

Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

Editoriale

Marina Maggini per il Comitato scientifico BEN

Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

A distanza di quasi 40 anni dal primo numero, il BEN continua a rappresentare quel “filo conduttore che, dal 1980 a oggi, è testimonianza del nostro impegno a costruire canali di comunicazione per gli operatori sanitari, orientati a promuovere e proteggere la salute in base alle conoscenze e alle evidenze disponibili” come ha scritto Stefania Salmaso, direttore del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, CNESPS - dal 2004 al 2015 (www.epicentro.iss.it/ben/BenVintage.asp). Il BEN è stato, infatti, parte integrante delle attività del CNESPS e ha accompagnato, nel corso degli anni, la creazione e lo sviluppo di Epicentro - Portale di epidemiologia - a oggi uno dei principali canali informativi italiani di dati e temi epidemiologici in sanità pubblica (www.epicentro.iss.it). Il BEN ha rappresentato, inoltre, e ancora oggi rappresenta, un punto di incontro per quelle reti di professionisti che si sono create intorno ai programmi di formazione e ai sistemi di sorveglianza del CNESPS, quali ad esempio PASSI, PASSI d'Argento, OKkio alla SALUTE e i progetti a sostegno del programma governativo Guadagnare Salute.

Negli ultimi anni la politica editoriale del BEN, volta a privilegiare la qualità degli articoli, e l'introduzione del processo di peer review hanno costituito un importante valore aggiunto.

Nel triennio 2015-17 gli articoli sottomessi alla redazione per la pubblicazione sono aumentati del 30% rispetto al triennio precedente. Tale incremento ha portato alla decisione, proprio nel 2017, di creare dei fascicoli doppi (che ospitano quindi 4 articoli e non 2 come di consueto) su tematiche specifiche: uno sui tumori e uno sull'allattamento.

Per quanto riguarda la distribuzione geografica degli autori, sempre relativamente al 2017, c'è una prevalenza di autori afferenti a enti/istituzioni del Nord Italia con un chiaro gradiente Nord-Sud. La tipologia delle strutture di appartenenza è molto varia: dalle aziende sanitarie locali alle università, dai dipartimenti di prevenzione delle regioni agli IRCCS.

Il BEN viene pubblicato in formato cartaceo (in un numero limitato di copie) come inserto del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, ma il web rappresenta il principale mezzo di diffusione. Due sono i canali che lo ospitano: il sito istituzionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nell'area dedicata alle pubblicazioni editate dall'Istituto (www.iss.it/publi), ed Epicentro, il già citato portale di epidemiologia gestito dal Centro Nazionale Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute dell'ISS (CNaPPS).

Nel corso del 2017 è stato modificato il layout della homepage del sito che ospita il BEN (www.epicentro.iss.it/ben) per consentire una migliore fruibilità dai *mobile device*. È stata, inoltre, implementata una funzione che agevola la ricerca nell'archivio dei circa 400 articoli del BEN: per autore, per titolo, per regione, per mese e anno di pubblicazione.

Proprio la disseminazione prevalentemente online del BEN permette di avere un riscontro oggettivo di quella che è l'effettiva consultazione degli articoli pubblicati: una media giornaliera, per il 2017, di 190 accessi, per un totale di 5.643 pagine consultate al mese e una permanenza media nella pagina di 2,49 minuti. La durata della permanenza media dimostra chiaramente che il visitatore non è di passaggio sulla pagina web, ma legge effettivamente l'articolo. Si tratta di un dato di tutto rispetto, considerando la tipologia del prodotto editoriale, ancor più se si considera che il dato è sottostimato, dal momento che non è possibile valutare (per limiti tecnici) gli accessi agli articoli che avvengono attraverso il sito istituzionale dell'ISS. Sul sito dell'ISS sono presenti due versioni del BEN, entrambe in formato PDF: una che riproduce la versione cartacea (in cui non è presente l'apparato iconografico) e una estesa (esclusivamente online) che include grafici, tabelle e figure.

Il BEN è stato sempre caratterizzato dalla presenza di articoli relativi a esperienze locali, le cosiddette “voci dal territorio”, con l'obiettivo di valorizzare quelle attività rilevanti per la salute pubblica, seppure sviluppate localmente, potenzialmente trasferibili ad altre realtà italiane. Negli ultimi anni, tuttavia, è aumentato anche il numero di articoli relativi a studi epidemiologici di interesse più generale. Inoltre, avere buoni articoli pubblicati in italiano favorisce il trasferimento di informazioni anche verso un pubblico meno abituato a leggere in un'altra lingua. ►

Il buon riscontro in termini di pagine consultate e numero di articoli sottoposti per la pubblicazione, ci sostiene nello sforzo costante di mantenere attivo il BEN, cercando di assicurare una procedura sempre più attenta, e tuttavia rapida, di revisione degli articoli. A questo proposito, un ringraziamento particolare va a tutti i colleghi, riportati di seguito, che hanno contribuito alla revisione di tutti gli articoli sottomessi al BEN nell'ultimo anno. ■

Un ringraziamento ai revisori per il prezioso lavoro svolto nel 2017:

Maria Teresa Balducci (Osservatorio Epidemiologico Regionale Puglia); Alessandro Bisbano (ASPi Crotone); Sofia Colaceci, Alessio Crestini, Roberto Da Cas, Gianluigi Ferrante, Paola Piscopo, Enrica Pizzi (Istituto Superiore di Sanità); Stefania Salmaso (già Istituto Superiore di Sanità); Claudio Costantino (Università degli Studi di Palermo); Marco Cristofori (USL Umbria2); Angelo D'Argenzio (ASL Caserta); Amalia De Luca (ASP Catanzaro); Alberto Perra (ASL Roma 5); Mauro Ramigni (Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana); Floris Mario Saturnino (ASSL Cagliari); Francesco Sconza (già ASP Cosenza); Riccardo Tominz (Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste); Filomena Zappia (ASP Reggio Calabria).

Un ringraziamento ad Antonella Lattanzi (Istituto Superiore di Sanità) per la revisione linguistica degli abstract in inglese degli articoli.

UTILIZZO DI FANS IN UNA COORTE DI ANZIANI CON MALATTIA CEREBRO-CARDIOVASCOLARE RESIDENTI IN CINQUE AREE GEOGRAFICHE ITALIANE (2008-12)*

Giuseppe Roberto¹, Claudia Bartolini¹, Federico Rea², Arianna Ghirardi², Graziano Onder³, Cristiana Vitale⁴, Gianluca Trifirò⁵, Ursula Kirchmayer⁶, Alessandro Chinellato⁷, Ersilia Lucenteforte⁸, Giovanni Corrao², Alessandro Mugelli⁸, Francesco Lapi¹, Rosa Gini¹,
per conto di I-GRADE (Gruppo italiano per l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci negli anziani)

¹Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze; ²Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca; ³Dipartimento di Geriatria, Neuroscienze e Ortopedia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

⁴Dipartimento di Scienze Mediche, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma; ⁵Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina; ⁶Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1; ⁷Servizio Farmaceutico ULSS 9 Treviso;

⁸Unità di Ricerca in Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze

SUMMARY (NSAID utilization in a large cohort of Italian elderly with cerebro-cardiovascular disease) - Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are not recommended or contraindicated in subjects at high cerebro-cardiovascular (CCV) risk. The aim of this study was to describe the utilization of NSAID in a large sample of Italian elderly population with CCV disease. Administrative data from five Italian geographic areas, i.e. Caserta (South), Lazio, Toscana (Center), Lombardia and Treviso (North), were analyzed. Patients aged ≥ 65 and hospitalized for a CCV event between 2008 and 2011 (cohort entry) were selected. The utilization of NSAID during one year following cohort entry was described. The overall study population corresponded to 511,987 elderly patients. Prevalent users (≥ 1 dispensing) ranged from 48% in Caserta to 21% in Treviso. The amount of NSAID dispensed by geographic area ranged from 30 DDD/1,000 users/day in Treviso to 67 in Lazio. The highest prevalence of use was observed for nimesulide (9.6%) and diclofenac (7.5%). The highest amount of dispensed NSAID was observed for nimesulide and coxibs, i.e. 10.6 and 7.5 DDD/1,000 users/day respectively. NSAID use in the study cohort showed remarkable differences across geographic areas. Molecules associated with the highest thrombotic risk, such as coxibs and diclofenac, were the most prescribed, while naproxen was the less utilized. These results support the need to promote interventions for a better utilization of these drugs.

Key words: NSAID; elderly; cardiovascular disease

giuseppe.roberto@ars.toscana.it

Introduzione

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono medicinali largamente utilizzati nel trattamento sintomatico di numerose condizioni cliniche comuni in cui la loro azione antipiretica, analgesica e antinfiammatoria trova applicazione (1).

In Italia sono attualmente in commercio oltre 20 diversi principi attivi appartenenti a questa classe farmacologica, i quali vengono comunemente distinti in "FANS tradizionali" e "coxib", questi ultimi di più recente commercializzazione. I farmaci contenenti queste molecole sono acquistabili con o senza ricetta medica a seconda dello specifico principio attivo, formulazione e indicazione d'uso. Inoltre, alcune formulazioni orali di FANS possono essere rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nel caso in cui vengano prescritte per il trattamento di artropatie, osteoartrosi, dolore neoplastico e gotta (2).

Il consumo di FANS nella popolazione generale italiana tra il 2008 e il 2015 è stato pari a circa 25 dosi giornaliere su 1.000 abitanti/*die*, con una tendenza verso un maggior consumo nelle regioni meridionali (3).

Sebbene le diverse molecole di FANS posseggano un'efficacia simile tra loro, esse differiscono per profilo di sicurezza cardiovascolare e gastrointestinale (1, 2), principalmente, oltre che per il potenziale nefro ed epatotossico. In generale, i FANS sono controindicati nei pazienti con insufficienza cardiaca grave o emorragia gastrointestinale, e devono essere utilizzati con cautela negli anziani che presentano fattori di rischio cardiovascolare ed emorragico. Inoltre, tutti i FANS, escluso l'acido acetilsalicilico, possono avere un effetto ipertensivo e protrombotico, sebbene ciascuno di essi in diversa misura.

Il *position paper* della Società Europea di Cardiologia per il trattamento sintomatico del dolore muscolo scheletrico nei pazienti a elevato rischio cardiovascolare (1) raccomanda l'utilizzo di FANS, soltanto dopo il fallimento di altre terapie farmacologiche considerate più sicure e comunque alla più bassa dose di efficacia e per la minore durata possibile (ad esempio, paracetamolo). Il naprossene o l'ibuprofene a basse dosi sono considerati la prima scelta di trattamento in questa popolazione, mentre l'utilizzo di coxib o diclofenac viene sconsigliato, in quanto evidenze oramai consolidate associano queste molecole a elevato rischio trombotico (1).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di descrivere le modalità di utilizzo dei FANS nella popolazione italiana anziana con malattia cerebro-cardiovascolare (CCV).

Materiali e metodi

Fonte dei dati e coorte di studio - Sono state utilizzate le informazioni registrate tra il 2008 e il 2012 nelle banche dati amministrative di cinque diverse aree geografiche italiane, corrispondenti a tre regioni e due aziende sanitarie locali (ASL): Caserta (Sud), Lazio e Toscana (Centro), Lombardia e Treviso (Nord). Tali banche dati contengono informazioni riguardanti le prestazioni sanitarie dispensate a carico dell'SSN a tutti i soggetti registrati presso un medico di medicina generale all'interno della regione o ASL di pertinenza. Ai fini del presente studio, sono stati analizzati gli archivi dell'anagrafe degli assistibili, delle schede di dimissione ospedaliera e delle erogazioni di farmaci (ad esempio, assistenza farmaceutica territoriale ed erogazione diretta).

Il *record-linkage* dei diversi archivi è stato possibile attraverso l'utilizzo del codice identificativo anonimizzato associato a ciascun soggetto assistibile; ciò ha permesso l'utilizzo del *dataset* di studio nel rispetto di quelle che sono le normative vigenti sulla privacy. Sono stati selezionati tutti i soggetti con una diagnosi ospedaliera di evento CCV (ad esempio, ictus, aritmia cardiaca, cardiomiopatia ischemica, insufficienza cardiaca) registrata tra gennaio 2008 e dicembre 2011 (data di entrata nella coorte) e codificata attraverso la classificazione ICD9CM. Per quanto riguarda il Lazio, la disponibilità dei dati per il reclutamento della popolazione di studio terminava il 30 giugno 2010. Sono stati esclusi i pazienti che alla data di entrata nella coorte avevano meno di 65 anni d'età o meno di 2 anni di osservazione precedente all'entrata.

Disegno di studio e analisi statistica - È stato effettuato uno studio descrittivo di coorte. La popolazione in studio è stata seguita per un anno dall'entrata nella coorte oppure fino all'occorrenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi: morte, uscita dalla banca dati, ricovero per cause CCV o tumore. Per ciascuna delle aree geografiche considerate, sono state recuperate le caratteristiche di base dei pazienti selezionati (sesso, età, comorbidità e farmacoterapie concomitanti). Sono state identificate le dispensazioni di FANS registrate durante l'anno successivo all'entrata nella coorte attraverso la classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC III° livello: M01A) (4). Per ciascuna area geografica, è stata calcolata:

- la prevalenza d'uso (percentuale di pazienti con ≥ 1 dispensazione);
- il consumo medio giornaliero negli utilizzatori, misurato utilizzando la dose definita giornaliera di ciascuna molecola (defined daily dose, DDD) (4) ed espresso come $DDD/1.000$ utilizzatori/*die*;
- la distribuzione della dose media giornaliera ricevuta (received daily dose, RDD) nei pazienti con ≥ 2 dispensazioni durante il periodo di osservazione [$RDD = (DDD \text{ totali tra prima e ultima dispensazione}) / (\text{giorni di osservazione totali tra prima e ultima dispensazione})$].

Gli indicatori di consumo e prevalenza d'uso sono stati standardizzati per sesso ed età con metodo diretto, utilizzando la popolazione di studio totale come riferimento.

Risultati

La popolazione di studio cumulativa corrispondeva a 511.987 pazienti. Le caratteristiche dei pazienti nelle 5 aree geografiche (dati non riportati in Tabella) erano pressoché sovrapponibili per quanto riguarda la percentuale di donne (52% circa), ipertensione (81%), dislipidemia (29%), di utilizzatori di acido acetilsalicilico a basse dosi (40%) e di altri antitrombotici (30%). Vi erano, invece, sensibili differenze per quanto riguarda la distribuzione per classi d'età (ad esempio, età 85+, Caserta = 16%; Toscana = 29%), il diabete (ad esempio, Caserta = 29%; Treviso = 19%) e l'utilizzo di altri farmaci (ad esempio, antibiotici sistemici, Caserta = 69%; Treviso = 37%).

La prevalenza d'uso di FANS variava dal 48% a Caserta al 21% a Treviso (Tabella 1). Nella coorte totale, nimesulide (9,6%) e diclofenac (7,5%) mostravano la prevalenza d'uso più elevata, mentre il 3,8% dei pazienti riceveva almeno una prescrizione di un coxib e lo 0,7% di naprossene. La prevalenza d'uso di FANS per anno di entrata nello studio diminuiva dal 31% nel 2008 al 23% nel 2011 nella coorte totale, con un trend di riduzione analogo in tutte le aree geografiche, eccetto il Lazio.

La quantità giornaliera media di FANS dispensata per utilizzatore (Tabella 2) variava da 30 DDD/1.000 utilizzatori/*die* a Treviso a 67 DDD/1.000 utilizzatori *die* nel Lazio. Nella coorte totale, il consumo più elevato per principio attivo è stato osservato per ►

Tabella 1 - Prevalenza d'uso di FANS

	Caserta	Lazio	Toscana	Lombardia	Treviso	Totale
Pazienti (n.)	19.610	84.351	130.644	265.221	12.163	511.989
Prevalenza d'uso grezza (%)	47,8	41,8	29,7	22,8	20,8	28,6
Prevalenza d'uso standardizzata per sesso ed età (%)	46,6	41,7	30,2	22,7	21,1	28,6
2008	48,7	41,7	31,6	24,4	22,6	30,7
2009	48,1	41,9	30,6	23,0	21,6	29,8
2010	44,7	41,2	29,7	22,2	20,6	27,5
2011	42,5	-	28,1	19,8	18,2	23,3
Prevalenza d'uso grezza, per principio attivo (%) ^a						
Nimesulide	20,0	17,9	10,0	6,4	3,1	9,7
Diclofenac	13,4	9,7	10,1	5,1	4,0	7,5
Ketoprofene	16,8	10,8	3,9	3,6	3,2	5,4
Ibuprofene	4,8	5,8	5,8	4,9	6,2	5,3
Coxibs ^b	7,3	7,1	3,1	2,8	3,7	3,8
Ketorolac	6,5	4,4	2,3	1,4	1,9	2,4
Piroxicam	3,7	2,3	1,7	1,7	1,3	1,9
Aceclofenac	2,6	1,8	1,0	1,2	1,2	1,3
Meloxicam	2,0	1,3	1,0	0,6	0,5	0,9
Naprossene	1,3	1,1	0,6	0,6	0,3	0,7

(a) I principi attivi con prevalenza d'uso nella popolazione totale inferiore a quello del naprossene non sono riportati in Tabella; (b) La categoria coxib include Celecoxib ed Etoricoxib

Tabella 2 - Consumo giornaliero medio tra gli utilizzatori di FANS

	Caserta	Lazio	Toscana	Lombardia	Treviso	Totale
Pazienti (n.)	19.610	84.351	130.644	265.221	12.163	511.989
Consumo grezzo, DDD/1.000 utilizzatori/die	47,7	67,1	37,3	39,9	29,9	44,4
Consumo standardizzato per sesso ed età, DDD/1.000 utilizzatori/die	47,5	67,1	37,2	39,8	29,9	44,3
2008	36,9	54,3	27,9	30,9	27,9	35,6
2009	46,1	75,8	34,9	37,0	26,8	44,7
2010	55,0	117,0	44,8	50,7	34,3	55,8
2011	97,2	-	73	80,7	40,8	77,2
Consumo grezzo per principio attivo, DDD/1.000 utilizzatori/die ^a						
Nimesulide	12,3	18,7	9,8	8,1	2,6	10,6
Coxibs ^b	7,3	13,2	4,7	6,9	7,6	7,5
Diclofenac	6,7	8,2	7,8	6,5	4,9	7,2
Ketoprofene	9,6	10,2	2,9	3,9	3,2	5,2
Ibuprofene	2,3	4,8	5,0	5,6	5,3	5,1
Piroxicam	1,8	2,3	1,4	1,8	1,1	1,8
Aceclofenac	1,6	1,8	0,9	1,7	1,4	1,5
Meloxicam	1,6	1,8	1,3	1,3	0,9	1,4
Naprossene	1,2	1,9	0,9	1,5	0,6	1,3

(a) I principi attivi con consumo giornaliero medio nella popolazione totale inferiore a quello del naprossene non sono riportati in Tabella; (b) La categoria coxib include Celecoxib ed Etoricoxib

nimesulide e coxib, con 10,6 e 7,5 DDD/1.000 utilizzatori/die rispettivamente, seguiti dal diclofenac, 7,2 DDD/1.000 utilizzatori/die, mentre valori decisamente inferiori sono stati osservati per il naprossene (1,3 DDD/1.000 utilizzatori/die). La quantità giornaliera media di FANS dispensata per utilizzatore mostrava un trend in aumento tra il 2008 e il 2011 in tutte le aree geografiche, passando da 35,6 a 77,2 DDD/1.000 utilizzatori/die nella coorte totale.

Per quanto riguarda la distribuzione della RDD (Figura) nella popolazione totale di studio, il 10% circa dei pazienti con almeno 2 prescrizioni riceveva oltre 1 DDD al giorno tra la prima e l'ultima dispensazione.

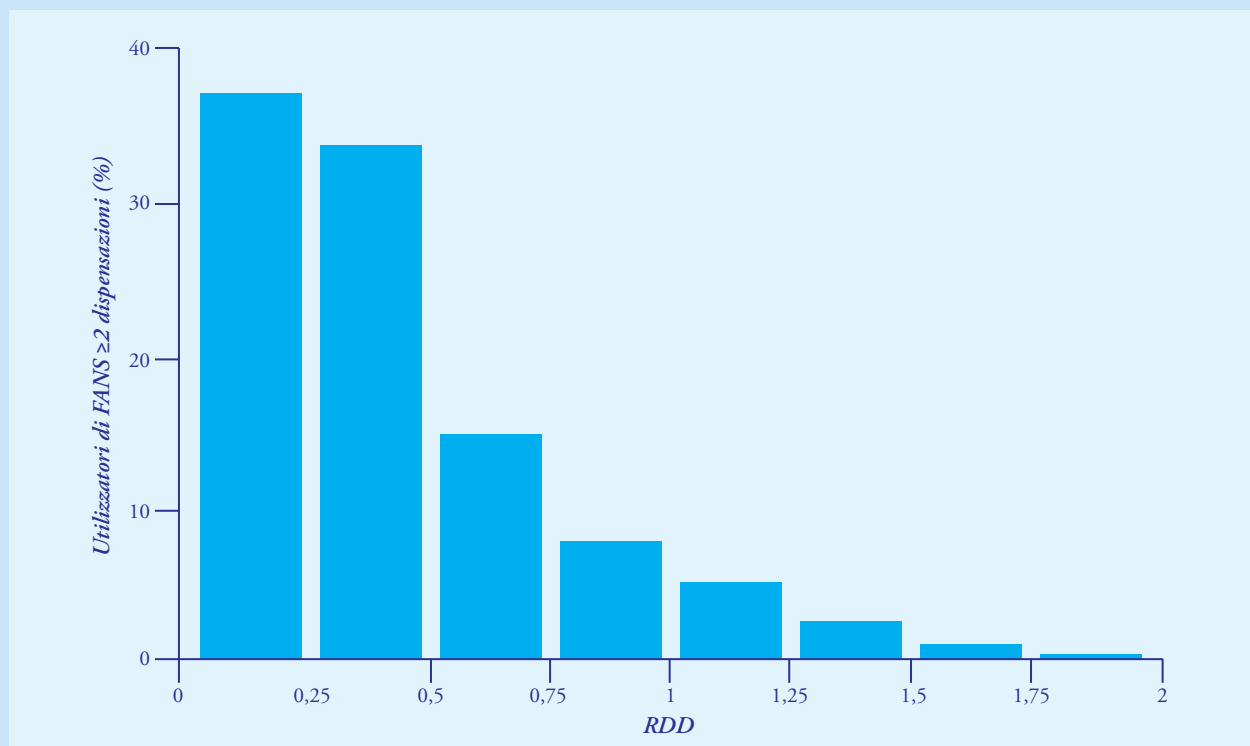


Figura - Distribuzione della dose media giornaliera ricevuta (received daily dose-RDD) nei pazienti con ≥ 2 dispensazioni di FANS

Discussione

I risultati dello studio hanno messo in evidenza un'ampia variabilità in termini di prevalenza d'uso e quantità di farmaco dispensata per utilizzatore nelle diverse aree geografiche considerate. I valori osservati per questi due indicatori risultavano aumentare di oltre due volte passando dalle aree geografiche del Nord a quelle del Sud. In particolare, tale variabilità non appare essere giustificata dalla diversa frequenza delle affezioni dolorose di natura muscolo scheletrica esistente nelle popolazioni di origine sottostanti (ad esempio, prevalenza artrite/artrosi: Lombardia 13,6; Campania 18) (5). Sebbene la variabilità osservata potrebbe in parte essere spiegata dal maggior ricorso all'acquisto privato nelle regioni del Nord (3), i risultati ottenuti suggeriscono, piuttosto, una tendenza verso un sovrautilizzo di FANS nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare nelle aree del Centro-Sud d'Italia rispetto a quelle del Nord.

Nella popolazione di studio complessiva, la riduzione della prevalenza d'uso e il concomitante aumento del consumo tra i pazienti con ≥ 1 dispensazione durante il periodo di studio hanno suggerito una progressiva riduzione delle prescrizioni occasionali (ad esempio, pazienti con una sola dispensazione durante il follow up). Questa tendenza potrebbe essere riconducibile a un comportamento prescrittivo sempre più scrupoloso nel tempo rispetto ai casi in cui l'utilizzo di FANS poteva essere evitato. Allo stesso tempo, tuttavia, la distribuzione della RDD ha mostrato come circa il 10% dei pazienti con ≥ 2 prescrizioni riceveva alte dosi di FANS.

L'utilizzo degli specifici principi attivi è apparso in netta controtendenza rispetto alle attuali raccomandazioni e linee guida di trattamento del dolore muscolo scheletrico nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (1). I farmaci contenenti diclofenac o coxib sono risultati essere quelli prescritti maggiormente, nonostante siano attualmente controindicati in popolazioni come quella oggetto del presente studio in quanto considerati i meno sicuri dal punto di vista CCV tra tutti i FANS (1). Al contrario, il naprossene, che tra tutti i FANS dovrebbe rappresentare la prima scelta di trattamento per i pazienti a elevato rischio CCV, è risultato essere di gran lunga sottoutilizzato.

Il principale punto di forza di questo studio è certamente rappresentato dall'ampiezza del campione analizzato. Inoltre, il confronto tra diverse realtà all'interno del territorio nazionale ha facilitato la contestualizzazione e l'analisi critica dei risultati. D'altro canto, a causa della natura della fonte di dati utilizzata (ad esempio, solo le dispensazioni rimborsate dal SSN sono catturate), è verosimile che i risultati ottenuti rappresentino una sottostima dell'utilizzo reale di FANS nella popolazione in studio.

Conclusioni

I risultati di questo studio hanno evidenziato un'ampia variabilità tra le diverse aree geografiche considerate per quanto riguarda l'uso dei FANS nei pazienti anziani con malattia CCV. In particolare, è stata osservata una tendenza verso un maggior utilizzo, verosimilmente inappropriato, nelle aree del Centro-Sud d'Italia. I coxib e il diclofenac, i principi attivi associati al maggior ►

rischio trombotico tra tutti i FANS, sono risultate le molecole maggiormente prescritte, mentre il naprossene, considerato il più sicuro della classe in questa popolazione, è risultato fortemente sottoutilizzato. Queste evidenze supportano l'implementazione d'interventi mirati alla promozione dell'utilizzo appropriato di questi farmaci. ■

Riferimenti bibliografici

1. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, *et al.* Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2(2):108-18.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 66 (www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-66).
3. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2015 (www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA-acc.pdf).
4. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2018 (www.whocc.no/atc_ddd_index/).
5. Istituto Nazionale di Statistica. Annuario statistico italiano 2013 (www.istat.it/it/archivio/107568).

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori del presente fascicolo dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Comitato scientifico, ISS

A. Bella, C. Donfrancesco, C. Faralli, A. Fila, L. Galluzzo, C. Giambi, I. Lega, L. Penna, P. Luzi,
M. Maggini, S. Mallone, L. Nisticò, L. Palmieri, P. Barbariol, P. Scardetta, S. Spila Alegiani, A. Tavilla, M. Torre

Comitato editoriale, ISS

P. De Castro, C. Faralli, M. Maggini, A. Spinelli

Istruzioni per gli autori

www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp

e-mail: ben@iss.it