coloranti e conservanti. Tuttavia, qualche eccipiente si è dimostrato pericoloso nei bambini, specialmente i più piccoli. Il glicole dietilenico nelle preparazioni pediatriche è stato causa di una serie di fatalità infantili, più volte nella storia - prima negli Stati Uniti nel 1937 e più tardi in altri Paesi in via di sviluppo, come in Nigeria nel 2008. Sono stati fatti molti progressi nello sviluppo di forme di dosaggio solide più accettate anche nei bambini, come le compresse che si sciolgono in bocca, le oro-dispersibili, le compresse masticabili, i granuli, le polveri e polveri da mescolare ad alimenti o a bevande. In assenza di formulazioni adatte, le compresse vengono frantumate e miscelate a liquidi o alimenti, a meno che siano disponibili preparazioni estemporanee preparate dal farmacista per il singolo paziente, nonostante la mancanza di evidenze per quanto riguarda efficacia, tollerabilità e stabilità.

Il bambino

Il bambino, soggetto in continuo sviluppo, genera molte domande nel personale sanitario in merito a come aggiustare le dosi, l'intervallo tra di esse e come scegliere le formulazioni più adatte al singolo individuo in modo da ottenere la massimizzazione del beneficio e la riduzione del rischio. I bambini non sono solamente diversi dagli adulti ma differiscono moltissimo anche all'interno della loro stessa fascia d'età. Un neonato prematuro può pesare 0,5 kg e un teenager più di 100 kg. La crescita durante l'infanzia è evidente dal punto di vista fisico ma non è così ovvia quando si parla di sviluppo funzionale degli organi importanti per l'assorbimento dei farmaci, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione.

I neonati e i bambini hanno meno proteine che legano i farmaci e con una affinità ridotta, il che influenza il volume di distribuzione dei medicinali così come lo farà successivamente il rapporto tra massa magra e massa grassa. L'attività degli enzimi epatici è bassa nei neonati prematuri portando ad un aumento dell'emivita dei farmaci. Il cloramfenicolo, per esempio, può causare la sindrome del bambino grigio con collasso cardiovascolare se non viene somministrato a basse dosi. Alla nascita, l'attività degli enzimi epatici inizia a crescere fino a superare quella degli adulti in alcune fasi dell'infanzia. L'aumento della clearance plasmatica può risultare in un ridotto effetto terapeutico dei farmaci, se non somministrati alle giuste dosi e intervalli. La funzione renale non è completamente sviluppata fino al raggiungimento del primo anno di età, fattore che deve essere considerato quando si somministrano farmaci eliminati per via renale. La pelle di un neonato è sottile e molto idratata, permettendo quindi un miglior assorbimento di farmaci per via cutanea rispetto agli adulti. Inoltre, neonati e bambini hanno un differente rapporto area superficiale totale/massa corporea. Questo risulta in aree cutanee più piccole esposte a medicinali che possono causare effetti tossici come i corticosteroidi topici o esaclorofene.

Gli enzimi epatici variano considerevolmente durante la pubertà. Durante questo periodo dello sviluppo, molti farmaci che vengono usati per patologie croniche, come la depressione e l'epilessia, sono eliminati mediante metabolismo epatico: le dosi usate prima della pubertà potrebbero diventare troppo alte o troppo basse in pazienti in età puberale portando a tossicità o a mancanza di effetto.

La diagnosi di ADR

Il riconoscimento di reazioni avverse da farmaco (ADR) emergenti è il processo più difficoltoso nei bambini e richiede alcune considerazioni. I bambini più piccoli hanno mezzi più limitati per comunicare il proprio disagio. Quindi il bambino dipenderà da coloro che se ne prendono cura e dalla loro capacità di riconoscere cambiamenti nella pelle, nel comportamento, un pianto inconsolabile, sonnolenza o insonnia. Nell'ambito delle cure primarie dove è probabile che colui che si prende cura del bambino sia il genitore, è necessario dare chiare indicazioni su come monitorare il bambino in seguito all'uso di un farmaco in modo che qualunque reazione avversa sia riconosciuta, trattata e riportata. La difficoltà di individuare le ADR in comunità può essere parte del motivo per cui le segnalazioni sono così basse e quindi l'incidenza nota. La conoscenza delle ADR in relazione alle malattie o ai comportamenti specifici per una certa età sono limitate, ostacolando il loro riconoscimento. Un medico potrebbe non associare una tendenza al suicidio in un teenager a una medicina o una eccessiva sonnolenza a un vaccino. Se questi avvenimenti venissero segnalati come sospette reazioni avverse da farmaco, l'evento potrebbe essere giudicato come causato dalle caratteristiche dell'età. Gli adolescenti con malattie croniche come

l'asma e il diabete mellito possono talvolta presentare un comportamento di rifiuto che porta allo scarso controllo della patologia, situazione di cui può essere incolpato il farmaco. Al contrario, un comportamento irrazionale e quasi suicida che potrebbe essere dovuto al farmaco è talvolta visto come atteggiamento da "teenager difficile". La limitata capacità verbale di un bambino porta a non essere sicuri che la medicina abbia avuto effetto e se il dolore sia stato alleviato o meno. La mancanza di un effetto potrebbe passare inosservata. Dall'altra parte, i sintomi derivanti dalla mancanza dell'effetto potrebbero essere scambiati con reazioni avverse al farmaco.

Farmacovigilanza: la legislazione e la segnalazione

Negli ultimi anni sono state intraprese iniziative incoraggianti per migliorare la sicurezza dei farmaci nei bambini. È stata redatta una pubblicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) chiamata "*Promoting safety of medicines in children*" con la collaborazione di numerosi esperti mondiali sulla farmacovigilanza. L'OMS sta portando avanti varie iniziative per promuovere la ricerca, migliorare le formulazioni pediatriche, impostare un network regolatorio e produrre una lista di medicinali essenziali per bambini.

L'agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha stilato linee guida per la farmacovigilanza dei medicinali usati nei bambini che chiariscono la necessità di includere nel piano di gestione del rischio alcuni punti specifici per la pediatria.

Le Autorità regolatorie negli Stati Uniti e in Europa hanno lavorato per aumentare il numero degli studi clinici nella popolazione pediatrica premiando le aziende farmaceutiche con brevetti prolungati nel caso di conduzione di studi clinici nella popolazione pediatrica.

Le segnalazioni spontanee sono importanti per l'area pediatrica. Per le ADR rare, i casi pubblicati in letteratura possono essere importanti fonti di informazione per i medici. L'aggiunta di segnalazioni di alta qualità riassunte in un modo comprensibile per i professionisti sanitari potrebbe in qualche modo riempire alcuni vuoti. Nella farmacovigilanza riguardante i bambini, è di cruciale importanza che nei report sia specificata l'età. Segnalazioni prive di questa informazione andranno perse durante gli screening dei database usando come criterio l'età e nel caso di indagini aventi come criterio di classificazione l'età.

La natura generica delle segnalazioni spontanee può portare a informazioni insufficienti relative a un determinato argomento, e ciò significa che potrebbero mancare alcuni importanti fattori relativi all'età, eventuali cause dell'evento. Un'altra informazione importante in un report pediatrico è il peso; le informazioni su questa caratteristica sono cruciali per determinare per esempio quanto è prematuro un neonato. L'altezza, insieme al peso, è importante per stabilire se la dose registrata nel report è al di fuori dei limiti.

Alcuni campi liberi nel report danno l'opportunità al segnalatore di includere altre informazioni importanti sul

caso che non sarebbero comprese nei campi standard del report. Tuttavia, questi campi liberi spesso non possono essere condivisi con altri Paesi a causa della privacy. In queste situazioni, il monitoraggio e la valutazione delle ADR nei bambini a livello internazionale risulterebbero compromesse.

È necessario, durante la valutazione di un report individuale o di una serie di casi, tenere presente alcune caratteristiche correlate all'età, come la maturità fisiologica e psicologica o i comportamenti. È inoltre necessario considerare che ADR precedentemente registrate potrebbero essere meno note nella popolazione infantile e dovrebbero quindi essere oggetto di informazioni mirate. Non valutare attentamente alcune segnalazioni di ADR note, senza considerare a quale gruppo di pazienti si riferiscono, potrebbe comportare una perdita di informazioni. Nei report, in particolar modo per i bambini, si deve anche tenere presente se la formulazione o un qualunque eccipiente possa aver avuto influenza sull'insorgenza del danno riportato.

Conclusioni

Il rischio per un paziente può essere causato da un meccanismo diretto di un principio attivo, dalla vulnerabilità specifica del paziente o da un uso non ottimale del medicinale.

Le problematiche revisionate nel presente lavoro sottolineano che i farmaci e la loro sicurezza in ambito pediatrico sono governate da caratteristiche specifiche per le singole fasce d'età.

È dunque necessario lo sviluppo di nuovi principi attivi e di sistemi per il loro uso nella pratica clinica, ponendo particolare attenzione alle esigenze delle differenti fasce d'età.

La formulazione e il packaging potrebbero essere utili nel prevenire alcuni problemi: la regolamentazione e l'innovazione in questa area dovrebbero quindi continuare. Questo pone le Autorità regolatorie e le industrie nella posizione di dover comprendere, nelle informazioni relative al prodotto, raccomandazioni sull'aggiustamento delle dosi in base a età, peso e sviluppo degli organi.

La Farmacovigilanza ha bisogno di ampliare i suoi obiettivi ben oltre la semplice acquisizione di nuove associazioni tra farmaci ed eventi, e di promuovere un'attenta raccolta delle caratteristiche del paziente e delle circostanze relative alla reazione avversa segnalata, per fornire informazioni essenziali che aiuteranno a prevenire ulteriori pericoli per i bambini.

FARMACI ANTIPERTENSIVI ED EVENTI CARDIOVASCOLARI IN ANZIANI CON MULTIMORBILITÀ

Tinetti ME, Han L, McAvay GJ, et al.

NTI-Hypertensive medications and cardiovascular events in older adults with multiple chronic conditions
PLoS ONE 2014; 9: e90733

RIASSUNTO

Introduzione

Le evidenze da studi clinici controllati randomizzati (RCT) dimostrano l'effetto benefico del trattamento dei fattori di rischio cardiovascolari in adulti anche molto anziani con ipertensione. Una recente revisione Cochrane ha registrato una riduzione del rischio relativo del 28% con il trattamento dell'ipertensione negli anziani. La riduzione assoluta di eventi CV su una media di 4,5 anni era di 11-15 eventi per 100 partecipanti. C'era un modesto beneficio sulla mortalità totale, anche se non per le persone di età superiore agli 80 anni. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, i soggetti reclutati negli RCT sui farmaci antipertensivi non sono rappresentativi della popolazione più anziana che si riscontra nella pratica clinica; inoltre gli individui anziani con malattie croniche multiple possono sperimentare effetti diversi dei farmaci antipertensivi rispetto ai partecipanti ai RCT. Oltre l'80% degli anziani con ipertensione ricevono farmaci antipertensivi. La questione clinica relativa agli anziani, dunque, non è se avviare ma più spesso se c'è beneficio nel continuare la terapia antiipertensiva in tarda età. Lo scopo dello studio è stato quello di stimare l'associazione tra intensità della terapia con antipertensivi ed eventi cardiovascolari e mortalità in un campione rappresentativo della popolazione anziana.

Metodi

Il campione di studio includeva i partecipanti alla *Medicare Current Beneficiary Survey* (MCBS), iscritti nel periodo 2004-2007 e seguiti fino al 2010. I criteri di inclusione prevedevano al basale età superiore ai 70 anni e residenza in comunità; diagnosi ospedaliera o ambulatoriale per l'ipertensione durante il primo anno di iscrizione in MCBS; partecipazione al *fee-for-service Medicare*. I soggetti sono stati seguiti per un massimo di 3 anni: fino alla morte, all'iscrizione a un diverso programma Medicare o alla fine dello studio.

Le patologie croniche sono state accertate dai dati Medicare, ospedalieri, ambulatoriali e medici; è stata utilizzata la scala di comorbidità Elixhauser sulla base dei codici di patologia ICD-9. Tramite interviste al basale, sono stati ottenuti i dati socio-demografici, comportamentali e funzionali. La depressione era definita da una diagnosi di depressione o da depressione auto-riferita più da perdita di interesse. Il deterioramento cognitivo o la demenza erano ritenuti presenti in caso di diagnosi di demenza o disturbo cognitivo o da perdita di memo-

ria auto-riferita, oltre a difficoltà di concentrazione o di prendere decisioni che interferivano con le attività della vita quotidiana.

La prescrizione di farmaci è stata accertata da osservazione diretta durante le interviste. La dose giornaliera di ogni partecipante per ciascun farmaco antipertensivo ricevuto è stata convertita a dose giornaliera standardizzata, in base alle corrispondenti *defined daily dose* (DDD). L'intensità di esposizione giornaliera al farmaco antipertensivo per ciascun partecipante è stata ottenuta dividendo le DDD totali di tutti i farmaci antipertensivi per il numero di giorni di osservazione. È stato anche estrapolato il numero di classi di farmaci antipertensivi (0, 1, 2 e 3 o più) che ogni partecipante ha utilizzato. Gli outcome primari includevano eventi cardiovascolari (infarto miocardico, angina instabile, rivascolarizzazione cardiaca, ictus e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca) e mortalità totale.

Risultati

L'età media dei partecipanti era di 80,2 ($\pm 5,8$) anni; 3050 (61,5%) erano di sesso femminile. 697 partecipanti (14,1%) non erano trattati con farmaci antipertensivi, 2711 (54,6%) erano nel gruppo con farmaci antipertensivi ad intensità moderata e 1553 (31,3%) nel gruppo ad alta intensità. Tra i consumatori di antipertensivi, il 28,3% utilizzava una classe di farmaci, il 35,8% due e il 35,9% tre o più. La frequenza di utilizzo degli antipertensivi era del 56,6% per i bloccanti del sistema renina-angiotensina, del 54,2% per i diuretici, del 45,9% per i beta-bloccanti, del 34,2% per i bloccanti dei canali del calcio e del 7% per le altre classi di antipertensivi.

Durante i tre anni di follow-up, 1247 partecipanti (25,1%) hanno sperimentato eventi cardiovascolari; 407 partecipanti (8,2%) hanno subito eventi coronarici, mentre 270 (5,4%) hanno sperimentato ictus. In totale, 732 partecipanti (14,8%) hanno avuto almeno un ricovero per insufficienza cardiaca. Complessivamente, 837 partecipanti (16,9%) sono deceduti durante il follow-up. Di queste morti, 430 (51,4%) si sono verificate nei partecipanti che avevano riportato eventi cardiovascolari durante il follow-up.

Nella coorte, dopo aggiustamento per *propensity score* e altre covariate, né l'intensità moderata (*hazard ratio* aggiustato 1,08; IC 95% 0,89-1,32), né l'intensità alta (HR 1,16; 0,94-1,43) del trattamento con antipertensivi era associata con lo sviluppo di eventi cardiovascolari. L'*hazard ratio* di morte tra tutti i partecipanti era 0,79 (0,65-0,97) nel gruppo a moderata intensità e 0,72 (0,58-0,91) nel gruppo ad alta intensità, rispetto ai soggetti non trattati. Tra i partecipanti che avevano sviluppato eventi cardiovascolari, l'*hazard ratio* di morte era 0,65 (0,48-0,87) e 0,58 (0,42-0,80), rispettivamente, nei gruppi ad intensità moderata e alta. I risultati erano simili nella sottocoorte appaiata per *propensity score*.

Nelle analisi che hanno valutato il numero di classi di farmaci antipertensivi nella coorte totale, le persone che

ricevevano tre o più classi di antipertensivi avevano il 44% in più di probabilità di avere eventi cardiovascolari rispetto alle persone che non ricevevano antipertensivi; l'aumento del rischio corrispondente era del 38% nella sottocoorte appaiata per *propensity score*. Similmente a quanto osservato per l'intensità della terapia antipertensiva, la mortalità diminuiva all'aumentare del numero di classi di antipertensivi. Con l'eccezione di un rischio leggermente più elevato di eventi cardiovascolari con beta-bloccanti rispetto ad altri antipertensivi, non vi era alcuna differenza nella associazione tra classe di antipertensivi ed eventi cardiovascolari o mortalità.

Discussione

In questa coorte nazionale rappresentativa della popolazione anziana, si è trovato che il trattamento antipertensivo era associato con una riduzione della mortalità, ma non degli eventi cardiovascolari. Diversi fattori potrebbero spiegare la mancanza di effetto degli antipertensivi sugli eventi CV riscontrata in questo studio osservazionale, diversamente dalle evidenze dei trial. I partecipanti potrebbero essere stati poco aderenti al loro regime antipertensivo; tuttavia, poiché l'intensità è stata misurata sulla base dei farmaci dispensati, cioè che i pazienti hanno ritirato in farmacia con la prescrizione medica, la non aderenza potrebbe non essere la spiegazione principale. Precedenti studi sugli anziani hanno evidenziato un più alto tasso di eventi cardiovascolari con più alti livelli di pressione arteriosa. Questo può essere un problema particolare per gli anziani con un maggior carico di malattie e disabilità, un gruppo incluso con numerosità più elevate in questo studio rispetto a quanto succede nei trial. Un'altra spiegazione è che gli individui a maggior rischio di eventi cardiovascolari hanno più probabilità di ricevere farmaci antipertensivi e questa analisi potrebbe non avere eliminato completamente il confondimento da indicazione (*indication bias*). Questa possibilità è suggerita dal maggior rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca tra gli utilizzatori di antipertensivi rispetto ai non utilizzatori. Questa osservazione può riflettere l'uso di antipertensivi per trattare l'insufficienza cardiaca piuttosto che una mancanza di effetto sulla prevenzione CV. Un'altra possibilità che deve essere considerata è che gli individui in questo studio fossero a maggior rischio per altri esiti di salute rispetto ai partecipanti degli studi clinici. Queste condizioni coesistenti e concorrenti possono limitare l'effetto del trattamento di una singola condizione come l'ipertensione: gli studi sugli anziani con più condizioni che non tengono conto dei rischi competitivi per altre comorbidità possono sovrastimare i benefici del trattamento di una patologia. Non è possibile escludere differenze tra gli utilizzatori di antipertensivi e i non utilizzatori come spiegazione per questi dati. Una combinazione dell'*indication bias* prima citato (individui ad alto rischio di eventi cardiovascolari sono trattati più aggressivamente) e di un *contra-indication bias* (persone più gravi possono avere meno probabilità di ricevere o tollerare antipertensivi rispetto agli

individui sani) potrebbe spiegare la mancanza di effetto degli antipertensivi osservata sugli eventi cardiovascolari nonostante l'effetto benefico sulla mortalità. Queste osservazioni richiedono ulteriori indagini, data la potenziale importanza clinica.

In questa analisi, il trattamento antipertensivo era associato a un tasso ridotto di mortalità totale. Anche se è ragionevole supporre che molti dei decessi in soggetti con eventi cardiovascolari fossero dovuti a cause CV, questa ipotesi è solo speculativa in quanto gli autori non avevano dati sulla causa della morte. Precedenti studi riportano risultati contrastanti riguardanti il rapporto tra il trattamento antipertensivo e la mortalità totale. Anche il trial HYVET ha osservato un beneficio sulla mortalità con il trattamento antipertensivo negli anziani; viceversa, la revisione Cochrane ha registrato un beneficio sulla mortalità totale per gli anziani con meno di 80 anni, ma non per i pazienti ultraottantenni; quest'ultimo risultato è stato replicato in un'altra metanalisi. Alcuni ricercatori hanno riscontrato un aumento della mortalità con un trattamento antipertensivo aggressivo. I risultati di questo studio non sono conclusivi, ma rivelano la possibilità che non tutti gli anziani ricevano beneficio cardiovascolare dal trattamento antipertensivo, come suggerito dagli RCT.

La determinazione del possibile impatto favorevole del trattamento di singole condizioni patologiche e la garanzia che i benefici superino i rischi è particolarmente importante per gli anziani con multimorbilità. Da un lato, i risultati di questo studio suggeriscono possibili vantaggi di sopravvivenza ottenibili dal trattamento antipertensivo. Dall'altro, vi sono evidenze più deboli di prevenzione CV rispetto a quelle osservate in campioni sani di anziani. Recenti studi riportano modeste evidenze di aumentato rischio di cadute e lesioni gravi da caduta, quali frattura dell'anca, con antipertensivi tra gli anziani, suggerendo che il trattamento antipertensivo non sia privo di eventi avversi.

I bias che affliggono gli studi osservazionali e l'inappropriatezza di estrapolare i risultati degli RCT condotti su anziani sani sostengono la necessità di un RCT *ad hoc* per determinare il rapporto rischio/beneficio della terapia antipertensiva in un campione clinicamente rappresentativo di anziani con malattie croniche multiple. Sebbene un tale studio sia costoso e impegnativo, le implicazioni cliniche sarebbero enormi.

In attesa dei risultati di ulteriori ricerche, non è possibile decretare un beneficio in tutti gli anziani. Il consenso degli esperti raccomanda che negli anziani con multimorbilità i benefici potenziali, nonché i possibili danni da antipertensivi, debbano essere valutati attentamente.

PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI PER LE INFEZIONI DEL TRATTO RESPIRATORIO

Little P, Moore M, Kelly J, et al.

Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial
BMJ 2014; 348: g1606

RIASSUNTO

Introduzione

Le infezioni acute delle vie respiratorie sono le più comuni patologie acute gestite nell'ambito della medicina generale e il controllo dei sintomi è una preoccupazione rilevante nei pazienti adulti e nei genitori dei pazienti pediatrici. Le aspettative dei pazienti, e la percezione da parte dei professionisti sanitari di tali aspettative, contribuiscono a incentivare la prescrizione farmacologica, e l'uso di antibiotici in medicina di base è progressivamente in aumento. Questo rappresenta un fattore chiave per lo sviluppo di resistenze che potrebbero condurre all'impossibilità di curare adeguatamente gravi infezioni. L'approccio medico di ritardare la prescrizione (la cosiddetta "prescrizione ritardata") è consigliato in una guida internazionale e il *National Institute for Health and Care Excellence* attualmente suggerisce, per la gestione dei semplici mal di gola o altre infezioni respiratorie acute, di utilizzare una strategia che preveda o nessuna prescrizione di antibiotici o, appunto, una prescrizione di antibiotici ritardata. Le revisioni sistematiche su questa pratica, in cui al paziente si consiglia di attendere almeno l'evoluzione naturale della malattia prima di utilizzare la prescrizione, hanno concluso che essa rappresenta un modo efficace per ridurre l'uso di antibiotici, ma potrebbe tradursi in uno scarso controllo dei sintomi. C'è anche dibattito sul fatto che nessuna prescrizione di antibiotici sia meglio di una prescrizione ritardata, perché la prima comporta un uso di antibiotici leggermente inferiore.

Questo studio riporta i probabili effetti di diverse strategie prescrittive degli antibiotici sul controllo dei sintomi e sull'uso di questi farmaci, tenendo conto di suggerimenti terapeutici che comportino l'uso dei comuni analgesici e l'inalazione di vapori, che potrebbero influenzare il controllo dei sintomi.

Metodi

Questo studio era un trial pragmatico fattoriale in aperto su strategie di uso ritardato di antibiotici. Lo studio ha incluso pazienti di almeno 3 anni che hanno manifestato a un sanitario (medico di medicina generale o infermiere) una infezione del tratto respiratorio diagnosticata da un professionista della salute (raffreddore acuto, influenza, mal di gola, otite media, sinusite, laringotracheobronchite o infezione delle basse vie respiratorie). Gli operatori sanitari, principalmente medici

ma anche alcuni infermieri, decidevano, in accordo con i pazienti, se era necessario un trattamento immediato con antibiotici. Se gli antibiotici non erano necessari, i pazienti venivano randomizzati ad uno dei quattro gruppi di prescrizione ritardata: 1) *patient led* (al paziente venivano consegnati gli antibiotici e gli veniva chiesto di aspettare ad usarli); 2) *post-dating* (al paziente veniva consegnata una prescrizione postdatata di antibiotici); 3) *collection* (al paziente veniva chiesto di aspettare, ma gli era consentito il ritiro degli antibiotici prescritti); 4) *recontact/phone* (al paziente veniva chiesto di contattare/telefonare per richiedere gli antibiotici al medico o all'infermiere). Ogni gruppo è stato randomizzato ulteriormente in sottogruppi in base a regimi antipiretici (ibuprofene, paracetamolo o entrambi), dosaggio di antipiretici regolare vs al bisogno e consiglio di inalazione di vapori vs nessun consiglio. Durante lo studio è emerso chiaramente da revisioni sistematiche che la prescrizione ritardata poteva comportare un uso di antibiotici superiore alla non prescrizione; di conseguenza, è stato aggiunto un gruppo senza prescrizione per facilitare l'interpretazione dell'effetto della prescrizione ritardata rispetto alle strategie alternative.

L'outcome primario era la gravità dei sintomi misurata alla fine di ogni giorno durante i giorni 2 e 4 tramite un diario di due settimane (i giorni 2 e 4 corrispondono a quando i sintomi di tutte le infezioni respiratorie sono peggiori). Il diario veniva completato dai pazienti fino a quando i sintomi tornavano alla normalità. I sintomi includevano sensazione di malessere generale, disturbi del sonno, febbre, interferenza con le normali attività, mal di gola, tosse, respiro corto, dolore facciale o dei seni paranasali, mal d'orecchi e naso che cola o respiro bloccato. La risoluzione dei sintomi era un risultato secondario poiché la durata può variare a seconda del tipo di infezione respiratoria.

Risultati

In totale, 889 pazienti sono stati reclutati tra il 3 marzo 2010 e il 28 marzo 2012 da 53 operatori sanitari in 25 ambulatori. Di questi pazienti, 333 (37%) hanno ricevuto una prescrizione immediata di antibiotici e 556 (63%) sono stati randomizzati. I soggetti con prescrizione immediata avevano sintomi leggermente più severi al basale, più spesso erano affetti da infezioni del tratto respiratorio inferiore e più raramente da infezioni del tratto respiratorio superiore. Tuttavia, l'aggiustamento per queste caratteristiche non alterava i confronti con la prescrizione ritardata o nessuna prescrizione.

Le caratteristiche basali erano simili in tutti i gruppi randomizzati. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un mese; successivamente è stato condotto un ulteriore follow-up di 0,84 anni in media, simile in tutti i gruppi. Per la gravità dei sintomi, non vi erano evidenze di una interazione significativa tra la strategia di prescrizione e l'uso di analgesici, né con il dosaggio, né con i consigli di inalazione. Non vi erano neppure evidenze che l'effetto delle diverse strategie prescrittive differisse dopo l'inclu-

sione del braccio senza prescrizione, sia per gravità dei sintomi che per uso di antibiotici.

Nei gruppi randomizzati (senza prescrizione e strategie di prescrizione ritardata), non vi era alcun effetto significativo della strategia sulla gravità dei sintomi (χ^2 2,61; p 0,625) o sulla loro durata (χ^2 4,29; p 0,368), e piccole differenze nel controllo della temperatura (χ^2 10,37; p 0,035). L'uso di antibiotici non differiva significativamente tra le strategie (χ^2 4,96; p 0,292): l'uso minore (26%, 26/99) era riportato nel braccio senza prescrizione e una media del 37% (134/367) tra i bracci di prescrizione ritardata (dal 33% per *collection* al 39% per *patient led*). La fiducia nell'efficacia degli antibiotici era forte, ma non significativamente diversa tra i gruppi (χ^2 1,62; p 0,805). Sono stati segnalati livelli elevati di soddisfazione per il braccio *patient led* e *collection*, anche se la dimensione del campione limitata per questo dato non ha determinato differenze significative (χ^2 2,38; p 0,667). I consulti dal medico nel mese successivo erano simili (χ^2 2,97; p 0,563) e non erano significativamente differenti dopo il primo mese (χ^2 4,11; p 0,391).

Considerando anche il gruppo con prescrizione immediata (non randomizzato), non vi era alcun effetto significativo della strategia di prescrizione di antibiotici sulla gravità dei sintomi (χ^2 4,05; p 0,543), sulla durata (χ^2 4,94; p 0,424) o sul controllo della temperatura (χ^2 7,66; p 0,176). L'uso di antibiotici differiva in modo significativo, con il 97% (270/278) dei pazienti che riportavano di utilizzare i farmaci nel braccio di trattamento immediato, e più pazienti ritenevano gli antibiotici molto efficaci (93%, 168/180; p<0,01), nonostante un effetto nullo degli antibiotici immediati sul controllo dei sintomi o sulla durata.

Le complicazioni erano leggermente più comuni nel gruppo senza prescrizione (3/122, 2,5%) rispetto ai gruppi con prescrizione ritardata (in media 6/432, 1,4%) e simili al gruppo con prescrizione immediata (8/326, 2,5%). All'analisi multivariata, controllando per sintomi, abitudine al fumo e gruppo diagnostico, c'erano meno complicazioni nei gruppi con prescrizione ritardata o immediata, ma questa differenza non era significativa (*risk ratio* aggiustato 0,56; IC 95% 0,13-2,37 e 0,66; 0,15-2,88).

Discussione

A conoscenza degli autori, questo è uno dei più grandi studi ad aver valutato l'effetto di differenti strategie di prescrizione degli antibiotici sul controllo dei sintomi e sull'uso di questi stessi farmaci, e l'unico trial finora ad aver confrontato i diversi metodi comunemente usati per ritardare la prescrizione di antibiotici.

L'analisi ha mostrato poca differenza nel controllo dei sintomi tra le strategie che comportano nessuna prescrizione medica, prescrizione immediata o prescrizione ritardata. Questo risultato contrasta sia il comportamento comune degli operatori sanitari di prescrivere immediatamente antibiotici che la convinzione comune

da parte dei pazienti circa l'efficacia degli antibiotici in queste condizioni patologiche. I diversi modi di utilizzare una prescrizione ritardata hanno avuto esiti più simili di quanto suggerito da dati precedenti, anche se l'approccio *collection* ha mostrato una buona performance rispetto ai diversi outcome. Con indicazioni chiare, qualsiasi strategia di prescrizione ritardata può portare a una riduzione dell'uso di antibiotici di quasi il 40%.



VACCINOVIGILANZA: CONFRONTO TRA LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA E L'ESPERIENZA DI GLAXOSMITHKLINE S.P.A. NEL PERIODO 2007-2012

Post-marketing surveillance of vaccination in years 2007-2012: Italian National Pharmacovigilance Network versus GlaxoSmithKline experience

Sara Cintura, Matteo Peru

GlaxoSmithKline S.p.A., Dipartimento di Farmacovigilanza, Verona, Italia

Keywords

Vaccine
National Pharmacovigilance
Network
Adverse Event Following
Immunisation
Database
System Organ Classification

Abstract

OBJECTIVE: We have already (2006) analyzed and described the status of adverse events (AEs) reporting in Italy for GSK Pharma products, based on the reports downloaded from the National Pharmacovigilance Network (RNF - *Rete Nazionale di Farmacovigilanza*). The main purpose of the present study was to identify - if any - possible differences and peculiarities regarding vaccines AEs reporting. Therefore, we performed a quantitative and qualitative data analysis of Adverse Events Following Immunisation (AEFI) reported to the Italian Regulatory Authority (RA) and those collected by GlaxoSmithKline (GSK) Italian Pharmacovigilance Unit from January 2007 to December 2012.

METHODS: Data were extracted in Microsoft Excel 2010 format from Italian National Pharmacovigilance Network and from the Italian Company Safety Database using the company application LOCALE (*Local Operating Company Application For Logging Of Adverse Events*) according to routine downloading procedure. For data management and analysis, we used Microsoft Excel 2010 tools.

RESULTS AND DISCUSSION: GSK Italy contributed to the whole RNF for the 60.34 % in 2007, 59.48% in 2008, 46.43% in 2009, 52.96% in 2010, 75.95% in 2011; data for 2012 were not yet available. Here, we provided a strong analysis divided in three sections: RNF peculiarities, Company safety database issue and a detailed analysis of direct extra-RNF notifications.

CONCLUSION: This analysis showed how GSK Italy has an established PhV system based on sturdy and efficient standard operating procedures (SOPs), independently of the primary sources involved in reporting.

Introduzione

I vaccini

La definizione di vaccinazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stabilisce che "A vaccine is any preparation intended to produce immunity to a disease by

Corrispondenza: Sara Cintura
E-mail: s.cintura@gmail.com

stimulating the production of antibodies. Vaccines include, for example, suspensions of killed or attenuated microorganisms, or products or derivatives of microorganisms. The most common method of administering vaccines is by injection, but some are given by mouth or nasal spray” [1].

La vaccinazione, intesa come pratica medica atta alla prevenzione delle malattie, nacque nel 1796. Da allora, gli aspetti attinenti alla sicurezza dei vaccini risultano essere peculiari se confrontati agli altri medicinali. Infatti, essi vengono somministrati principalmente a soggetti giovani e sani (spesso infanti) al fine di prevenire malattie [2]. La vaccinazione, oltre a proteggere il singolo individuo, mira a raggiungere l'immunità di gregge e conseguentemente riduce la mortalità e la morbilità fino a modificare l'epidemiologia delle stesse malattie infettive [3]. Il raggiungimento dell'immunità di gregge è condizionato in parte dalla copertura vaccinale ottimale e dall'altra dalla velocità di diffusione della specifica infezione [4].

In Italia, il primo vaccino obbligatorio per legge fu il vaccino antivaaioloso (legge Crespi-Pagliari del 1888). Al giorno d'oggi, le vaccinazioni obbligatorie rivolte ai neonati e agli infanti sono dirette contro la difterite, il tetano, la poliomielite, l'epatite B, mentre le vaccinazioni raccomandate sono quelle contro la pertosse, la rosolia, il morbillo, la parotite e le infezioni da *Haemophilus Influenza* (Hib) [5]. È da sottolineare il tentativo di alcune Regioni di passare dal concetto di obbligatorietà per legge a quello di vaccinazione raccomandata che si sviluppa a partire da una scelta attiva e consapevole dei genitori.

Con il trascorrere degli anni, l'offerta di vaccini disponibili nel mercato italiano è stata ampliata (e anche modificata). Ad esempio, nel Piano Nazionale delle Vaccinazioni 1998-2000 erano previste 10 vaccinazioni. Dopo il 2000, sono stati autorizzati altri nuovi vaccini (es. contro il *meningococcus*, lo *pneumococcus*, la varicella ceppo OXA e il papilloma virus, HPV – sierotipi 6, 11 e 18) [6]. L'organizzazione di tale Piano viene stabilita in ragione delle caratteristiche della malattia da prevenire e dalla eventuale necessità di eseguire richiami della vaccinazione stessa [4]. Ad ogni modo, il calendario vaccinale attuale (**Figura 1**) risulta essere raccomandato a livello nazionale, e quindi ciascuna Regione italiana può decidere quali vaccinazioni includere nel proprio calendario vaccinale a seconda della situazione epidemiologica del proprio territorio. Viste le differenze interne al nostro Paese, non stupisce che all'interno dell'Unione Europea (UE) esistano ben 20 calendari vaccinali differenti [7].

In materia di vaccini l'Unità di Farmacovigilanza italiana di GSK si occupa della gestione dei casi inerenti ai vaccini del portfolio prodotti GSK autorizzati per il mercato italiano in accordo con le normative vigenti. Sono oltre 30 i vaccini GSK autorizzati nel mondo [8], mentre in UE, GSK Corporate dispone di 16 vaccini autorizzati [9].

Nel 2006, GSK Italia ha analizzato e descritto la situazione italiana riguardanti le notifiche degli eventi avversi (*adverse events*, AE) legati ai prodotti Pharma basandosi sui casi presenti e visibili nella Rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Stimolati da un rapporto AIFA [10], abbiamo voluto identificare - ove presenti - le possibili differenze e le peculiarità riguardanti la notifica degli AE collegati ai vaccini. Abbiamo quindi eseguito un'analisi qualitativa e quantitativa dei dati afferenti ai soli eventi avversi a vaccinazione (*adverse events following immunisation*, AEFI) registrati nella RNF e ai dati raccolti dall'Unità di farmacovigilanza (FV) di GSK. L'analisi aveva come oggetto

Figura 1
Calendario vaccinale italiano

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	Ogni 10 anni
DTPa		Si	Si		Si			Si	Si		dT
IPV		Si	Si		Si			Si			
HBV	Si	Si	Si		Si						
Hib		Si	Si		Si						
MPR						Si		Si	Si		
PCV		Si	Si		Si						
MenC						Si			Si		
HPV									Si (3 dosi)		
Influenza										Si	
Varicella									Si		

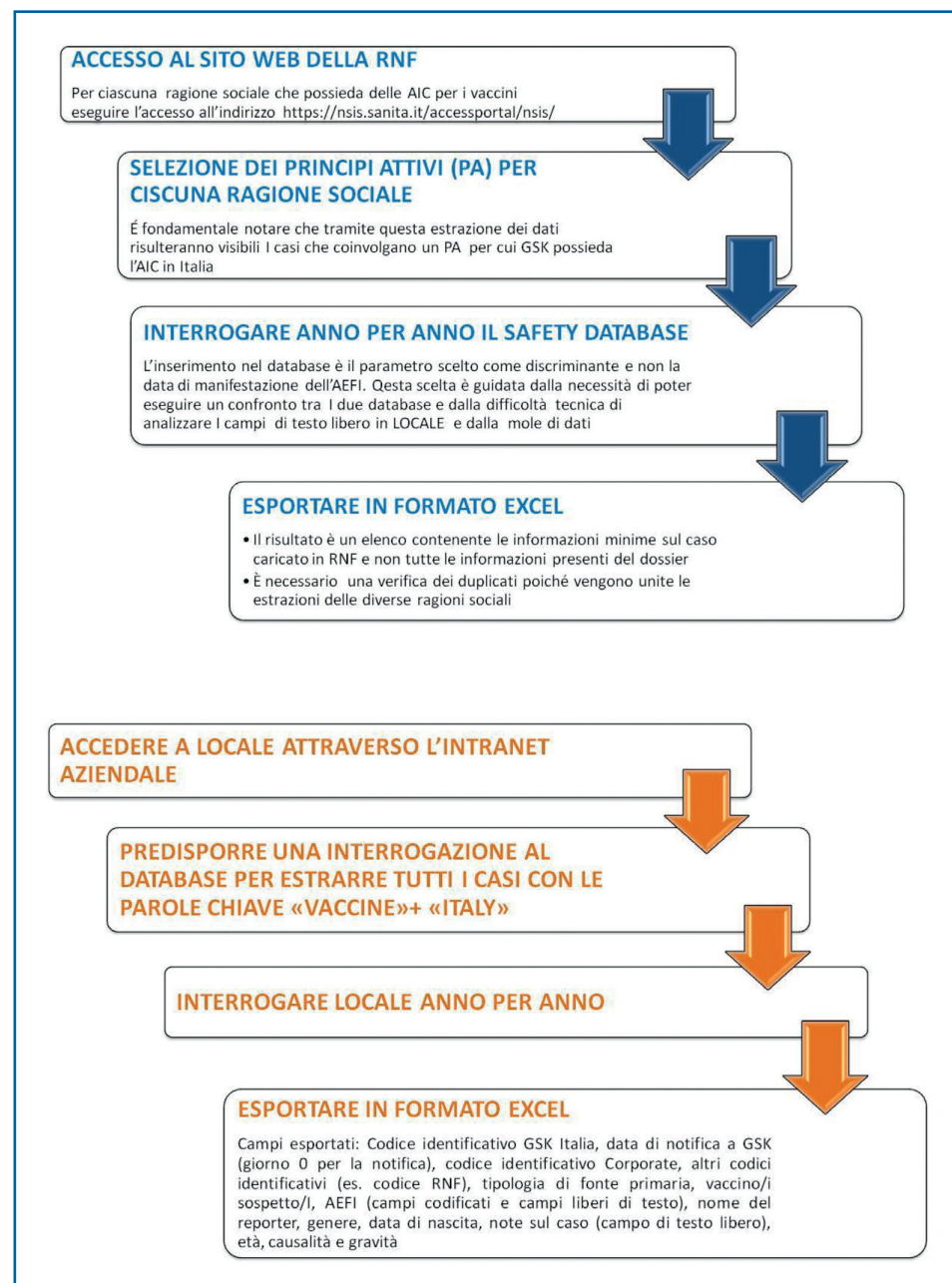
DTPa = Difterite/Tetano/Pertosse attenuato; IPV = poliomielite; HBV = Epatite di tipo B; Hib = Haemophilus Influenza; MPR = Morbillo/Parotite/Rosolia; PCV = pneumococcus; MenC = meningococcus di tipo C;

perciò un confronto tra i dati della RNF (vaccini per cui GSK possiede l'autorizzazione all'immissione in commercio, AIC) e gli AEFI registrati nel database GSK, le cui date di inserimento fossero comprese tra il 1 gennaio 2007 e il 31 dicembre 2012.

Metodi

I dati da sottoporre ad analisi sono stati estratti da RNF e dal *safety database* aziendale in accordo alle procedure operative standard (SOP) vigenti nell'Unità di Farmacovigilanza di GSK. Quotidianamente, i singoli casi disponibili nella RNF e identificabili mediante un codice univoco vengono collezionati nel *safety database* aziendale e, ove possibile, vengono aggiornati. La scelta dell'arco temporale oggetto dell'analisi (2007-2012) è stato dettato dalla possibilità, a partire dal 2007, di sfruttare un *tool* informatico aziendale per interrogare e analizzare il *safety database* italiano di GSK. Per reperire i dati afferenti alla RNF è stata eseguita un'estrazione per PA per ogni ragione sociale di GSK Corporate e eseguito un controllo dei duplicati. Per reperire invece i

Figura 2
Metodi di reperimento dei dati RNF (flow chart blu) e safety database GSK Italia (flow chart arancione)



dati afferenti a GSK si è provveduto a interrogare il *safety database* aziendale con una *query ad hoc*. È da notare che il numero complessivo delle segnalazioni degli AEFI è stato fornito dal servizio di FV dell'Università di Verona. Abbiamo analizzato tutti i dati ricavati sia in termini qualitativi e che in termini quantitativi con il software Microsoft Excel (versione 2010). Il processo dettagliato è mostrato nelle *flow-chart* della **Figura 2**. Gli AEFI sono stati ricondotti alla classificazione in classi di Sistema d'organo (*System Organ Classification, SOC*) di MedDRA [11], sfruttando il LLT (*Lowest Level Term*) al fine di evitare una perdita di informazione rispetto alla segnalazione originale. Per i fini di questo documento, i vaccini sospetti sono stati classificati a seconda del PA (principio attivo: antigene) e non per nome commerciale, secondo l'esempio delle pubblicazioni ufficiali di AIFA.

Risultati e discussione

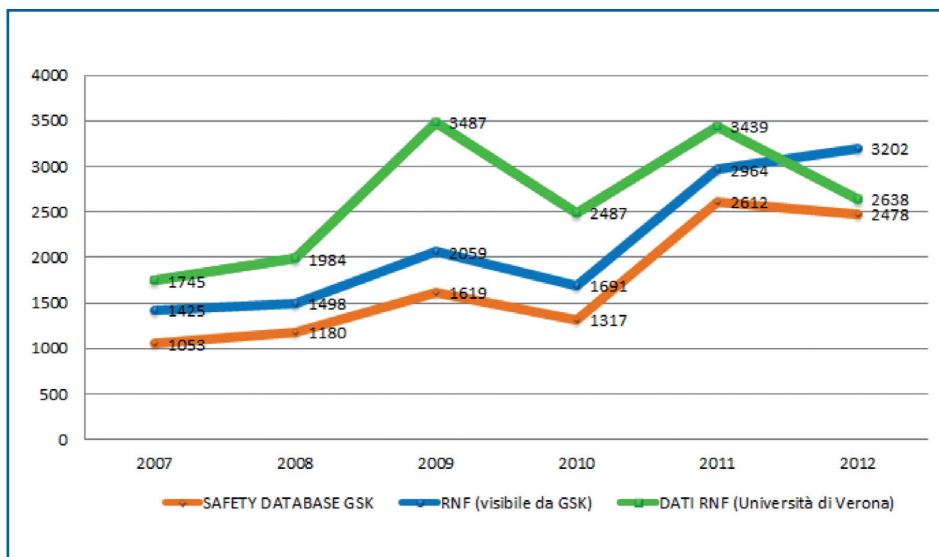
Il contributo di GSK alla RNF nell'intervallo temporale 2007-2012

Abbiamo calcolato il numero di segnalazioni per PA per cui GSK sia titolare dell'AIC e quello delle segnalazioni presenti nel *Safety Database*. Il contributo di GSK nei confronti della RNF (dati forniti dal servizio di FV, Università di Verona) corrisponde al 60,34% nel 2007, al 59,48% nel 2008, al 46,43% nel 2009, al 52,96% nel 2010, al 75,95% nel 2011 e al 93,93% nel 2012. Gli andamenti quantitativi delle segnalazioni delle controparti RNF e GSK sono comparabili ed entrambi evidenziano due picchi del numero di segnalazione, il primo nel 2009 e il secondo nel 2011 (**Figura 3**). Il primo potrebbe essere legato all'introduzione sul mercato del vaccino anti-HPV e alle campagne vaccinali per l'influenza pandemica H1N1, mentre il secondo potrebbe essere il risultato del miglioramento complessivo dell'attività di segnalazione degli AE, il quale a sua volta ha comportato anche il raggiungimento del *gold standard*.

Analisi del contenuto della RNF

L'estrazione per PA da RNF per ciascuna ragione sociale al netto dei duplicati ha generato un listato di 12.203 notifiche di AEFI, inserite in RNF nel periodo compreso tra gennaio 2007 e dicembre 2012. È doveroso sottolineare che questa tipologia particolare di estrazione include nel listato le notifiche di AEFI per PA (antigene) e per nome commerciale (GSK e non). Nel dettaglio, abbiamo trovato 1425 casi nel 2007, 1498 nel 2008, 2059 nel 2009, 1691 nel 2010, 2964 nel 2011 and 3202 nel 2012. La maggior parte dei casi così identificati sono stati valutati come "non gravi" e il loro numero è aumentato nel corso degli anni. Il termine "ospedalizzazione" è l'etichetta maggiormente usata nella valutazione della *seriousness*. A tal proposito è necessario sottolineare quanto questo termine risulti essere inflazionato nella RNF, ove spesso

Figura 3
Numero dei casi caricati nella RNF, dei casi visibili da GSK e dei casi inseriti nel database aziendale GSK



accade che tenere un paziente sotto osservazione senza intraprendere alcuna terapia venga considerato erroneamente al pari di un ricovero (e quindi codificato sulla scheda di segnalazione). Nella nostra analisi è risultato che il 7,66% dei casi totali della RNF non ha una valutazione di *seriousness* e quindi il campo corrispondente riporta la dicitura “non disponibile” (N/A): 70 nel 2007 (4,91%), 48 nel 2008 (3,20%), 50 nel 2009 (2,43%), 41 nel 2010 (2,42%), 21 nel 2011 (0,71%) e 53 nel 2012 (1,65%). Di conseguenza, se considerassimo questi casi “N/A” come casi gravi, in accordo alla tendenza dei sistemi di Farmacovigilanza a considerare lo scenario peggiore, la proporzione dei casi gravi all’interno della RNF risulterebbe essere abbastanza stabile nel periodo in esame (15,30% nel 2007, 13,08% nel 2008, 12,82% nel 2009, 15,91% nel 2010, 8,13% nel 2011 e 11,18% nel 2012). Analizzando il campo degli esiti degli AEFI, osserviamo un andamento simile per tutto l’arco temporale di indagine. Infatti, la maggior parte degli AEFI risulta essersi risolto (“Risoluzione”, in percentuali comprese tra 65,26% e 80,60% nei diversi anni). Le altre due categorie maggiormente rappresentate sono “Miglioramento” (7,79%-15,09%) e “Non Disponibile” (0,00%-16,84%). Le categorie meno rappresentate sono “Non risolto” (1,62%-4,43%), “Risoluzione con Sequelae” (0,67%-1,18%), “Fatale” (0,06%-0,19%), e “Causa sconosciuta” (0,07%-0,14%, presente solo negli anni 2007–2008). L’etichetta “Non Correlato” (0,03%) è presente solo nell’anno 2012.

Nelle segnalazioni caricate nella RNF, i vaccini sono indicati quasi esclusivamente con il nome commerciale (98,81% nel 2007, 98,80% nel 2008, 99,13% nel 2009, 98,82% nel 2010, 99,06% nel 2011 e 98,56% nel 2012), il che rende pertanto possibile l’eventuale identificazione di un segnale collegato a un vaccino specifico e di una particolare azienda. L’estrazione per PA ha generato un listato contenente 14.253 voci di vaccini, di cui 3409 corrispondono al vaccino esavalente, 3426 al vaccino per HPV, 1638 al vaccino Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR), 1525 al vaccino trivalente, 851 al vaccino anti-epatite, 826 al vaccino contro le infezioni da HiB, 605 al vaccino difterico-tetanico, 583 al vaccino MPR-varicella (MPRV), 332 al vaccino anti-meningococco, 319 al vaccino tetravalente, 290 al vaccino anti-pneumococco, 285 al vaccino contro la varicella, 37 al vaccino contro il *rotavirus*, 23 al vaccino anti-tifoide e 22 al vaccino contro la rosolia. Abbiamo trovato che per ogni report è presente la segnalazione di un solo vaccino sospetto, dato che suggerisce che l’apposito campo “vaccino co-somministrato” venga largamente impiegato. Questa è una inferenza generata dal fatto che i due campi, “vaccino sospetto” e “vaccino co-somministrato” sono separati, il secondo dei quali non è visibile in un’estrazione per PA come quella da noi eseguita, per cui non è analizzabile.

La maggior parte degli AEFI si sono manifestati in soggetti di sesso femminile (51,16% nel 2007, 54,14% nel 2008, 64,02% nel 2009, 54,95% nel 2010, 74,43% nel 2011 e 69,11% nel 2012). Nella porzione di RNF che abbiamo analizzato (generata dall’estrazione per PA dei soli vaccini presenti nel portfolio GSK Italia) sono presenti complessivamente 24.463 AEFI (2514 nel 2007, 2865 nel 2008, 3866 nel 2009, 3197 nel 2010, 5815 nel 2011 e 6179 nel 2012). Nell’analisi degli AEFI è emerso che la maggior parte di essi ricade nella SOC “Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione” (13.261 eventi registrati, 54,21%). A questa SOC appartengono LLT quali febbre, edema, gonfiore al sito di iniezione, ecc. Un’altra classe molto rappresentata è “Patologie del sistema nervoso” (3685 eventi registrati, 15,06%), nella quale ricadono termini quali mal di testa, letargia, tremori, vertigini, debolezza, ecc. La terza SOC per numerosità è “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” con 2551 eventi registrati (10,43%) e gli LLT presenti in questa sono ad esempio angioedema, esantema, rash, ecchimosi, dermatiti, ecc.

Analisi del database GSK italiano

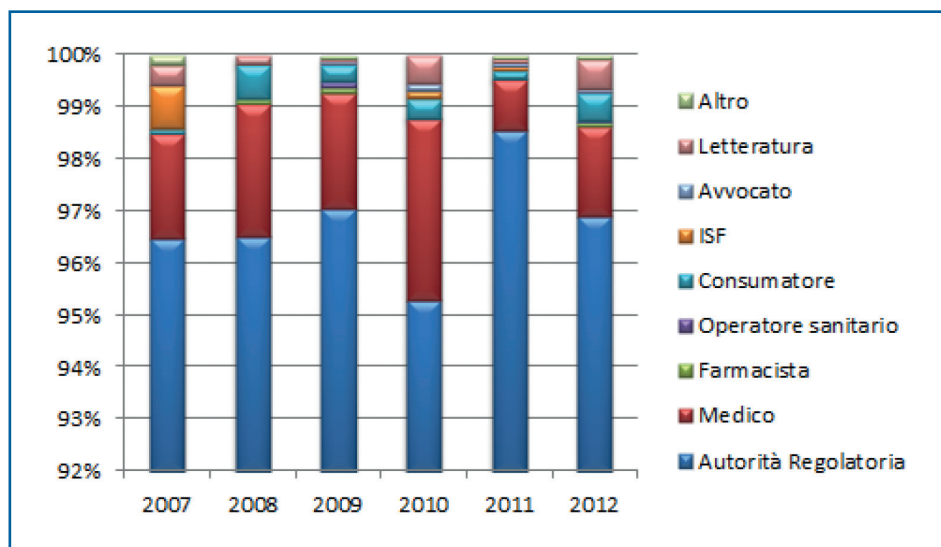
Nel database locale di GSK sono presenti complessivamente 10.259 casi italiani nel periodo di riferimento gennaio 2007–dicembre 2012 (1053 casi nel 2007, 1180 casi nel 2008, 1619 casi nel 2009, 1317 casi nel 2010, 2612 casi nel 2011 e 2478 casi nel 2012); i casi caricati nel database provengono principalmente dalla RNF e in maniera minore direttamente dagli Operatori Sanitari, da consumatori/pazienti e dagli informatori scientifici del farmaco (ISF). La gran parte dei casi caricati nel *safety data-*

base aziendale risulta essere valutato come “non grave” e la percentuale di casi “gravi” è pressoché costante (15,00% nel 2007, 17,20% nel 2008, 15,44% in 2009, 18,45% in 2010, 9,95% nel 2011 e 14,12% nel 2012). L'analisi della *seriousness* evidenzia che i casi gravi appartengono principalmente alla classe “Ospedalizzazione” (94 casi nel 2007, 96 nel 2008, 131 casi nel 2009, 151 casi nel 2010, 154 casi nel 2011 e 211 casi nel 2012). La seconda etichetta maggiormente rappresentata è “Altri Gravi” (61 casi nel 2007, 71 casi nel 2008, 81 casi nel 2009, 70 casi nel 2010, 79 casi nel 2011 e 96 casi nel 2012). La terza etichetta maggiormente impiegata è “Intervento Richiesto” (2 casi nel 2007, 24 casi nel 2008, 31 casi nel 2009, 34 casi nel 2010, 6 casi nel 2011 e 27 casi nel 2012). Meno presente è la dicitura “Pericolo di vita” (2 casi nel 2007, 4 casi nel 2008, 6 casi nel 2009, 2 casi nel 2010, 1 caso nel 2011 e 4 casi nel 2012), così come le etichette “Fatale” (3 casi nel 2007, 0 casi nel 2008, 1 caso nel 2009, 1 caso nel 2010, 6 caso nel 2011 e 3 casi nel 2012), “Pericolo di vita + intervento richiesto” (1 caso nel 2007, 5 caso nel 2008, 1 caso nel 2009, 3 casi nel 2010, 1 caso nel 2011 e 3 casi nel 2012), “Disabilitante” (1 caso nel 2007, 0 casi nel 2008, 2 casi nel 2009, 1 caso nel 2010, 5 casi nel 2011 e 5 casi nel 2012) e “Pericolo di vita + Ospedalizzazione” (1 caso nel 2007, 1 caso nel 2008, 0 casi nel 2009, 2 casi nel 2010, 4 casi nel 2011 e 3 casi nel 2012).

Per quanto riguarda la classificazione degli AEFI, la gran parte dei casi notificati alla Unità di Farmacovigilanza di GSK risulta essersi “Risolto” (183 casi nel 2007, 805 casi nel 2008, 1139 casi nel 2009, 956 casi nel 2010, 2190 casi nel 2011 e 1940 casi nel 2012). La seconda classe molto ricorrente è “Sconosciuto” (40 casi nel 2007, 166 casi nel 2008, 272 casi nel 2009, 165 casi nel 2010, 219 casi nel 2011 e 239 casi nel 2012). Inoltre, abbiamo osservato un andamento simile alle precedenti etichette analizzate anche per l'etichetta “Miglioramento” (38 casi nel 2007, 154 casi nel 2008, 158 casi nel 2009, 130 casi nel 2010, 139 casi nel 2011 e 194 casi nel 2012). Gli AEFI classificati come “Risolto con Sequelae” sono meno frequenti (1 caso nel 2007, 10 casi nel 2008, 5 casi nel 2009, 8 casi nel 2010, 10 casi nel 2011 e 12 casi nel 2012). Il numero di esiti “Fatale” è basso (0 casi nel 2007 e nel 2008, 1 caso nel 2009, 1 caso nel 2010, 6 casi nel 2011 e 3 casi nel 2012). Gli esiti classificati con “Non risolto” sono 4 nel 2007, 27 nel 2008, 28 nel 2009, 18 nel 2010, 28 nel 2011 e 45 nel 2012.

I casi scaricati dalla RNF contribuiscono in maggior misura al totale di quelli registrati nel database (96,49% nel 2007, 96,52% nel 2008, 97,03% nel 2009, 95,29% nel 2010, 98,54% nel 2011 e 96,89% nel 2012) (**Figura 4**). Questo dato è praticamente ovvio: infatti, in accordo con quanto stabilito dal Decreto Legge 219/2006 i vaccini vengono gestiti come un prodotto medicinale sottoposto a monitoraggio intensivo, sicché tutti gli AEFI devono essere notificati all'Autorità Regulatoria locale.

Figura 4
Tipologia del segnalatore
riportato nel safety database
aziendale



La RNF non è l'unica fonte informativa per le segnalazioni; infatti, i medici possono chiamare direttamente l'azienda, notificando un Evento Avverso o richiedendo informazioni su un determinato prodotto. Questa fonte alternativa produce l'1,97% dei casi (202 casi) contenuti nell'intero database aziendale italiano nell'arco temporale 2007–2012 (21 nel 2007, 30 nel 2008, 36 nel 2009, 46 nel 2010, 26 nel 2011 e 43 nel 2012). Gli ISF di GSK devono notificare all'Unità di Farmacovigilanza gli eventi avversi entro 24 ore: da questa fonte sono pervenuti 9 casi nel 2007, 2 nel 2010 e 2 nel 2011. I farmacisti hanno contribuito al *safety database* aziendale con 1 caso nel 2008, 2 nel 2009 e 2 nel 2012. Le segnalazioni riportate da consumatori/pazienti sono peculiari, in quanto sono privi di una qualsiasi valutazione/conferma medica e la loro gestione è vincolata al rispetto della normativa sulla *privacy*. Da questo tipo di fonte sono pervenuti 1 caso nel 2007, 8 nel 2008, 5 nel 2009, 5 nel 2010, 4 nel 2011 e 13 nel 2012. L'azienda titolare dell'AIC deve inoltre notificare ad AIFA i casi di letteratura legati al territorio italiano; GSK Italia ha eseguito questa procedura per 4 casi nel 2007, 2 nel 2008, 1 nel 2009, 7 nel 2010, 2 nel 2011 e 14 nel 2012. Il numero complessivo dei vaccini segnalati e presenti nel *safety database* italiano di GSK è 13.120 (1174 nel 2007, 1555 nel 2008, 2134 nel 2009, 1795 nel 2010, 3207 nel 2011 e 3255 nel 2012). La maggior parte dei casi coinvolgono il vaccino esavalente e il vaccino anti-HPV. Generalmente, in ogni segnalazione vi è solo un vaccino sospetto; la media dei vaccini sospetti riportati in ogni scheda risulta essere: 1,11 nel 2007, 1,32 nel 2008, 1,32 nel 2009, 1,36 nel 2010, 1,23 nel 2011 e 1,38 nel 2012.

Complessivamente, il *safety database* italiano ha registrato, nel periodo gennaio 2007–dicembre 2012, 22.731 *item* di AEFI: 2280 nel 2007 (10,03%), 2825 nel 2008 (12,43%), 3731 nel 2009 (16,41%), 3078 nel 2010 (13,54%), 5952 nel 2011 (26,18%) e 4865 nel 2012 (21,40%). È utile osservare che, al fine delle analisi eseguite, ogni AEFI conta uno, e quindi viene svincolato dall'appartenenza a un caso specifico. In questo modo è stato possibile collocare e conteggiare ogni singolo AEFI nella SOC appropriata. In linea di massima, la maggior parte degli AEFI riportati

Tabella 1 Distribuzione degli AEFI per SOC

SOC	N. AEFI	%
Patologie del sistema emolinfopoietico	227	1,00
Patologie cardiache	241	1,06
Patologie congenite familiari e genetiche	0	0,00
Patologie dell'orecchio e del labirinto	45	0,20
Patologie endocrine	15	0,07
Patologie dell'occhio	298	1,31
Patologie gastrointestinali	1093	4,81
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	11.534	50,74
Patologie epatobiliari	19	0,08
Disturbi del sistema immunitario	490	2,16
Infezioni e infestazioni	201	0,88
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	136	0,60
Esami diagnostici	64	0,28
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	165	0,73
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	703	3,09
Neoplasie benigne, neoplasie maligne e non specificate	6	0,03
Patologie del sistema nervoso	3252	14,31
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	9	0,04
Disturbi psichiatrici	877	3,86
Patologie renali e urinarie	32	0,14
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	53	0,23
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	507	2,23
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	2340	10,29
Circostanze sociali	13	0,06
Procedure mediche e chirurgiche	10	0,04
Patologie vascolari	401	1,76

coinvolgono il sito di iniezione o producono effetti generali (es. malessere). La distribuzione in SOC degli AEFI è riportata in **Tabella 1**. Inoltre, abbiamo osservato che in media su ciascuna scheda sono segnalati più di due AEFI: 2,17 nel 2007, 2,39 nel 2008, 2,30 nel 2009, 2,34 nel 2010, 2,28 nel 2011 e 1,96 nel 2012.

Analisi del contributo extra-rete al database italiano GSK

All'interno del *safety database* italiano di GSK, le segnalazioni ricevute direttamente dalla azienda nel periodo in esame sono state poche. Di queste, il 2,82% (289 casi) del totale possedevano i requisiti minimi per essere notificati all'Autorità Regolatoria in accordo con quanto stabilito dal Decreto Legge 219/06.

Abbiamo valutato la qualità di questa tipologia peculiare di segnalazioni, sfruttando le così dette "informazioni minime al fine di ottenere una segnalazione valida. Da questa analisi è risultato che il 50-80% delle notifiche possiede una fonte identificabile tramite nominativo, il segnalatore è generalmente un medico, il quale contatta l'Unità *Medical Information* aziendale oppure si rivolge direttamente all'Unità di Farmacovigilanza.

La seconda fonte primaria di notifica è rappresentata dai consumatori che contattano l'Azienda telefonicamente o tramite messaggi di posta elettronica. Nel 2010 e nel 2012 sono stati registrati alcune segnalazioni ricavate sia dalla letteratura scientifica, sia da giornali non specialistici (es. quotidiani) (**Figura 5**).

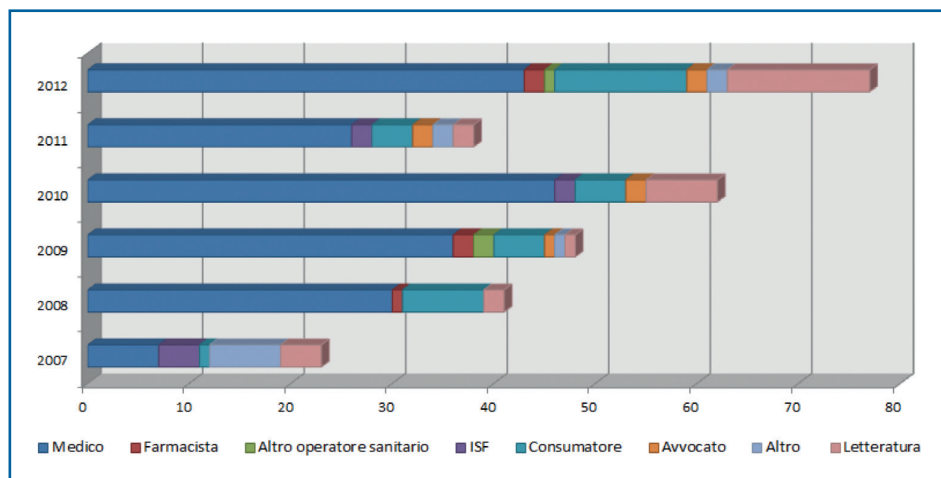
La gran parte delle segnalazioni possiede informazioni relative al soggetto che sperimenta l'AEFI (genere ed età, **Figura 6 A e C**). Il limite intrinseco alle segnalazioni ricevute da fonti diverse dalla RNF è infatti la difficoltà nel reperire i dati personali dei soggetti coinvolti (es. età, genere, ecc); ad ogni modo, la stragrande maggioranza delle segnalazioni sono a carico di soggetti di sesso femminile. La data di nascita è quasi sempre sconosciuta, così come le iniziali dei soggetti (note in meno del 30% dei casi) (**Figura 6 B e D**).

Per quanto riguarda i vaccini sospetti, il numero di lotto è quasi sempre assente in questa tipologia di fonti (**Figura 7**); questa lacuna potrebbe inficiare l'eventuale identificazione di segnali specifici riguardanti un particolare lotto. I vaccini oggetto di segnalazione da parte di queste fonti alternative sono: il vaccino esavalente, il vaccino anti-HPV; il vaccino anti-epatite (sierotipi A, B e A/B), il vaccino MPR, il vaccino anti-*HiB*, il vaccino MPRV e il vaccino anti-*pneumococcus*. Il rapporto tra il numero di vaccini segnalati e il numero delle segnalazioni è 1,17 nel 2007, 0,90 nel 2008, 1,13 nel 2009, 1,02 nel 2010, 1,08 nel 2011 e 1,22 nel 2012.

Il 41,87% dei casi ricevuti da queste fonti alternative è "grave", mentre il 58,13% è "non grave".

Da un'analisi dettagliata di questi dati risulta che queste fonti alternative hanno riportato a GSK Italia principalmente casi "non gravi" (55,02%) o con "necessità di ospedalizzazione" (17,64%), mentre tra i casi gravi le etichette maggiormente impiegate sono "altri gravi" (14,53%) e "necessità di intervento (medico)" (6,92%).

Figura 5
Tipologia della fonte primaria di segnalazione



Analizzando poi l'attribuzione del nesso di causalità, abbiamo riscontrato che i più impiegati sono "sconosciuto" (44,98%), "possibile" (22,14%) e "non valutabile" (18,68%). L'aumento della presenza dell'etichetta "sconosciuto" nel 2012 può essere spiegato dal leggero ritardo con il quale l'Unità di FV a livello globale (preposta a tale attività) comunica la valutazione all'Unità di FV italiana. Le etichette che si riferiscono agli esiti registrati nelle segnalazioni dalle fonti diverse dalla RNF risultano essere "Risolto" (26,99%), "Sconosciuto" (33,91%) o "Non Applicabile" (19,03%), anche se è presente una piccola quota di "Miglioramento" (8,30%) e "Non Risolto" (6,57%). Il reperimento delle informazioni di *follow up* è difficoltoso in parte a causa della normativa della privacy (particolarmente vero per i casi riportati dai consumatori) e probabilmente anche della scarsa diffusione tra i medici di una cultura della farmacovigilanza.

Il rapporto tra il numero degli eventi segnalati e il numero totale delle segnalazioni extra-RNF è 1,48 in 2007 (34 eventi), 2,24 in 2008 (92 eventi), 1,75 in 2009 (84 eventi), 2,40 in 2010 (149 eventi), 2,42 in 2011 (92 eventi) and 2,16 in 2012 (166 eventi). Questo significa che mediamente ogni segnalazione extra-RNF notifica più di un AEFI. Il numero complessivo degli AEFI registrati nel database locale e provenienti da fonti extra-RNF è 540. La maggior parte di questi AEFI ricade nella SOC "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", "Patologie del Sistema Nervoso", "Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura" e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo".

Figura 6
I soggetti oggetto degli AEFI:
A) genere; B) iniziali del soggetto; C) età; D) data di nascita

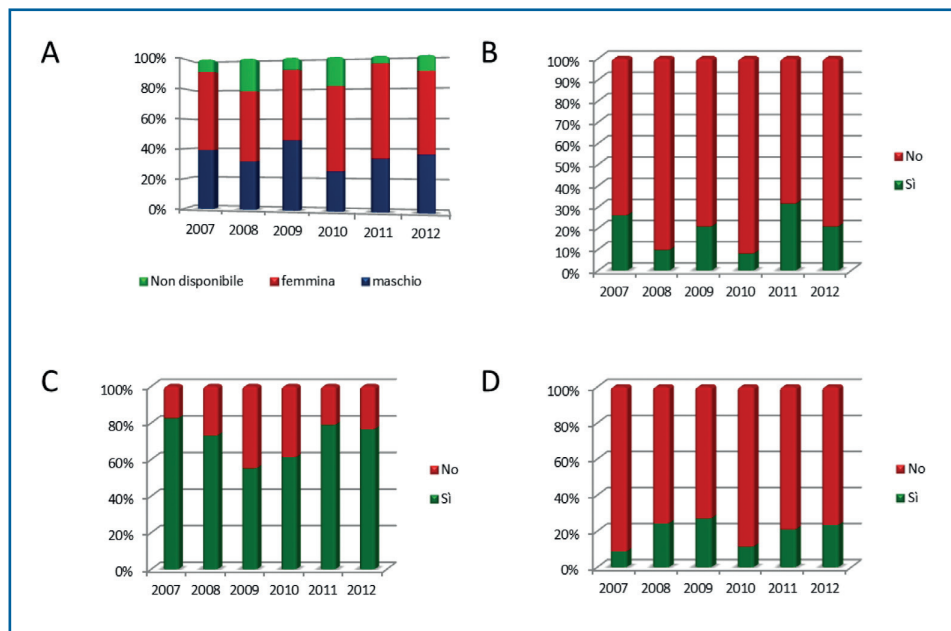
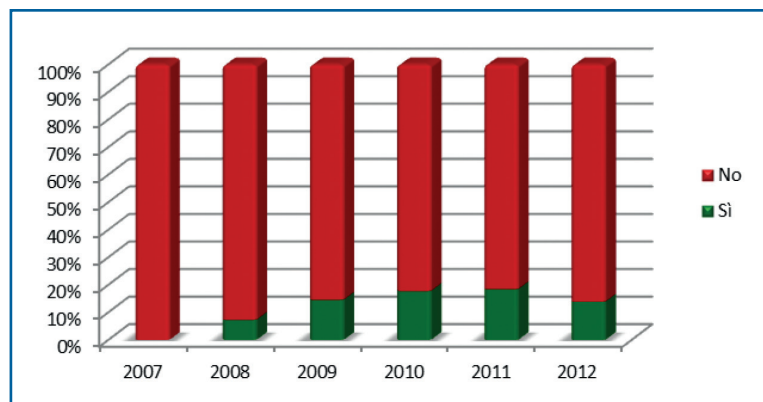


Figura 7
Presenza del numero di lotto nella segnalazione ricevuta direttamente da GSK



Dopo aver esposto e commentato i risultati è utile passare in rassegna i limiti dell'analisi qui presentata. La metodologia di estrazione dei dati afferenti alla RNF di fatto crea un'approssimazione della stessa, in quanto viene limitata ai PA per cui GSK Italia possiede l'AIC. Nonostante questo possiamo escludere che questa limite falsi la nostra analisi. Questa sicurezza è spiccata per quanto riguarda gli aspetti macro analizzati. Un'altra problematica riscontrata è rappresentata dall'analisi dei campi di testo libero. Abbiamo potuto superare questo limite decidendo di gestire ed analizzare questi elementi in maniera aggregata e non come elementi singoli. Un'altra limitazione è rappresentata dalle differenze intrinseche dei due database: il listato generato dall'estrazione per PA dalla RNF contiene solo le informazioni minime e non la segnalazione completa, che invece può essere acquisita dal *safety database* aziendale italiano. Infatti, dal listato della RNF possiamo ottenere informazioni riguardanti: la gravità, il genere del soggetto che ha sperimentato l'AEFI, l'indicazione del vaccino come PA o come nome commerciale, l'esito dell'AEFI. Nel *safety database* aziendale italiano è possibile ricavare informazioni riguardanti: la gravità, l'esito degli AEFI, genere e dati personali del soggetto che ha sperimentato l'AEFI, la tipologia della fonte primaria, il nome commerciale del vaccino (compreso il numero di lotto se disponibile).

Conclusioni

Il presente lavoro conferma che GSK Italia possiede un sistema di farmacovigilanza consolidato, basato su SOP robuste ed efficienti. Inoltre, descrive lo studio interno volto all'identificazione delle possibili lacune e/o delle principali discrepanze tra il database GSK e gli AEFI registrati nella RNF, gestita da AIFA. La nostra analisi, anche se non priva di limiti, è in grado di fornire una fotografia veritiera della segnalazione di AEFI in Italia.

All'interno di questo quadro possiamo fare un ulteriore passo provando a confrontare i due database. Se ci concentriamo sulla valutazione della gravità nel suo complesso si evidenzia che nel *safety database* di GSK-Italia la percentuale di casi valutati come gravi è superiore (0,30% nel 2007, 4,12% nel 2008, 2,62% nel 2009, 2,54% nel 2010, 1,82% nel 2011 e 2,30% nel 2012), anche se il trend della RNF viene in ogni caso rispettato. Le etichette "Fatale", "Ospedalizzazione" e "Altri Gravi" mostrano una percentuale di *item* superiore nel *safety database aziendale*, mentre le etichette "Disabilitante", "Pericolo di vita", "Anomalie generiche" e "Non Disponibile" sono invece molto frequenti nella RNF (i dati sono presentati in **Appendice, Tabelle A1 e A2**). Questo dato potrebbe essere spiegato dal fatto che spesso nell'aziende localizzate in Italia, ma appartenenti a gruppi multinazionali, il Dipartimento di Farmacovigilanza Corporate può valutare un caso diversamente dal segnalatore primario, ovvero operando un "upgrade" sulla gravità (da non grave a grave). La classificazione degli esiti mostra che nel database GSK-Italia le etichette "Fatale", "Risolto" e "Non Disponibile" sono presenti in percentuali superiori di quelle della RNF. La situazione opposta si presenta invece per le voci "Miglioramento", "Risolto con Sequelae" e "Non Risolto" (i dati sono presentati in **Appendice, Tabelle A1 e A3**). In entrambi i database il rapporto tra il numero di vaccini notificati e il numero di segnalazioni presenti presenta un valore superiore a 1. Confrontando il rapporto tra il numero di AEFI e il numero di segnalazioni dei due database osserviamo che il valore di riferimento per la RNF risulta essere inferiore a 2 (1,78-1,96), mentre nel database GSK-Italia presenta un valore superiore a 2 (0,83-2,39). Questo dato può essere il risultato dell'applicazione di una SOP che prevede la registrazione di ogni segno/sintomo che descrive l'evento avverso e non solo l'AEFI codificato con MedDRA (codifica predisposta dall'Autorità Regolatoria locale). Possiamo concludere che il sistema GSK-Italia è efficiente nel reperire quante più informazioni possibili riguardanti gli AEFI, a prescindere dalla tipologia di fonte. È pur vero che esiste un certo grado di imprecisione intrinseca in base al segnalatore. Infatti, potrebbe non essere in grado di comunicare informazioni complete e precise dal punto di vista medico (es. notifica da consumatore/paziente) e queste possono non avere una qualche tipo di convalida da parte di un operatore sanitario, il che rende difficoltosa la corretta identificazione e definizione dell'evento AEFI.

Appendice

Tabella A1 Percentuali di casi nei due database RNF vs Safety database di GSK Italia

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
RNF gravi (%)	15.30	13.08	12.82	15.91	8.13	11.82
GSK Safety Database (%)	15.00	17.20	15.44	18.45	9.95	14.12

Tabella A2 Distribuzione per gravità nei due database RNF vs Safety Database di GSK ITALIA

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
RNF						
Fatale (RNF)	0,21	0,07	0,00	0,06	0,13	0,16
Disabilitante	0,14	0,13	0,10	0,41	0,24	0,22
Ospedalizzazione	8,98	7,94	8,64	11,18	6,24	7,37
Pericolo di vita	0,35	0,60	0,53	0,41	0,34	0,37
Altri gravi	0,70	1,13	1,07	1,42	0,47	1,41
N/A	4,91	3,20	2,43	2,42	0,71	1,66
Anomalie genetiche	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00
Safety Database di GSK ITALIA						
Fatale	0,28	0,00	0,06	0,08	0,23	0,12
Disabilitante	0,09	0,00	0,12	0,08	0,19	0,20
Ospedalizzazione	9,02	8,56	8,15	11,69	5,93	8,64
Pericolo di vita	0,28	0,42	0,37	0,30	0,19	0,28
Altri gravi	5,98	8,05	6,92	7,90	3,25	4,96
N/A	0,19	0,85	0,31	1,82	0,34	14,97
Anomalie genetiche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabella A3 Distribuzione per esito nei due database RNF vs Safety Database di GSK ITALIA

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
RNF						
Fatale	0,00	0,00	0,06	0,08	0,23	0,12
Miglioramento	3,61	13,05	9,76	9,87	5,32	7,83
Risoluzione	17,38	68,22	70,35	72,59	83,84	78,29
Risoluzione con Sequelae	0,09	0,85	0,31	0,61	0,38	0,48
Non Risolto	0,38	2,29	1,73	1,37	1,07	1,82
Tot N/A	3,99	15,59	17,79	15,49	9,15	11,46
Safety Database di GSK ITALIA						
Fatale	0,07	0,00	0,00	0,06	0,17	0,19
Miglioramento	13,47	15,09	14,95	13,07	7,79	10,87
Risoluzione	65,26	67,15	79,82	69,84	80,60	76,42
Risoluzione con Sequelae	0,77	0,96	0,80	1,18	0,67	0,91
Non Risolto	3,44	3,09	4,43	3,19	1,62	2,34
Tot N/A	16,98	13,72	0,00	12,66	9,14	9,28

RINGRAZIAMENTI

Un sentito ringraziamento alla Dott.ssa Elena Artezón e alla Dott.ssa Laura Gonella (Servizio di Farmacologia - Università di Verona) per il loro aiuto nello stimare e comprendere le peculiarità della RNF. Inoltre, si ringrazia la *Pharmacovigilance Unit* di GlaxoSmithKline S.p.A. di Verona per i preziosi suggerimenti e il continuo incoraggiamento.

Bibliografia

- [1]. <http://www.who.int/topics/vaccines/en/>
- [2]. Autret-Leca E, et al. *Pharmacovigilance des vaccins*. Archives de pédiatrie 2006; 13: 175-80.
- [3]. Stern AM, Markel H. *The history of vaccines and immunization: Familiar patterns, new challenges*. Health Affairs 2005; 24: 611-21.
- [4]. Sadanand S. Vaccination: the present and the future. Yale Journal of Biology and Medicine 2011; 84: 353-9.
- [5]. Ministero della Salute. *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014*. 2012.
- [6]. Centro Nazionale di Epidemiologia - Sorveglianza e Promozione della salute. *Informazioni utili sulle vaccinazioni*. 2005.
- [7]. Le Louët H, et al. Which Pharmacovigilance for Vaccines? *Thérapie* 2007; 62: 245-247.
- [8]. <http://www.gsk.com>
- [9]. <http://www.ema.europa.eu>
- [10]. AIFA-Ufficio di Farmacovigilanza, ISS-CNESPS. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2011*. 2013.
- [11]. *MedDRA introductory Guide (version 15.1)*. 2012.



Corso di Perfezionamento in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

LE ADR EPATICHE

Hepatic adverse drug reactions

Valentina Lucia Muciaccia

Keywords

Liver
DILI
Hepatotoxic drugs

Abstract

INTRODUCTION: The drug-induced liver injury (DILI) is the most frequent cause of acute liver failure and liver transplantation in Western countries. The events range from a mild and asymptomatic increases in transaminases, which occur with a relatively high frequency and with a high number of drugs, up to fulminant liver failure. The purpose of this paper is to focus on the art's state of the knowledge of biological mechanisms, risk factors, and diagnostic elements of the hepatic adverse drugs reactions (ADR), through a systematic review of the literature.

MATERIALS AND METHODS: A systematic review of the literature was carried out using: the PubMed database.

RESULTS: The DILI are classified as intrinsic or idiosyncratic ADRs. The hepatic intrinsic ADRs occur with short latency and have a high incidence in people taking high doses of the drug; these ADRs are not associated with hypersensitivity events. Idiosyncratic ADRs, instead, occur only in a minority of susceptible individuals, they have variable latency and they are not related to the action's mechanism of the drug. The main mechanisms of DILI are: 1) the irreversible chemical modification of a protein that has an effect on its function; 2) formation of antigens; 3) irreversible chemical modification of DNA. Risk factors for DILI are childhood or advanced age, female sex, concomitant drug therapy, concomitant diseases, excessive alcohol consumption, malnutrition, underlying disease and genetic susceptibility. To establish a diagnosis of drug-induced liver injury is very difficult. Thus, after excluding other possible causes, it is important to identify a specific hepatic effect of one of the drugs taken by the patient. Some drugs that give hepatic ADRs are NSAIDs, troglitazone, acetaminophen, fluvastatin, isoniazid, flucloxacillin, ipilimumab, and pazopanib.

CONCLUSIONS: To accurately detect early signs of liver damage, we need clinical biomarkers that are able to distinguish the drug-induced hepatotoxicity from other forms of liver injury and can differentiate mild hepatic lesions from those clinically important.

Introduzione

Il danno epatico indotto da farmaci (DILI) è la causa più frequente di insufficienza epatica acuta (*acute liver failure*, ALF) e trapianto di fegato nei Paesi occidentali [1]. Le manifestazioni vanno da un lieve e asintomatico aumento delle transaminasi, che si verifica con una frequenza relativamente elevata e con un certo numero di farmaci, fino all'insufficienza epatica fulminante che, anche se rara, mette in pericolo di vita il paziente e può rendere necessario un trapianto di fegato.

Classificazione delle DILI

Le DILI sono classificate come reazioni avverse da farmaco (ADR) intrinseche oppure ADR idiosincrasiche.

Corrispondenza: Valentina Lucia Muciaccia
E-mail: valemuciaccia@yahoo.it

Le ADR epatiche di tipo intrinseco derivano da farmaci o da metaboliti che hanno indotto un danno diretto agli epatociti o ai colangiociti. Esse si verificano con breve latenza (entro pochi giorni dall'assunzione) ed hanno un'elevata incidenza nei soggetti che assumono dosi di farmaco elevate. Queste reazioni di solito non sono associate a manifestazioni di ipersensibilità, quindi la ripresa del trattamento non porta alla ricorrenza. Le DILI intrinseche sono solitamente rilevate nei test preclinici e comunque durante lo sviluppo dei farmaci; spesso esse inducono la cessazione anticipata degli studi, quindi comportano un limitato impatto clinico.

Le ADR idiosincrasiche, invece, si verificano solo in una minoranza di individui suscettibili, hanno latenza variabile e spesso prolungata (da diverse settimane fino ad un anno) e sono generalmente inaspettate, non correlate al meccanismo d'azione del farmaco. È un errore comune ritenere che le DILI idiosincrasiche non siano correlate alla dose di farmaco assunto: infatti, dati recenti suggeriscono che i farmaci soggetti ad esteso metabolismo epatico, se assunti in dosi giornaliere >50 mg, sembrano avere un maggiore rischio di indurre reazioni epatiche idiosincrasiche rispetto alle dosi più basse [2, 3]. La dipendenza delle DILI idiosincrasiche dalla sensibilità individuale ne rende difficile la rilevazione durante gli studi preclinici e clinici pre-registrativi.

Il rischio di ALF associata a epatotossicità idiosincrasica è di solito inferiore a 1 per 10.000 pazienti esposti [4, 5], pertanto, nella maggior parte dei casi, il potenziale epatotossico di un farmaco può essere riconosciuto solo nella fase post-marketing. Difatti, le DILI idiosincrasiche gravi sono le cause isolate più frequenti che hanno portato al ritiro dal commercio, o all'imposizione di severe restrizioni d'uso, di farmaci già approvati. Più di 1000 farmaci e prodotti a base di erbe sono stati associati ad epatotossicità idiosincrasica e tra questi molti sono comunemente usati nella pratica clinica. Una determinata DILI può rientrare all'interno di uno spettro che va dalla chiara epatotossicità intrinseca a quella determinata dalla suscettibilità individuale [6].

Meccanismi di epatotossicità da farmaci

I principali meccanismi di epatotossicità indotta da farmaci sono:

- 1) *la modifica chimica irreversibile di una proteina che ha un profondo effetto sulla sua funzione*; difatti, la modifica selettiva della catena laterale di un amminoacido, ripetuta più volte nella struttura primaria di una singola proteina, induce un cambiamento del microambiente di quell'amminoacido nella struttura terziaria della proteina; tale variazione sembra essere la determinante cruciale, selettiva e vincolante che stabilisce quanto l'impatto del legame covalente influisca sulla funzione della proteina [7]. Poi, l'entità del legame ed il ruolo biochimico della proteina determinano, a loro volta, la tipologia e l'entità dell'insulto tossicologico indotto. Inoltre, le eventuali conseguenze patologiche saranno funzione sia dell'equilibrio tra il tasso di danneggiamento e il tasso di sostituzione delle proteine in oggetto, che della capacità di riparazione cellulare degli epatociti: se il danno indotto è superiore alla capacità sostitutiva e riparativa degli epatociti (e/o dei colangiociti) compaiono conseguenze patologiche clinicamente rilevanti.
- 2) *la formazione di antigeni derivanti dal legame tra il metabolita reattivo, che si comporta da aptene, e una proteina cellulare*; ciò comporta la formazione di autoanticorpi diretti contro quella proteina modificata e l'attivazione di una risposta immunitaria verso gli epatociti oppure verso i colangiociti.
- 3) *la modifica chimica irreversibile del DNA*, che da un lato può avere un profondo effetto sulla sua funzione, inducendo l'apoptosi cellulare negli epatociti che l'hanno subita, e dall'altro può determinare mutagenesi e cancerogenesi.

I predetti meccanismi molecolari sono alla base sia delle DILI intrinseche che di quelle idiosincrasiche; nel secondo caso però vi sono alcuni fattori individuali, in larga misura sconosciuti, che giocano un ruolo fondamentale non solo nel determinarne l'insorgenza, ma anche nel modularne l'intensità e l'entità.

I principali fattori di rischio per il danno epatico farmaco-indotto, sono: l'età infantile o avanzata, il sesso femminile, la terapia farmacologica concomitante, alcuni fattori ambientali quali il consumo eccessivo di alcol, che riduce le riserve di glutazione, o

la malnutrizione, la patologia di base, altri stati patologici concomitanti e, infine, la predisposizione genetica [8].

Anche se non sono ancora chiare tutte le cause che inducono le DILI idiosincrasiche umane, ce ne sono diverse note e, comunque, sono state proposte alcune ipotesi per cercare di spiegarle:

- 1) Un fattore di suscettibilità che spiega l'insorgenza delle DILI idiosincrasiche è l'attivazione metabolica che, nei soggetti polimorfi per un particolare citocromo, in cui le varianti alleliche comportano un'aumentata attività dell'enzima, porta alla formazione di una quantità di metaboliti tossici tale da indurre un danno epatico clinicamente rilevante.
- 2) Poche informazioni esistono sul ruolo dei trasportatori dei farmaci, siti sul lato basolaterale della membrana plasmatica delle cellule epatiche, nello sviluppo della colestasi farmaco-indotta; tuttavia è stato ipotizzato che un'aumentata espressione del trasportatore dei peptidi organici anionici e di altre proteine di trasporto, sempre deputate all'assorbimento dei farmaci all'interno dell'epatocita, potrebbe aumentare le concentrazioni di alcuni farmaci nelle cellule epatiche, predisponendo così il soggetto a reazioni di tipo colestatico.
- 3) C'è una crescente evidenza che i farmaci eliminati dal fegato nella bile sono quelli maggiormente candidati a indurre epatopatia colestatica nei pazienti suscettibili. La tappa limitante nella clearance sistemica dei farmaci lipofili, e dei loro metaboliti, è l'escrezione nella bile [33]. Questo processo è regolato da trasportatori canalicolari ATP-dipendenti, tra cui la pompa di estrusione nella bile dei sali biliari BSEP (codificata dal gene ABCB11), la proteina MRP2 (codificata dal gene ABCC2) che regola l'efflusso nella bile degli anioni organici coniugati e contribuisce al flusso dei sali biliari tramite il trasporto del glutatione [9], la proteina MDR1 (codificata dal gene ABCB1) che trasporta i cationi organici, la proteina BCRP (codificata dal gene ABCG2) che trasporta gli anioni organici e infine la proteina MDR3 (codificata dal gene ABCB4), un trasportatore dei fosfolipidi che regola il passaggio della fosfatidilcolina sulla superficie esterna canalicolare e nella bile. Studi condotti sui roditori, in merito ai meccanismi specifici che determinano la colestasi farmaco-indotta, indicano che alcuni farmaci possono inibire la secrezione della bile e il trasporto degli acidi biliari a diversi livelli. Ad esempio, rifampicina, ciclosporina A, rifamicina SV, bosentan, troglitazone, eritromicina e glibenclamide hanno tutti dimostrato di inibire BSEP nei ratti in maniera dose-dipendente [10]. La ciclosporina, un substrato di MDR1, è un farmaco che può causare danno epatico colestatico attraverso diversi meccanismi: a) inibizione competitiva dei trasportatori ATP-dipendenti [11-13]; b) inibizione del trasporto delle vescicole, contenenti i trasportatori, dal citosol alla membrana canalicolare degli epatociti [14-16]; c) compromissione della secrezione biliare attraverso l'aumento della fluidità di membrana a livello canalicolare [17]; d) riduzione dell'espressione di enzimi deputati alla sintesi del glutatione e di MRP2 (questo effetto è maggiore quando il farmaco viene somministrato in concomitanza con la rapamicina [18]). Pertanto, ci si potrebbe aspettare un deterioramento, a lungo termine, dei meccanismi di secrezione epatobiliare nei pazienti che assumono ciclosporina per lunghi periodi. Un'espressione alterata di MDR3 può portare allo sviluppo di colestasi colangiolitica e alle VBDS ("sindromi da scomparsa dei dotti biliari intraepatici", una patologia in cui vi è la perdita dei dotti biliari interlobulari in più del 50% degli spazi portali): infatti, l'incapacità di traslocare la fosfatidilcolina attraverso la membrana canalicolare si pensa possa causare danno all'epitelio dei dotti biliari, poichè la sua assenza nel doppio strato lipidico, a livello luminale, può indurre colangiopatia a seguito dell'esposizione dei colangiociti agli effetti tossici ed emulsionanti degli acidi biliari [19]. Uno studio effettuato su 110 tessuti epatici sani ha dimostrato una notevole variazione nell'espressione di queste proteine e si è visto che il 32% di essi esprimono bassi livelli di almeno una delle proteine di trasporto canalicolare; tale condizione potrebbe predisporre gli individui al danno colestatico [20]. Diversi polimorfismi comuni per i trasportatori canalicolari ABC sono stati osservati in individui sani grazie allo screening genetico sistematico, realizzato sulla regio-

- ne codificante e sul promotore dei geni che li codificano [21-23]. Polimorfismi quali C1515Y in MRP2, V444A in BSEP e C3435T in MDR1 sono stati associati ad una ridotta espressione epatica di queste proteine [20, 24]. In un altro studio è stata osservata una notevole variabilità interindividuale nell'espressione delle proteine di trasporto ABC sulla membrana canalicolare, con il 15% -20% degli individui caratterizzati da un'espressione bassa o molto bassa di almeno una di queste proteine [20]. Due differenti polimorfismi a singolo nucleotide in BSEP, rispettivamente a livello dell'esone 13 e dell'esone 17 (p.V444A e p.M677V), sono stati osservati con frequenze superiori a 0,5% nelle diverse coorti di uno studio [20]. In un altro studio, gli individui con la variante p.V444A hanno dimostrato avere livelli di espressione di BSEP inferiori [25]; questa variante è ora considerata un fattore di rischio per la colestasi da farmaci perché si riscontra più frequentemente nei pazienti che vi incorrono rispetto ai controlli [25], così come nelle pazienti che presentano colestasi intraepatica durante la gravidanza [26, 27]. Nello stesso studio svizzero, dal sequenziamento a tutta lunghezza del gene codificante per BSEP e MDR3 è emersa una mutazione eterozigote (p.D676Y) in BSEP in un paziente in trattamento con fluvastatina, e un'altra mutazione eterozigote (p.I764L) in MDR3 in un paziente in trattamento con risperidone, che avevano un danno epatico colestatico [25]; se queste mutazioni siano collegate alla colestasi rimane incerto. Un recente studio sulla colestasi indotta dai contraccettivi ha rivelato un'associazione tra la predetta ADR e il polimorfismo p.V444A di BSEP, considerando tale variazione allelica come un fattore di suscettibilità [28].
- 4) È stato osservato che le varianti alleliche del recettore nucleare PXR, rs3814055 e C-25385T, sono più comuni nei pazienti che hanno sviluppato colestasi da flucloxacillina; inoltre, esperimenti genici hanno dimostrato che tali varianti alleliche hanno un'attività del promotore inferiore rispetto agli alleli non polimorfi [29].
 - 5) Un'ulteriore causa di DILI idiosincrasica proposta è la correlazione tra l'assunzione del farmaco e un contestuale episodio infiammatorio anche modesto, ad esempio dovuto ad un'infezione virale o batterica concomitante; lo stato infiammatorio associato all'assunzione di un farmaco può far scatenare una DILI idiosincrasica [30, 31] in quanto l'esposizione ad un fattore di stress cellulare, quale l'infiammazione, può provocare uno spostamento della curva "dose-tossicità" (relativa alla tossicità epatica) a sinistra e quindi può determinare una reazione epatotossica alle dosi terapeutiche. Inoltre le citochine proinfiammatorie sono anche potenti inibitori dell'espressione dei citocromi e dei trasportatori biliari [32, 33]; una elevata concentrazione nel fegato di dette molecole, pertanto, è un evento secondario che abbassa la soglia di tossicità epatica [34].
 - 6) In alcuni casi una ADR epatica idiosincrasica può determinarsi a causa di alterazioni di proteine endogene degli epatociti (o dei colangiociti) che favoriscono il legame covalente, o altre interazioni non covalenti, con farmaci e metaboliti reattivi, oppure che, a seguito di alterazioni strutturali dovute alla formazione di tali legami, le rendono più suscettibili alla perdita di funzione.

In conclusione, l'evidenza suggerisce che un danno epatico lieve e banale sia frequentemente associato a molte terapie farmacologiche, ma, nella maggior parte delle persone, il fegato si adatta all'insulto in maniera tale da non determinare alcuna lesione clinicamente significativa. Solo pochi individui suscettibili, il cui fegato non riesce ad adattarsi al danno cellulare, per differenti ragioni, sviluppano DILI idiosincrasiche gravi.

Diagnosi di epatotossicità da farmaci

Stabilire una diagnosi definitiva di danno epatico indotto da farmaci rimane, ad oggi, quasi impossibile nella maggior parte dei casi. Anche l'analisi istologica consente solo il riconoscimento del tipo e del grado di lesione, ma non indica che la lesione è correlata all'assunzione di un farmaco specifico [8]. L'unico mezzo per diagnosticare un danno epatico farmaco-indotto è la presenza di autoanticorpi specifici associati a reazioni di ipersensibilità a determinati farmaci; tuttavia nonostante i test di rilevamento di questi anticorpi possano avere un valore diagnostico, attualmente

il loro uso è limitato ai laboratori di ricerca. Va precisato che la presenza di detti autoanticorpi, in pazienti esposti ad alcuni farmaci, non sempre è associata ad un concomitante danno epatico.

Allo stato attuale, la diagnosi di danno epatico indotto da un farmaco si basa su prove indiziarie. Prima di tutto si effettua una rigorosa esclusione di altre eziologie possibili del danno in oggetto, quali: epatiti virali, malattie autoimmuni, epatiti alcoliche, colestasi indotta da sepsi, malattie metaboliche o emodinamiche oppure biliari; si verifica che il danno non sia indotto da formule di nutrizione parenterale troppo ricche di carboidrati o che presentano uno squilibrio nel rapporto tra acidi grassi omega 6 ed omega 3, nel primo caso, infatti, vi potrebbe essere una steatoepatite da eccesso di zuccheri e nel secondo una colestasi; infine ci si accerta che le alterazioni della funzionalità epatica non siano dovute a cause extra-epatiche quali: infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, etc.

I segnali di DILI basati su anomalie dei test epatici standart potrebbero essere condizionati da malattie di base come epatite B e C, HIV e cancro, nonché dall'uso concomitante di farmaci epatotossici per trattare alcune di queste condizioni. Pertanto, in queste popolazioni speciali è giustificato un approccio diverso per la valutazione delle DILI ed è proposto un quadro di riferimento che tiene conto della malattia di base [35]. Quindi, escluse altre cause possibili, si cerca di individuare una firma clinica specifica di uno dei farmaci assunti dal paziente. La ricerca della firma clinica specifica di un farmaco può essere realizzata con modalità differenti:

a) *Modello dei test di funzionalità epatica alterata*

Sulla base dei valori ematici dell'alanina aminotransferasi (ALT) e della fosfatasi alcalina (AP), il danno epatico farmaco-indotto può essere epatite, colestasi oppure una condizione clinica in cui vi sono sia l'epatite che la colestasi. Tale schema di classificazione è stato realizzato dal CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) [36] ed è stato recentemente modificato dal Comitato di gestione delle epatotossicità farmaco-indotte della FDA [37]:

- se: $ALT \geq 3 \times ULN$ (valore soglia massimo) e $(ALT/ULN) / (AP/ULN) \geq 5$, la condizione clinica conseguente al danno epatico sarà l'epatite;
- se: $AP \geq 2 \times ULN$ e $(ALT/ULN) / (AP/ULN) \leq 2$, la condizione clinica conseguente al danno epatico sarà la colestasi;
- se: $ALT \geq 3 \times ULN$ e $AP \geq 2 \times ULN$, con $(ALT/ULN) / (AP/ULN)$ compreso tra 2 e 5, la condizione clinica conseguente al danno epatico è un mix tra epatite e colestasi.

A volte, le alterazioni asintomatiche dei test epatici si risolvono nonostante si continui ad assumere il farmaco; questo fenomeno è definito come adattamento. Sembra che il sottogruppo di soggetti in cui si manifesta una malattia epatica conclamata potrebbe non avere un adeguata capacità di adattamento [8]. Allo stato attuale, non si conoscono i meccanismi biologici alla base di tale fenomeno. Il grado dell'aumento dell'ALT di solito non riflette la gravità della malattia; in realtà, l'evidenza istologica delle lesioni è spesso più grave di quanto emerge dai segni clinici o dagli esami di laboratorio. L'epatite è più comunemente associata all'insufficienza epatica acuta. Quest'ultima è caratterizzata dalla presenza combinata di un prolungato tempo di protrombina ($INR \geq 1,5$) e di alterazioni mentali, a differenti gradi di severità. La contestuale presenza di coagulopatia ed encefalopatia, che occorre generalmente in un tempo inferiore a 26 settimane dall'esordio della malattia, in assenza di cirrosi preesistente, fa presagire un'infausta prognosi se non si procede al trapianto di fegato [38]. Un indice predittivo di mortalità, nel contesto di un'insufficienza epatica acuta da farmaci, è la presenza di ittero. Un'epatite farmaco-indotta accompagnata da un livello di bilirubina $>3 \times ULN$, in assenza di ostruzione biliare e sindrome di Gilbert, è associata ad una mortalità di circa il 10% (con un range del 5-50%) [39].

I sintomi della colestasi acuta possono verificarsi anche settimane o mesi dopo l'inizio del trattamento, ma generalmente essa scompare rapidamente con la sospensione dell'agente terapeutico che l'ha determinata. Anche la colestasi cronica indotta da farmaci spesso si risolve in seguito alla sospensione del farmaco, ma in alcuni casi, se vi è una perdita significativa di dotti biliari interlobulari, può portare

a malattie croniche del fegato che possono progredire fino all'insufficienza epatica [40]. Inoltre per effettuare una corretta diagnosi di ostruzione biliare da farmaci, è necessario escludere la presenza di lesioni all'arteria epatica o ischemia all'epitelio dei dotti biliari, che causano danni simili. In presenza di lesioni colestatiche, le alterazioni dei test epatici tendono a risolversi nel corso di diversi mesi perché la rigenerazione dei colangiociti è più lenta rispetto a quella degli epatociti. Vi sono dei medicinali che, pur in assenza di epatotossicità, inducono iperbilirubinemia indiretta: rifampicina, probenecid e ribavirina riducono la captazione epatica della bilirubina, inducendo in tal modo un aumento della frazione di bilirubina non coniugata [41], mentre gli inibitori della proteasi, quale l'indinavir, inibiscono la coniugazione della bilirubina e possono, pertanto, causare anch'essi iperbilirubinemia indiretta, specialmente nei pazienti eterozigoti o omozigoti per il difetto genetico responsabile della sindrome di Gilbert [42].

b) Valutazione della durata della latenza dell'epatotossicità fino alla manifestazione dei sintomi

La latenza prolungata, tipica delle reazioni idiosincrasiche, può durare 1-8 settimane nella maggior parte delle reazioni immunomEDIATE, o essere di più lunga durata (fino ad 1 anno) nelle reazioni non immunomEDIATE e, selettivamente, in poche reazioni immuno-MEDIATE, quali quelle indotte da nitrofurantoina [8]. Pertanto, quando si sospetta che vi sia una ADR epatica non è sufficiente considerare solo l'attuale regime terapeutico del paziente, bensì anche le terapie precedentemente assunte. I farmaci che provocano reazioni immuno-MEDIATE, come sulfamidici, eritromicina e amoxicillina/acido clavulanico, possono causare un danno epatico 3-4 settimane dopo la cessazione della terapia.

c) Valutazione della presenza o dell'assenza di reazioni d'ipersensibilità immuno-MEDIATE

Una reazione avversa immuno-MEDIATA è caratterizzata dalla presenza di febbre, rash cutaneo, eosinofilia e positività a specifici autoanticorpi, tuttavia tali sintomi non sempre sono tutti manifesti in maniera contestuale. Un'ulteriore caratteristica delle reazioni immuno-MEDIATE è la comparsa di una più rapida e grave sintomatologia quando il farmaco viene reintrodotta dopo un periodo di interruzione temporanea del trattamento [43]. Di contro, le reazioni non immuno-MEDIATE sono caratterizzate dall'assenza dei segni suddetti. Sebbene il riconoscimento delle caratteristiche di ipersensibilità è clinicamente utile nella identificazione del farmaco responsabile, l'assenza di queste caratteristiche non fa necessariamente escludere un meccanismo allergico come causa di tossicità.

d) Verifica della risposta del paziente alla sospensione del farmaco.

Dopo il dechallenge, possono verificarsi ci sono tre importanti situazioni, alternative alla rapida risoluzione del danno:

- 1) dopo la sospensione del farmaco, il danno epatico può peggiorare per settimane prima di osservare dei miglioramenti,
- 2) la risoluzione del danno dopo il dechallenge potrebbe essere ritardata fino ad 1 anno, più frequentemente nel caso di reazioni di colestatici;
- 3) la riduzione dei livelli ematici delle transaminasi può essere indice di insufficienza epatica piuttosto che di risoluzione delle lesioni; in quest'ultimo caso, infatti, la riduzione di AST e ALT riflettono una situazione di riserva epatica limitata conseguente a una massiccia necrosi epatocellulare [8].

Modelli per la valutazione del nesso di causalità farmaco-DILI

Uno strumento per la valutazione formale del nesso di causalità tra danno epatico e farmaco è stato concepito nel 1990 da otto rinomati epatologi europei e statunitensi su iniziativa del CIOMS. Tale metodo di valutazione di causalità, detto RUCAM, è un sistema che attribuisce un punteggio in funzione di alcuni criteri, ed è predittivo del rischio di danno epatico indotto da farmaci [44]. Il sistema è composto da sette criteri ponderati tabulati (**Tabella 1**).

Il sistema RUCAM è stato convalidato utilizzando casi di epatite indotte da farmaci, positivi al rechallenge [45], e sembra essere superiore ad altri sistemi di valutazione della causalità [46].

Tabella 1 Scala RUCAM

Tipo di danno epatico	Epatocellulare		Colestasi o danno misto		Punti
Tempo di insorgenza di danno epatico	Prima esposizione	Seconda esposizione	Prima esposizione	Seconda esposizione	—
Tempo dall'assunzione del farmaco all'insorgenza della reazione	5-90 giorni	1-15 giorni	5-90 giorni	1-90 giorni	+2
	<5 o >90 giorni	>15 giorni	<5 o >90 giorni	>90 giorni	+1
Tempo dalla sospensione del farmaco all'insorgenza della reazione	≤15 giorni	≤15 giorni	≤30 giorni	≤30 giorni	+1
Fattori di rischio	Alcool		Alcool o gravidanza		+1
	Età ≥ 55 anni		Età ≥ 55 anni		+1
	Miglioramento >50% in 8 giorni		—		+3
	Miglioramento >50% in 30 giorni		Miglioramento >50% in 180 giorni		+2
	—		Miglioramento <50% in 180 giorni		+1
Andamento della reazione	Assenza di informazioni o nessun miglioramento		Assenza di informazioni o nessun miglioramento		+0
	Peggioramento o miglioramento <50% in 30 giorni		—		-1
<ul style="list-style-type: none"> • Terapie concomitanti: <ul style="list-style-type: none"> – Tempo di insorgenza incompatibile: +0 – Tempo di insorgenza compatibile ma reazione sconosciuta: -1 – Tempo di insorgenza compatibile e reazione nota: -2 – Ruolo dimostrato nel caso: -3 – Nessuna o informazione non disponibile: +0 • Cause diverse dal farmaco: <ul style="list-style-type: none"> – Escluse: +2 – Da “Possibili” a “non indagate”: da -2 a +1 – Probabile: -3 • Informazioni precedenti sull'epatotossicità: <ul style="list-style-type: none"> – Reazioni sconosciuta: +0 – Reazione presente in letteratura ma non riportata tra le caratteristiche del prodotto: +1 – Reazione riportata tra le caratteristiche del prodotto: +2 • Risposta a rechallenge: <ul style="list-style-type: none"> – Positiva: +3 – Compatibile: +1 – Negativa: -2 – Non disponibile o non interpretabile: +0 – concentrazioni plasmatiche del farmaco epatotossico: +3 – test di laboratorio ad alta specificità, sensibilità e predittività: <ul style="list-style-type: none"> - Positivo: +3 - Negativo: -3 - Non disponibile o non interpretabile: +0 					
Punteggio (somma): relazione col farmaco					
<ul style="list-style-type: none"> • ≤0: esclusa • 1-2: improbabile • 3-5: possibile • 6-8: probabile • ≥8: altamente probabile 					

Farmaci epatotossici

FANS

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inibitori delle cicloossigenasi, sono fortemente associati con l'epatotossicità. Diversi FANS sono stati ritirati dal commercio, o comunque hanno subito restrizioni d'uso considerevoli, proprio a seguito di gravi episodi di epatotossicità (es. bromfenac e nimesulide). Interessante è lo studio condotto da due centri di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia [47], uno francese in collaborazione con l'università di Tolosa e l'altro spagnolo in collaborazione con l'università di Valladolid, con il quale sono state messe a confronto le percentuali di reazione avverse epatiche associate ai FANS in Francia e in Spagna. A tal fine sono stati utilizzati i dati raccolti nei database di farmacovigilanza spagnolo e francese dal 1982 al 2001; inoltre per valutare il rischio di danno epatico è stata applicata la metodologia “caso/non-caso”, dove per ‘casi’ si intendono le ADR in cui vi sono danni epatici, mentre per ‘non casi’ o controlli, si intendono tutte le altre segnalazioni. Per esposizione si è considerata l'assunzione di almeno un FANS, mentre il rischio di

danno epatico è stato stimato, per ciascun farmaco presente nelle due banche dati, attraverso il calcolo dell'indice ROR (sia nei casi che nei non-casi).

Nel database spagnolo le segnalazioni di lesioni epatiche erano 2114 su un totale di 62.456, quindi il 3,38%, mentre risultavano pari a 27.372 su un totale di 200.046 le medesime segnalazioni nel database francese, quindi il 13,68%. Nonostante non vi fosse, nei database predetti, associazione tra danno epatico ed esposizione ad almeno un FANS, i ricercatori dello studio in oggetto hanno riscontrato una significativa associazione tra le lesioni al fegato e l'esposizione a droxicam, sulindac e nimesulide nella banca dati spagnola; inoltre hanno calcolato che il rischio era di poco superiore a 1 anche per diclofenac. In Francia, invece, il rischio era molto alto con clometacina e sulindac ed era di poco superiore a 1 per naprossene, diclofenac, piroxicam e tenoxicam. Tale rischio era più basso con altri farmaci quali: ibuprofene, ketoprofene, coxib e acido tiaprofenico. Il valore del ROR per l'aspirina era pari a 1,24 (IC 95% 1,00-1,54) in Spagna e a 0,50 (0,39-0,64) in Francia. Per quanto riguarda il paracetamolo, il valore di ROR era pari a 1,32 (1,07-1,62), in Spagna e a 2,32 (2,23-2,42) in Francia. Le differenze tra i due Paesi possono essere spiegate alla luce di alcune evidenze: 1) il differente tasso di segnalazione spontanea, sia in linea generale che in riferimento ad alcuni farmaci (in un contesto generale in cui la Francia ha un tasso di segnalazione di ADR decisamente superiore alla Spagna, la Spagna tuttavia ha un tasso di segnalazione di ADR associate a nimesulide superiore alla Francia: 56,3 vs 6,1 per milione di pazienti trattati [48,49]); 2) le differenze di suscettibilità individuale legate sia a fattori genetici che ambientali; 3) le differenti indicazioni d'uso dei FANS nei due Paesi: ad esempio, mentre alla fine degli anni '90 la nimesulide in Francia era indicata solo per l'osteoartrite, in Spagna l'indicazione era estesa anche al trattamento della febbre e della dismenorrea; 4) le differenti modalità di dispensazione dei vari FANS nei due Paesi.

Vi sono due ulteriori studi prospettici recenti che si proponevano di valutare il tasso d'incidenza delle lesioni epatiche indotte da farmaci nella popolazione, condotti rispettivamente in Catalogna (Spagna) e in Borgogna (Francia) [50, 51]: in Spagna, l'incidenza annuale era di 7,4 per milione di abitanti e i FANS erano i farmaci più frequentemente coinvolti (36% dei casi); in Francia, l'incidenza annuale era di 13,9 per 100.000 abitanti, cioè oltre 17 volte superiore a quello della Spagna, ma i FANS rappresentavano solo il 11,7% dei casi.

Il meccanismo che determina le lesioni epatiche sembra essere complesso e multifattoriale. La stessa inibizione degli enzimi COX (con cui tali farmaci esplicano la loro attività terapeutica) può essere coinvolta, poiché comporta una riduzione della produzione di prostaglandine citoprotettive; tuttavia la causa più probabile è la bioattivazione di metaboliti reattivi, la quale può avvenire sia tramite reazioni di ossidazione che attraverso reazioni di coniugazione [7].

Paracetamolo

La tossicità epatica del paracetamolo è essenzialmente dipendente dalla dose assunta: alle dosi terapeutiche il farmaco viene metabolizzato prevalentemente tramite glucuronazione e solfatazione, cui consegue la formazione di metaboliti inattivi rapidamente escreti con le urine. Tuttavia, una parte di farmaco subisce bioattivazione per ossidazione catalizzata dai CYP2E1, CYP1A2, e CYP3A4, con la conseguente formazione di un N-acetil-para-benzochinoneimmina (NAPQI) [52,53]. Il NAPQI è un elettrofilo reattivo che però viene rapidamente inattivato mediante una reazione spontanea con il glutatone epatico. Se si assume una dose tossica di paracetamolo (superiore ai 4 g/die), le riserve di glutatone endogeno non sono sufficienti ad inattivare tutto il metabolita reattivo prodotto, pertanto le molecole non disattivate tendono a formare addotti covalenti con i residui di lisina e cisteina delle proteine epatiche intossicando gli epatociti. Il trattamento standard per l'intossicazione da paracetamolo è la somministrazione di N-acetilcisteina, che sostituisce il glutatone epatico e disattiva il metabolita tossico; l'N-acetilcisteina è efficace se somministrata entro 16 ore dall'assunzione dell'overdose di paracetamolo.

Le lesioni epatiche sono sostenute in larga misura anche dall'attivazione delle cellule non parenchimali, cellule di Kupffer e cellule endoteliali, quindi viene indotto

anche un processo di necrosi massiva, accanto all'apoptosi. Inoltre l'ossido nitrico ha un duplice ruolo nelle ADR epatiche da paracetamolo. L'ossido nitrico indotto (iNOS) contribuisce alle lesioni del parenchima cellulare e determina disturbi microvascolari, mentre l'ossido di azoto costitutivo (cNOS) esercita un ruolo protettivo sulla microcircolazione del fegato e riduce in tal modo il danno epatico. In tale contesto, è interessante notare che la deplezione di glutazione può portare alla ridotta produzione di ossido nitrico costitutivo e di conseguenza indurre ipertensione [54].

Troglitazone

Questa molecola appartiene alla classe dei tiazolidinedioni (TZD), farmaci ampiamente utilizzati come ipoglicemizzanti nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Essi sono agonisti dei recettori nucleari per la proliferazione dei perossisomi (PPAR γ), la cui attivazione regola la trascrizione di geni codificanti per proteine coinvolte nel metabolismo glucidico e lipidico. Il troglitazone è il primo agente terapeutico di questa classe; esso è stato ritirato dal commercio nel 2000, meno di tre anni dopo la sua commercializzazione, a causa della grave tossicità epatica ad esso associata e quando si sono rese disponibili molecole della stessa classe con efficacia simile e senza epatotossicità rilevante. In seguito è nettamente aumentato l'uso degli altri due TZD: il rosiglitazone e il pioglitazone. Questi due farmaci sembrano presentare, infatti, un minor rischio di epatotossicità rispetto al troglitazone; in particolare vi è uno studio [55] nel quale si è investigato il profilo delle reazioni avverse correlate ai TZD, segnalate al sistema di farmacovigilanza francese, da cui è emerso che il rischio di ADR epatica associato a questa classe di farmaci sembra essere simile al rischio associato altri agenti ipoglicemizzanti.

Il meccanismo di lesione epatica indotta dal troglitazone non è del tutto noto. Nei ratti il farmaco subisce bioattivazione ossidativa, formando vari metaboliti reattivi che vengono poi eliminati come tioetere e tioestere per coniugazione con il glutazione [56, 57]. Il troglitazone viene bioattivato anche negli epatociti umani dando luogo agli stessi metaboliti citotossici [58]. Un'associazione tra l'assunzione di troglitazone e l'epatotossicità, nei pazienti diabetici con doppio genotipo nullo del gene codificante per l'enzima glutazione S-transferasi, fornisce la prova indiretta di quanto l'equilibrio tra la bioattivazione e la bioinattivazione del farmaco (operata dal glutazione) giochi un ruolo importante nella patogenesi di detta ADR [59]. Tuttavia gli altri glitazoni, pur meno epatotossici e citotossici, formano comunque un legame covalente con le proteine dei microsomi epatici umani al pari del troglitazone [60]. Allo stato attuale, la rilevanza tossicologica dell'attivazione metabolica del troglitazone rimane una questione aperta. Infine, è importante notare che la eterogeneità dei quadri clinici dell'epatotossicità associata al troglitazone ha suggerito che questa potrebbe derivare da un certo bilancio di differenti meccanismi di tossicità, nonché da caratteristiche individuali dei pazienti [61]. Difatti tale farmaco e il suo principale metabolita (troglitazone solfato) sono eliminati nella bile e inibiscono in maniera competitiva la pompa canalicolare BSEP [10, 62]. Inoltre il troglitazone solfato e il troglitazone glucuronide (un altro importante metabolita) sono eliminati nella bile tramite il trasportatore canalicolare ATP-dipendente MRP2, una competizione tra detti metaboliti e la bilirubina coniugata a livello di MRP2 potrebbe causare iperbilirubinemia coniugata ed essere un importante fattore nella patogenesi della colestasi indotta dal troglitazone [63]. Infine il troglitazone è anche in grado di produrre tossicità mitocondriale agli epatociti a causa dell'aumentata produzione di specie reattive [64].

Fluvastatina

Le statine sono farmaci ben tollerati, ma i principali effetti avversi includono danni al fegato e ai muscoli. Sono stati osservati valori elevati dei livelli degli enzimi epatici (superiori più di tre volte il valore massimo di riferimento) durante gli studi clinici nello 0,1-3% dei pazienti e tale effetto si è visto essere dose-correlato [65-68]. In particolare sono stati osservati lievi aumenti dei livelli di ALT e, per questo motivo, tutte le statine sono controindicate nei pazienti con malattia epatica in atto e devono essere usate con cautela nei pazienti con una storia di malattia epatica cronica o negli alcolisti [69]. Nel foglietto illustrativo è, infatti, segnalato che le statine possono dare

epatite e aumento delle transaminasi, fino a più di tre volte il valore massimo di riferimento, come possibili reazioni avverse, con un'incidenza rispettivamente del 0,01% e del 1-2% [69]. L'esperienza di FV postmarketing suggerisce che tale aumento delle transaminasi è transitorio e asintomatico [66-68], è comune a tutte le statine e pare essere un effetto secondario alla riduzione delle LDL plasmatiche, per cui va considerato più un effetto farmacologico, legato al meccanismo d'azione del farmaco, che un effetto tossico [66]. È interessante notare che una metanalisi [70] condotta su 13 trials clinici randomizzati e controllati vs placebo su 4 differenti statine (fluvastatina, lovastatina, pravastatina e simvastatina), ha mostrato che la percentuale di pazienti che presentavano anomalie nella funzionalità epatica era bassa in entrambi i gruppi e il rischio di epatotossicità non era superiore nei pazienti che assumevano statine rispetto al placebo (OR 1,26; IC 95% 0,99-1,62). Inoltre, i dati sulle singole statine supportavano le osservazioni precedenti secondo cui la lovastatina, la pravastatina e la simvastatina, assunte a dosi basse o moderate, non sono associate ad un aumentato rischio di alterazione della funzionalità epatica, mentre la fluvastatina è stata associata ad un aumento significativo di probabilità di avere anomalie nella funzionalità epatica rispetto al placebo (fluvastatina 1,13% vs placebo 0,29%; OR 3,54; 1,1-11,6). Va sottolineato che le dosi utilizzate negli studi per lovastatina, pravastatina e simvastatina erano ≤ 40 mg, mentre la fluvastatina è stata valutata in due studi, di cui uno alla dose di 80 mg.

Vi è uno studio italiano, condotto dal centro interregionale di Farmacovigilanza (GIF), che si è posto lo scopo di indagare l'ipotesi che la fluvastatina possa causare gravi lesioni epatiche in misura maggiore rispetto alle altre statine [71]. Lo studio è partito quando, alla fine del 2004, un'analisi caso per caso condotta sul database del GIF (cui afferiscono le ADR spontanee dalla Lombardia, dal Veneto, dall'Emilia Romagna, dalla Sicilia e dal Friuli Venezia Giulia) ha rivelato un numero considerevole di ADR epatiche associate alla fluvastatina e tale segnale ha sollevato il problema della possibile maggior epatotossicità associata a questa molecola rispetto agli altri inibitori della HMG-CoA (idrossimetilglutarilcoenzima A) reduttasi. Sono state trovate 178 segnalazioni di reazioni avverse epatiche correlate alle statine, con il numero più alto (69 segnalazioni) attribuite alla fluvastatina. Inoltre, quasi il 50% delle segnalazioni di reazioni epatiche correlate a fluvastatina erano gravi (33 segnalazioni). Delle 178 ADR epatiche correlate alle statine, 63 erano gravi e la maggior parte di queste ultime erano epatite (75%) o colestasi epatica (13%). Bisogna considerare che il numero delle ADR in un database è influenzato sia dalla quantità di tempo trascorsa dall'immissione in commercio che dalla quantità delle prescrizioni di un dato farmaco. Il consumo nazionale di statine indicava che, durante i quattro anni esaminati nello studio, i farmaci più prescritti erano la atorvastatina e la simvastatina; mentre la pravastatina e la fluvastatina erano meno utilizzate, anche se il loro consumo aveva avuto un incremento nel periodo 2002/2004. Tre formulazioni a rilascio ritardato di fluvastatina 80 mg erano le principali responsabili delle ADR. Delle 33 segnalazioni gravi, in circa la metà era riportato l'uso di altri farmaci sospetti o solo concomitanti. Ventisette dei 33 pazienti erano di sesso femminile, e il dosaggio di fluvastatina era pari ad 80 mg/die nell'81% dei casi. Le altre statine, per le quali vi erano ADR epatiche, erano somministrate a dosi inferiori, data la loro diversa potenza. L'esordio precoce della reazione (a meno di 7 giorni dall'inizio del trattamento) in 12 pazienti potrebbe essere correlato ad un effetto tossico o ad una reazione immunoallergica; purtroppo, non si conosceva se questi pazienti erano stati precedentemente esposti al farmaco. La fluvastatina era stata sospesa in 28 dei 33 casi, e i sintomi relativi alle ADR erano migliorati in tutti i pazienti tranne uno. Altre informazioni, quali il consumo di alcol o le analisi del sangue, non sono solitamente inserite nei sistemi di segnalazione spontanea, anche se i medici avevano escluso la presenza di epatite virale facendo riferimento ai dati sierologici.

L'effetto caratteristico della fluvastatina sul fegato potrebbe essere dovuto al fatto che questa è la sola statina metabolizzata dal citocromo CYP2C9 e dati recenti [72], suggeriscono che il polimorfismo del CYP2C9 può influenzare la farmacocinetica della fluvastatina in volontari sani, con la conseguenza che i pazienti polimorfi sarebbero maggiormente esposti alle ADR epatiche. Tuttavia, le implicazioni cliniche di questa scoperta dovrebbero essere studiate in un più ampio gruppo di pazienti trattati con

fluvastatina. Nel febbraio del 2006, nel database delle ADR dell'OMS c'erano 2303 segnalazioni di ADR epatiche gravi e 9.748 segnalazioni di ADR epatiche non gravi associate alle statine, che sottolineavano la potenziale epatotossicità associata a questi farmaci; tra queste segnalazioni 968 riguardavano la fluvastatina e il 22% di esse erano reazioni avverse gravi; tale percentuale di reazioni gravi era simile però per tutte le statine. In assenza dei dati di consumo mondiale delle singole statine, e considerando i diversi schemi di prescrizione e i differenti tassi di segnalazione spontanea nei vari Paesi, è difficile mettere a confronto le ADR associate alle diverse statine; tuttavia un'analisi condotta sul database delle ADR dell'OMS, nel primo trimestre del 2001, ha evidenziato un più alto valore di IC per le epatiti, le epatiti colestatiche ed i danni epatocellulari indotti da fluvastatina rispetto alle medesime condizioni patologiche indotte da altre statine [73]. Inoltre anche un'analisi dell'FDA statunitense ha mostrato che le segnalazioni di epatite ed insufficienza epatica acuta da fluvastatina sono più alte rispetto alle altre statine (0,061 per milione di prescrizioni) [74].

Tamossifene

Il tamossifene è un farmaco antiestrogeno non steroideo utilizzato per il trattamento del tumore della mammella ormono-dipendente. Un importante problema di sicurezza si è presentato con la scoperta che questa molecola è genotossica ed epatocarcinogena nel ratto [75]; nonostante tali premesse, attualmente vi è una vasta esperienza di utilizzo nella specie umana, tale da poter affermare che il tamossifene non provoca tumori epatici nelle donne esposte. Il razionale a supporto di questa tesi è basato su considerazioni in merito ai tassi relativi di bioattivazione e bioinattivazione epatica: le principali vie di bioattivazione del tamossifene, che portano alla formazione di metaboliti genotossici, sono l' α -idrossilazione e la solfonazione di un estere solfato, quindi la formazione di un carbocatione reattivo capace di formare addotti stabili con il DNA cellulare [76]. Tale molecola viene poi inattivata tramite glucuronazione, trattandosi infatti di un elettrofilo hard non reagisce con il glutatione.

Da un confronto in vitro tra i tassi relativi di idrossilazione, solfonazione, e glucuronazione, condotto sia con gli enzimi umani che con quelli dei roditori, è emerso che i ratti hanno maggiore propensione per la solfonazione (che genera bioattivazione di metaboliti genotossici e cancerogeni), mentre il fegato umano ha maggiore capacità di glucuronazione, ovvero di bioinattivazione [77, 78]. Da un'analisi del rischio dose-dipendente è emerso che vi è un fattore di sicurezza, relativo allo sviluppo di tumori epatici da tamossifene, 150.000 volte superiore per gli esseri umani se confrontato con i ratti.

Isoniazide

L'isoniazide (INH) è ancora il farmaco più utilizzato nel trattamento della tubercolosi. L'INH è usato in combinazione con altri due farmaci: la rifampicina e la pirazinamide, questo per ridurre la probabilità di indurre resistenza. L'INH causa due principali reazioni avverse: l'epatite e la neuropatia periferica; l'incidenza e la gravità di dette reazioni sono correlate alla dose assunta e alla durata della terapia. La tossicità epatica può manifestarsi anche diverse settimane dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco. Nel 10-20% dei pazienti osservati, entro i primi due mesi di terapia si è riscontrato un asintomatico aumento delle transaminasi (inferiore a tre volte il valore soglia), mentre in meno dell'1% dei pazienti osservati si è manifestata un'epatite fatale, nei pazienti con ittero la mortalità è stata maggiore del 10% [79, 80]. L'INH, nei casi più gravi di ADR epatica, induce una tipica e diffusa necrosi massiva degli epatociti oppure un'epatite cronica, a malattia conclamata i sintomi sono anoressia, stanchezza, nausea e vomito, tuttavia l'ittero e le urine scure spesso sono la prima evidenza di danno [81]. La terapia di combinazione è un fattore di rischio per l'epatite, sebbene non vi siano studi che spiegano questa evidenza. Studi nel ratto [82] e nel coniglio [83], unitamente a studi in vitro, indicano che l'INH subisce acetilazione, catalizzata dall'enzima N-acetiltransferasi, per dare N-acetilisoniazide. Questo viene poi idrolizzato ad acetilidrazina, la quale subisce bioattivazione da parte dei citocromi P450 dando luogo alla formazione di un acetil-radiale, una specie reattiva identificata dopo intrappolamento con il glutatione sotto forma di coniugato [82]. Come un tale inter-

medio reattivo induca un danno agli epatociti rimane da chiarire, così come non sono state ancora spiegate le ragioni per cui vi è un aumento di incidenza di epatotossicità quando si utilizza la terapia di combinazione. Inoltre non sono state ancora identificate le proteine bersaglio per il metabolita reattivo formato da INH. Infine ad oggi, non vi è alcuna convincente prova clinica o di laboratorio che suggerisca un meccanismo immunologico alla base di tali ADR.

Flucloxacillina

La flucloxacillina è un antibiotico beta-lattamico semisintetico che provoca danno epatico colestatico (VBDS) in circa 8 pazienti su 100.000. Il meccanismo non è noto, tuttavia piccole quantità di metaboliti (formati grazie all'attività di CYP3A4) in forma coniugata sono direttamente tossici per i colangiociti; non si conosce ancora se questi danneggiano l'epitelio duttale dopo la loro escrezione nella bile o se si formano nei colangiociti. Si ritiene che una risposta immuno-mediata determini successivamente lo sviluppo di VBDS [84]. Studi recenti supportano la tesi che tali ADR sono geneticamente determinate. Altri studi hanno identificato un polimorfismo del recettore nucleare PXR come fattore di rischio per le lesioni al fegato indotte da flucloxacillina. Flucloxacillina è un agonista del recettore nucleare PXR ed è stato osservato che le varianti alleliche di PXR, rs3814055 e C-25385T, sono più comuni nei pazienti che hanno sviluppato colestasi da questo farmaco; inoltre esperimenti genici hanno dimostrato che tali varianti alleliche hanno un'attività del promotore inferiore rispetto agli alleli non polimorfi [85], con la conseguenza di determinare ridotta espressione dei trasportatori epatici nei soggetti che ne sono portatori.

Ipilimumab

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale interamente umano diretto contro l'antigene CTLA-4 che aumenta l'attivazione, la produzione e l'infiltrazione dei linfociti citotossici nella massa tumorale, causando la morte delle cellule maligne. È indicato come trattamento di seconda linea nel melanoma non operabile o metastatico. Negli studi clinici preregistrativi sono stati osservati numerosi casi di epatite immunoderivata, dovuta all'iperstimolazione dei linfociti T citotossici. Le predette reazioni avverse sono correlate al meccanismo d'azione del farmaco, sebbene poi la loro gravità ed il determinarsi di condizioni cliniche rilevanti siano legate a fattori di suscettibilità individuali. Nello studio MDX010-20 di fase III, un'insufficienza epatica ad esito fatale è stata riportata in <1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia, aumenti di AST e ALT di qualsiasi gravità sono stati riportati rispettivamente nell'1% e nel 2% dei pazienti, mentre non sono stati riportati aumenti gravi (grado 3 o 4) di AST o ALT. Inoltre il tempo all'insorgenza di un'epatotossicità immunocorrelata, da moderata a grave o fatale (grado 2-5) è risultato compreso tra 3 e 9 settimane dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, il tempo alla risoluzione è risultato essere compreso tra 0,7 e 2 settimane. Infine le biopsie epatiche di pazienti con epatotossicità immunocorrelata hanno mostrato presenza di infiammazione acuta (elevata infiltrazione di neutrofili, linfociti e macrofagi). Tali evidenze hanno portato all'introduzione, nell'RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) del farmaco, di severe restrizioni d'uso e di linee guida apposite sul trattamento delle reazioni immunocorrelate, tra cui grande importanza rivestono le epatiti.

Pazopanib

Il pazopanib è un farmaco utilizzato come prima linea nel trattamento del carcinoma renale avanzato (recentemente è stata registrata un'ulteriore indicazione nel trattamento dei tumori di origine mesenchimale); esso appartiene alla classe degli inibitori multi-target delle protein-chinasi ed inibisce sia l'angiogenesi che la crescita del tumore.

Negli studi clinici preregistrativi sono stati osservati casi di insufficienza epatica con aumenti delle transaminasi sieriche (ALT, AST) e della bilirubina, nella maggioranza dei casi senza aumenti concomitanti della fosfatasi alcalina e senza sviluppo di epatiti ed epatotossicità clinicamente rilevante; tuttavia vi sono stati anche casi di insufficienza epatica fatale.

Tali evidenze unitamente alle caratteristiche farmacocinetiche del farmaco, metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4 ed escreto in larga misura a livello epatico tramite trasporto attivo (glicoproteina P), hanno portato all'introduzione nell'RCP del farmaco di alcune importanti restrizioni d'uso ed avvertenze.

Prospettive future

Per identificare le DILI sono solitamente utilizzati un piccolo numero di test di laboratorio, indici della funzionalità epatica, ma la loro interpretazione può essere limitata e confusa da molteplici fattori. Occorrono, quindi, biomarcatori preclinici e clinici migliori, atti a rilevare con precisione i segnali precoci di danno epatico, capaci di distinguere l'epatotossicità farmaco-indotta da altre forme di danno epatico e in grado di differenziare le lesioni epatiche lievi da quelle clinicamente importanti. Una gamma di biomarcatori potenzialmente utili (i biomarcatori trascrizionali) stanno emergendo, anche se per ora la maggior parte di essi sono utilizzati solo nei laboratori di ricerca. Alcuni genotipi possono essere considerati dei veri e propri biomarcatori; infatti l'identificazione di specifici polimorfismi genetici, che hanno un forte impatto sulle reazioni epatotossiche da farmaci, potrebbe aiutare a riconoscere sottopopolazioni umane suscettibili di DILI per un determinato farmaco e a ridurre i rischi associati, rendendo più favorevole il rapporto rischio/beneficio del farmaco.

Infine, la farmaco-sorveglianza post-marketing è attualmente limitata dalla scarsa quantità e qualità di informazioni disponibili per fare una diagnosi accurata, dalla mancanza di un gruppo di controllo e dalla rarità dei casi. La condivisione delle banche dati sanitarie multiple, che contengono diverse tipologie di dati dei pazienti, potrebbe essere di supporto per affrontare alcune di queste carenze.

Bibliografia

- [1]. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. *Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity*. *Curr Med Chem* 2009; 16: 3041-53.
- [2]. Lammert C, Einarsson S, Saha C, et al. *Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals*. *Hepatology* 2008; 47: 2003-9.
- [3]. Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, et al. *Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events*. *Hepatology* 2010; 51: 615-20.
- [4]. Kaplowitz N. *Drug-induced liver disorders: introduction and overview*. In: Kaplowitz N, DeLeve L, Eds. *Drug induced liver disease*. New York: Marcel Dekker. 2007: p 1-11.
- [5]. Jain S, Kaplowitz N. *Clinical considerations of drug-induced hepatotoxicity*. In: McQueen CA, Ed. *Comprehensive toxicology*. New York: Elsevier Science and Technology. 2010: p 369-81.
- [6]. Zimmerman H. *Drug-induced liver disease*. In: Zimmerman H, Ed. *Hepatotoxicity, the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999: p 428-33.
- [7]. Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, Pirmohamed M, Williams DP. *The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 177-202.
- [8]. Abboud G, Kaplowitz N. *Drug-Induced Liver Injury Drug Safety* 2007; 30: 277-294.
- [9]. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. *Molecular pathogenesis of cholestasis*. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217-27.
- [10]. Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, et al. *The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions*. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 223-231.
- [11]. Bohme M, Buchler M, Muller M, Keppler D. *Differential inhibition by cyclosporins of primary-active ATP-dependent transporters in the hepatocyte canalicular membrane*. *FEBS Lett* 1993; 333: 193-196.
- [12]. Kadmon M, Klunemann C, Bohme M, Ishikawa T, et al. *Inhibition by cyclosporin A of adenosine triphosphate-dependent transport from the hepatocyte into bile*. *Gastroenterology* 1993; 104: 1507-14.
- [13]. Bohme M, Muller M, Leier I, Jedlitschky G, Keppler D. *Cholestasis caused by inhibition of the adenosine triphosphate-dependent bile salt transport in rat liver*. *Gastroenterology* 1994; 107: 255-65.
- [14]. Roman ID, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Esteller A, Jimenez R. *Inhibition of hepatocytary vesicular transport by cyclosporin A in the rat: relationship with cholestasis and hyperbilirubinemia*. *Hepatology* 1990; 12: 83-91.
- [15]. Roman ID, Coleman R. *Disruption of canalicular function in isolated rat hepatocyte couplets caused by cyclosporin A*. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 2181-8.
- [16]. Roman ID, Fernandez-Moreno MD, Fueyo JA, Roma MG, Coleman R. *Cyclosporin A induced internalization of the bile salt export pump in isolated rat hepatocyte couplets*. *Toxicol Sci* 2003; 71: 276-81.
- [17]. Yasumiba S, Tazuma S, Ochi H, Chayama K, Kajiyama G. *Cyclosporin A reduces canalicular membrane fluidity and regulates transporter function in rats*. *Biochem J* 2001; 354: 591-6.
- [18]. Bramow S, Ott P, Thomsen Nielsen F, Bangert K, et al. *Cholestasis and regulation of genes related to drug metabolism and biliary transport in rat liver following treatment with cyclosporine A and sirolimus (Rapamycin)*. *Pharmacol Toxicol* 2001; 89: 133-9.
- [19]. Mauad TH, van Nieuwkerk CM, Dingemans KP, Smit JJ, et al. *Mice with homozygous disruption of the mdr2 P-glycoprotein gene. A novel animal model for studies of nonsuppurative inflammatory cholangitis and hepatocarcinogenesis*. *Am J Pathol* 1994; 145: 1237-45.
- [20]. Meier Y, Pauli-Magnus C, Zanger UM, Klein K, et al. *Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver*. *Hepatology* 2006; 44: 62-74.

- [21]. Saito S, Iida A, Sekine A, Ogawa C, et al. *Three hundred twenty-six genetic variations in genes encoding nine members of ATP-binding cassette, subfamily B (ABCB/MDR/TAP), in the Japanese population.* J Hum Genet 2002; 47: 38-50.
- [22]. Pauli-Magnus C, Meier PJ. *Pharmacogenetics of hepatocellular transporters.* Pharmacogenetics 2003; 13: 189-98.
- [23]. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, et al. *Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene.* Pharmacogenetics 2003; 13: 481-94.
- [24]. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, et al. *Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo.* Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 3473-8.
- [25]. Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, et al. *Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury.* Pharmacogenet Genomics 2007; 17: 47-60.
- [26]. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, et al. *Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* Pharmacogenetics 2004; 14: 91-102.
- [27]. Dixon PH, van Mil SW, Chambers J, Strautnieks S, et al. *Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy.* Gut 2009; 58:537-44.
- [28]. Meier Y, Zodan T, Lang C, Zimmermann R, et al. *Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump.* World J Gastroenterol 2008; 14: 38-45.
- [29]. Andrews E, Armstrong M, Tugwood J, Swan D, et al. *A role for the pregnane X receptor in flucloxacillin-induced liver injury.* Hepatology 2010; 51: 1656-64.
- [30]. Roth RA, Ganey PE. *Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity: two villains or one?* J Pharmacol Exp Ther 2010; 332: 692-7.
- [31]. Tay VK, Wang AS, Leow KY, et al. *Mitochondrial permeability transition as a source of superoxide anion induced by the nitroaromatic drug nimesulide in vitro.* Free Radic Biol Med 2005; 39: 949-59.
- [32]. Fardel O, Le Vee M. *Regulation of human hepatic drug transporter expression by pro-inflammatory cytokines.* Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5: 1469-81.
- [33]. Trauner M, Arrese M, Lee H, Boyer JL, Karpen SJ. *Endotoxin downregulates rat hepatic NTCP gene expression via decreased activity of critical transcription factors.* J Clin Invest 1998; 101: 2092-100.
- [34]. Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. *The danger hypothesis- potential role in idiosyncratic drug reactions.* Toxicology 2002; 181-182: 55-63.
- [35]. Gupta NK, Lewis JH. *The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease.* Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1021-41.
- [36]. Benichou C. *Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting.* J Hepatol 1990; 11: 272-6.
- [37]. Navarro V. *Hepatic adverse event nomenclature document.* Available from URL: http://www.fda.gov/cder/livertox/presentations2005/Vic_Navarro.ppt.
- [38]. Polson J, Lee WM. *AASLD position paper: the management of acute liver failure.* Hepatology 2005; 41: 1179-97.
- [39]. Zimmerman H. *Drug-induced liver disease.* In: Schiff E, Ed. Schiff's diseases of the liver. Baltimore (MD): Lippincott- Raven Publishers, 1999; p 973-1064.
- [40]. Moradpour D, Altorf J, Flury R, Greminger P, et al. *Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis.* Hepatology 1994; 20: 1437-1441.
- [41]. Carl L. *Bilirubin metabolism and the pathophysiology of jaundice.* In: Schiff E, Ed. Schiff's diseases of the liver. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, 1999.
- [42]. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. *Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia.* J Infect Dis 2005; 192: 1381-6.
- [43]. Gunawan B, Kaplowitz N. *Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity.* Drug Metab Rev 2004; 36: 301-12.
- [44]. Danan G, Benichou C. *Causality assessment of adverse reactions to drugs: I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries.* J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-30.
- [45]. Benichou C, Danan G, Flahault A. *Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge.* J Clin Epidemiol 1993; 46: 1331-6.
- [46]. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, et al. *Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity.* Hepatology 2001; 33: 123-30.
- [47]. Lapeyre-Mestre M, de Castro AM, Bareille MP, del Pozo JG, et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems.* Fundam Clin Pharmacol 2006; 20: 391-5.
- [48]. Macia MA, Carvajal A, del Pozo JG, et al. *Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish Pharmacovigilance system.* Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 596-7.
- [49]. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Press release 22 March 2002.* <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/020304c.htm>
- [50]. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. *Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study.* Hepatology 2002; 36: 451-5.
- [51]. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR. *Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features and exposure to drugs.* J. Hepatol 2002; 37: 592-600.
- [52]. Raucy JL, Lasker JM, Lieber CS, Black M. *Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450-IIE1 and P450IA2.* Arch Biochem Biophys 1989; 271: 270-83.
- [53]. Thummel KE, Lee CA, Kunze KL, Nelson SD, Slattery JT. *Oxidation of acetaminophen to N-acetyl-p-aminobenzoquinoneimine by human CYP3A4.* Biochem Pharmacol 1993; 45: 1563-69.
- [54]. Ito Y, Abril ER, Bethea NW, McCuskey RS. *Role of nitric oxide in hepatic microvascular injury elicited by acetaminophen in mice.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004; 286: G60-67.
- [55]. Berthet S, Olivier P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. *Drug safety of rosiglitazone and pioglitazone in France: a study using the French Pharmacovigilance database.* Clinical Pharmacology 2011; 11: 5.
- [56]. Kassahun K, Pearson PG, Tang W, Mc-Intosh I, et al. *Studies on the metabolism of troglitazone to reactive intermediates in vitro and in vivo. Evidence for novel biotransformation pathways involving quinone methide formation and thiazolidinedione ring scission.* Chem Res Toxicol 2001; 14: 62-70.
- [57]. Tettey JN, Maggs JL, Rapeport WG, Pirmohamed M, Park BK. *Enzyme induction dependent bioactivation of troglitazone and troglitazone quinone in vivo.* Chem Res Toxicol 2001; 14: 965-74.
- [58]. Haskins JR, Rowse P, Rahbari R, de la Iglesia FA. *Thiazolidinedione toxicity to isolated hepatocytes revealed by coherent multiprobe fluorescence microscopy and correlated with multiparameter flow cytometry of peripheral leukocytes.* Arch Toxicol 2001; 75: 425-38.

- [59]. Watanabe I, Tomita A, Shimizu M, Sugawara M, et al. *A study to survey susceptible genetic factors responsible for troglitazone associated hepatotoxicity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus*. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 435–55.
- [60]. Jayyosi Z, Muc M, Gallagher M, Toutain H, Stevens J, Kelley M. *Covalent binding of troglitazone and other members of the thiazolidinedione family to human liver microsomes, implications for cases of idiosyncratic hepatotoxicity*. Proc N Am ISSX Meet, 9th, Nashville, 1999; 200: 24-28.
- [61]. Smith MT. *Mechanisms of troglitazone hepatotoxicity*. Chem Res Toxicol 2003; 16: 679-87.
- [62]. Funk C, Pantze M, Jehle L, Ponelle C, et al. *Troglitazone-induced intrahepatic cholestasis by an interference with the hepatobiliary export of bile acids in male and female rats. Correlation with the gender difference in troglitazone sulfate formation and the inhibition of the canalicular bile salt export pump (Bsep) by troglitazone and troglitazone sulfate*. Toxicology 2001; 167: 83-98.
- [63]. Kostrubsky VE, Vore M, Kindt E, Burliegh J, et al. *The effect of troglitazone biliary excretion on metabolite distribution and cholestasis in transporter-deficient rats*. Drug Metab Dispos 2001; 29: 1561-1566.
- [64]. Kleiner DE, Gaffey MJ, Sallie R, Tsokos M, et al. *Histopathologic changes associated with fialuridine hepatotoxicity*. Mod Pathol 1997; 10: 192-9.
- [65]. Sniderman AD. *Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use?* Am J Cardiol 2004; 94 (9A): 30F-4F.
- [66]. Gershovich OE, Lyman AE. *Liver function test abnormalities and pruritus in a patient treated with atorvastatin: case report and review of the literature*. Pharmacotherapy 2004; 24: 150-4.
- [67]. Tolman KG. *The liver and lovastatin*. Am J Cardiol 2002; 89: 1374-80.
- [68]. Kiortsis DN, Nikas S, Hatzidimou K, et al. *Lipid-lowering drugs and serum liver enzymes: the effects of body weight and baseline enzyme levels*. Fundam Clin Pharmacol 2003; 17: 491-4.
- [69]. Repertorio Farmaceutico Italiano [CD ROM]. 14th ed. Milan: OEMF. 2005.
- [70]. de Denus S, Spinler SA, Miller K, et al. *Statins and liver toxicity: a meta-analysis*. Pharmacotherapy 2004; 24: 584-91.
- [71]. Gotto AM. *Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits*. Arch Intern Med 2003; 163: 657-9.
- [72]. Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C, et al. *Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers*. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 186-94.
- [73]. Restricted document, contact the UMC (www.who-umc.org) for details.
- [74]. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, et al. *Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system*. Am J Cardiol 2006; 97(8A):32C-43C.
- [75]. Carthew P, Rich KJ, Martin EA, De Matteis F, et al. *DNA damage as assessed by 32P-postlabelling in three rat strains exposed to dietary tamoxifen: the relationship between cell proliferation and liver tumour formation*. Carcinogenesis 1995; 16: 1299-304.
- [76]. Martin EA, Rich KJ, White IN, Woods KL, Powles TJ, Smith LL. *32P postlabelled DNA adducts in liver obtained from women treated with tamoxifen*. Carcinogenesis 1995; 16: 1651-54.
- [77]. Boocock DJ, Maggs JL, White IN, Park BK. *Alpha-hydroxytamoxifen, a genotoxic metabolite of tamoxifen in the rat: identification and quantification in vivo and in vitro*. Carcinogenesis 1999; 20: 153-60.
- [78]. Boocock DJ, Maggs JL, Brown K, White INH, Park BK. *Major inter-species differences in the rates of O-sulphonation and O-glucuronylation of alpha-hydroxytamoxifen in vitro: a metabolic disparity protecting human liver from the formation of tamoxifen-DNA adducts*. Carcinogenesis 2000; 21: 1851-58.
- [79]. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Thorgeirsson UP, Timbrell JA, et al. *Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis*. Ann Intern Med 1976; 84: 181-92.
- [80]. Zimmerman HJ. *Update of hepatotoxicity due to classes of drugs in common clinical use: non-steroidal drugs, antiinflammatory drugs, antibiotics, antihypertensives, and cardiac and psychotropic agents*. Semin Liver Dis 1990; 10: 322-38.
- [81]. Zimmerman HJ, Ishak KG. *Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease*. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24: 759-86.
- [82]. Nelson SD, Mitchell JR, Timbrell JA, Snodgrass WR, Corcoran GB 3rd. *Isoniazid and iproniazid: activation of metabolites to toxic intermediates in man and rat*. Science 1976; 193: 901-3.
- [83]. Sarich TC, Zhou T, Adams SP, Bain AI, Wall RA, Wright JM. *A model of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits*. J Pharmacol Toxicol Methods 1995; 34: 109-16.
- [84]. Davies MH, Harrison RF, Elias E, Hubscher SG. *Antibiotic-associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged, intrahepatic cholestasis*. J Hepatol 1994; 20: 112-16.
- [85]. Andrews E, Armstrong M, Tugwood J, Swan D, Glaves P, Pirmohamed M, et al. *A role for the pregnane X receptor in flucloxacillin-induced liver injury*. Hepatology 2010; 51: 1656-664.