

TEMI EMERGENTI DI FARMACOVIGILANZA

Il futuro della farmacovigilanza: luci ed ombre

Roma, 31 Gennaio 2011

Mauro Venegoni

Centro regionale di farmacovigilanza della Lombardia

Grandi successi..

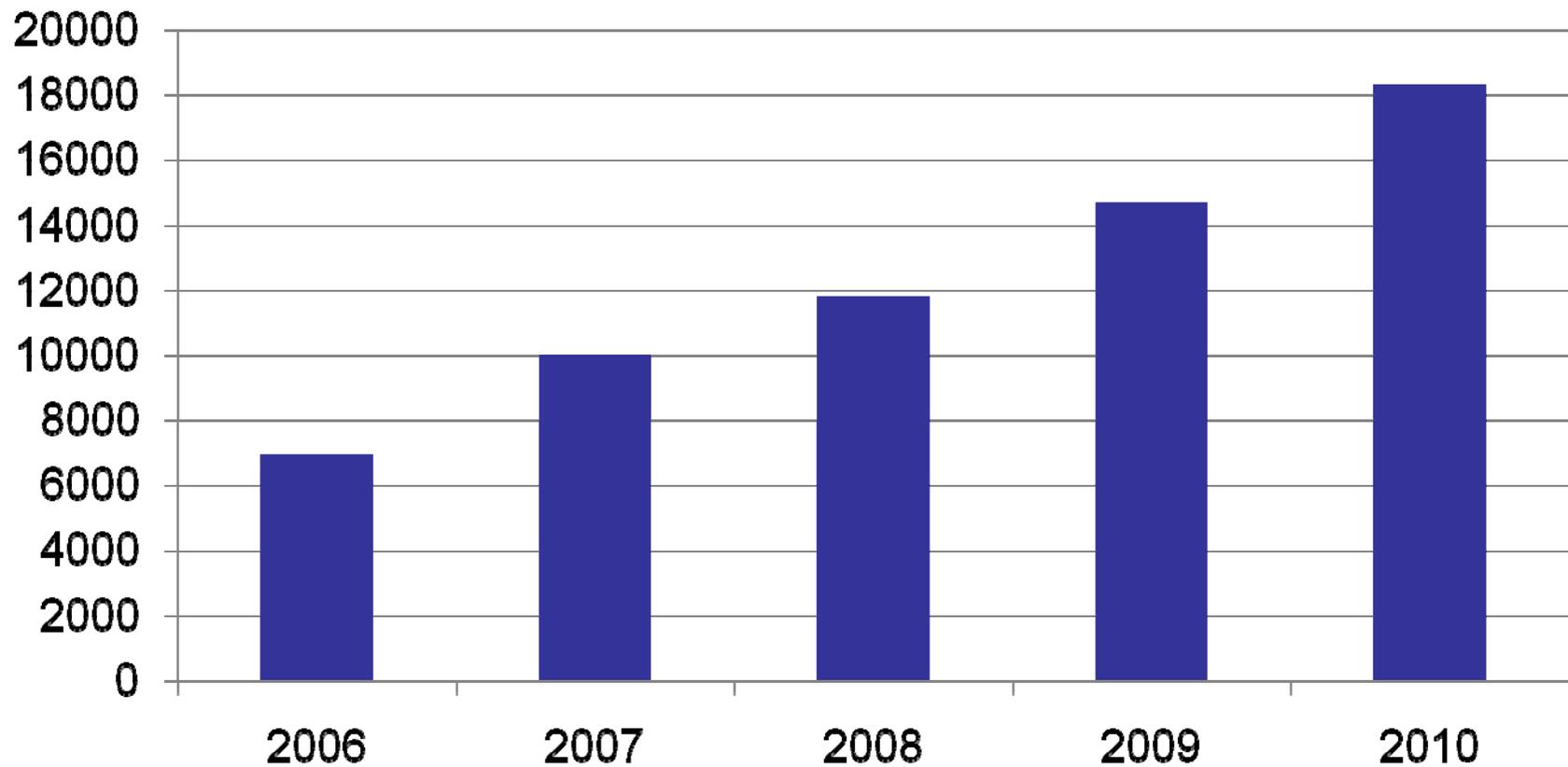
- La farmacovigilanza attraversa in questo momento una fase di importante crescita, nel nostro paese e nel mondo.
- Non era mai successo che esistessero tante riviste di farmacovigilanza, che le riviste più importanti dedicassero tanto spazio e interesse a questa disciplina.
- Nello stesso tempo, grazie anche alle iniziative centrali e regionali, il numero di segnalazioni e la loro qualità sono aumentate anche in Italia

Numero Citazioni di PubMed contenenti la parola “Pharmacovigilance”

Periodi	N. di citazioni
Fino al 1980	12
Dal 1981 al 1990	66
Dal 1991 al 2000	405
Dal 2000 al 2010	1274
Dal 1.1.2010	161

Un aumento irresistibile?

Segnalazioni Italia



Criticità

- Insieme con la crescita tumultuosa, la farmacovigilanza a livello mondiale si è trovata di fronte a nuovi impegni, che alcune volte non ha saputo risolvere o ha affrontato in maniera parziale, creando sfiducia nell'opinione pubblica.
- Sui giornali si leggono spesso critiche alle autorità regolatorie per aver avuto troppa acquiescenza con l'industria farmaceutica, per essere intervenute in ritardo in occasione di problemi che coinvolgevano problemi di salute pubblica.
- Rimangono aperti alcuni grandi problemi, che la nuova legislazione non sembra abbia risolto.

L'ultimo esempio: il caso benfluorex (Mediator, Servier)

- In questo momento l'Agenzia francese è sotto accusa per la cattiva gestione di questo problema.
- Il direttore dell'Agenzia, Jean Marimbert, si è già dimesso, e si prevede che altri lo seguiranno.
- Il benfluorex è stato introdotto in Europa negli anni '90 con l'indicazione per indurre il calo di peso nei pazienti con diabete di tipo 2.
- E' un derivato delle anfetamine, con molte somiglianze con la fenfluramina.
- E' stata dimostrata un'associazione tra questo farmaco e l'insorgenza di valvulopatie cardiache, anche mortali.

Des experts avaient alerté des dangers du Mediator dès 1999

- **INFO LE FIGARO** - Un rapport réalisé par des experts italiens, à la demande de l'Agence européenne du médicament, montre, sans ambiguïté, la similitude entre l'Isoméride, interdite en 1997, et le Mediator resté sur le marché jusqu'en 2009.
- Le Figaro s'est procuré un rapport daté d'octobre 1999 émanant d'experts européens qui mettaient déjà en cause le Mediator. «Il existe des suspicions que les patients traités au benfluorex (la molécu...

Il caso benfluorex (Mediator, Servier)

- Il farmaco fu ritirato in Italia e in Spagna rispettivamente nel 2003 e nel 2004, in Francia nell'estate del 2009.
- Si calcola che questo ritardo sia costato alla Francia tra 500 e 1000 casi mortali di valvulopatia.
- Le Figaro ha scoperto che nel 1999, due dirigenti del Ministero della Salute Italiano, Bertini Malgarini e Pimpinella, avevano evidenziato il pericolo e posto alla Servier una serie di quesiti a cui l'azienda non ha mai risposto.
- Come può essere successo che una Agenzia potente e organizzata come quella francese, abbia sottovalutato un problema come questo?

Il caso benfluorex: cronologia (Mediator, Servier)

- 1998: il Comitato tecnico dell'Agenzia Francese mette in guardia contro i pericoli di valvulopatia
- 1998: il problema passa all'EMEA
- 1999: rapporto dei ricercatori italiani
- 2001 La Servier propone un protocollo di studio della durata di 12 mesi.
- Il protocollo dello studio è messo a punto tra il 2004 e il 2005.
- 2006: inizia l'arruolamento dei pazienti (847, per la maggior parte indiani).
- Settembre 2009: presentazione dei risultati all'Agenzia francese

Chi ha guadagnato da questi ritardi?

Spesso la farmacovigilanza è una attività delle strutture dedicate, scollegata dagli operatori sanitari e dalla pratica clinica.

- Nelle agenzie regolatorie la presenza dei clinici è marginale
- Le decisioni delle autorità spesso sono poco comprensibili e spostano il problema della responsabilità sui medici curanti (es. pimecrolimus e tacrolimus)
- In Regione Lombardia si è cercato di coinvolgere maggiormente i clinici nelle attività di farmacovigilanza

L'effetto sulla pratica clinica

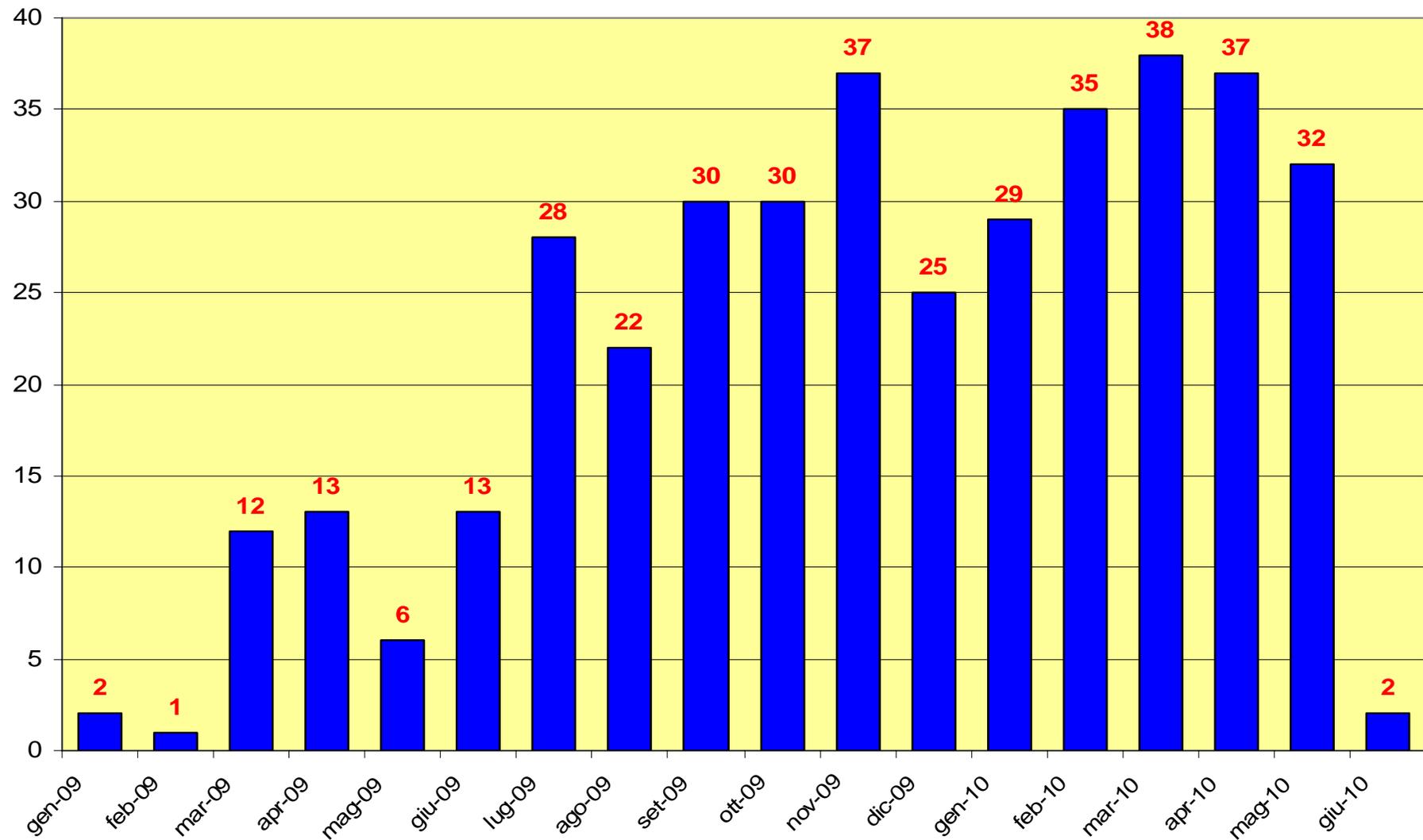
- Il risultato più importante dei progetti della regione Lombardia non è nell'aumento delle segnalazioni, ma nella capacità di coinvolgere i medici in una discussione sulla pratica clinica e sull'appropriatezza.

Il progetto Farmaonco

- E' un progetto di rilevazione delle reazioni avverse in oncologia.
- L'obiettivo dei Reparti coinvolti, oltre alla segnalazione è di dare una maggiore informazione agli oncologi sul profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati in oncologia.

Progetti di farmacovigilanza

FARMAONCO: segnalazioni per mese (tot. 392)



Il progetto Meap

- E' un progetto di rilevazione delle reazioni avverse in Pediatria, inizialmente in reparti ospedalieri, successivamente con pediatri di libera scelta di 3 ASL.
- I Medici dei Reparti e i PLS si incontrano periodicamente per discutere i casi clinici rilevati
- Per quanto riguarda la pediatria, è un'importante inversione di tendenza.

Progetto MEAP (Monitoraggio Eventi Avversi in Pediatria)

290 segnalazioni

14 AO/IRCCS da fine marzo 2009

68 Pediatri LS:

- Asl Monza da luglio 2009
- ASL Lecco da settembre 2009
- ASL Milano da marzo 2010

Il progetto React

- E' un progetto di rilevazione delle reazioni avverse in Dermatologia, su reparti ospedalieri finalizzato all'identificazione dei casi di S. Steven-Johnson e di S di Lyell

Progetti di farmacovigilanz

Progetto REACT: stima del rischio di gravi eventi avversi dermatologici attribuibili a farmaco

- **2 momenti formativi**
- **Stesura di un protocollo diagnostico terapeutico per l'inquadramento e il trattamento di sindrome di Lyell e Stevens-Johnson**

La farmacovigilanza richiede la massima trasparenza per conquistare la fiducia dei cittadini nelle autorità regolatorie;

- Negli anni scorsi, e anche molto recentemente, la fiducia dei cittadini nelle autorità regolatorie è stata messa a dura prova da comportamenti poco comprensibili e da alcune decisioni tardive.
- La decisione dei mesi scorso sul rosigitazione e il problema delle lines to take sono solo alcuni epifenomeni di questa situazione.

Tappe principali per i Glitazoni

- In commercio dal 1999
- Approvati per il controllo glicemico nel diabete di tipo II
- Impiegati prevalentemente in associazione ad agenti ipoglicemizzanti orali
- Sospettati di effetti avversi gravi (e.s. infarto del miocardio)

Arch Intern Med. 2010 Jun 28.

Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality.

[Nissen SE](#), [Wolski K](#).

Rosiglitazone therapy significantly increased the risk of MI (OR, 1.28; 95% confidence interval [CI], 1.02-1.63; P = .04) but not CV mortality (OR, 1.03; 95% CI, 0.78-1.36; P = .86). Exclusion of the RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes) trial yielded similar results but with more elevated estimates of the OR for MI (OR, 1.39; 95% CI, 1.02-1.89; P = .04) and CV mortality (OR, 1.46; 95% CI, 0.92-2.33; P = .11).

•**CONCLUSIONS:** Eleven years after the introduction of rosiglitazone, the totality of randomized clinical trials continue to demonstrate increased risk for MI although not for CV or all-cause mortality. The current findings suggest an unfavorable benefit to risk ratio for rosiglitazone

N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2457-71.

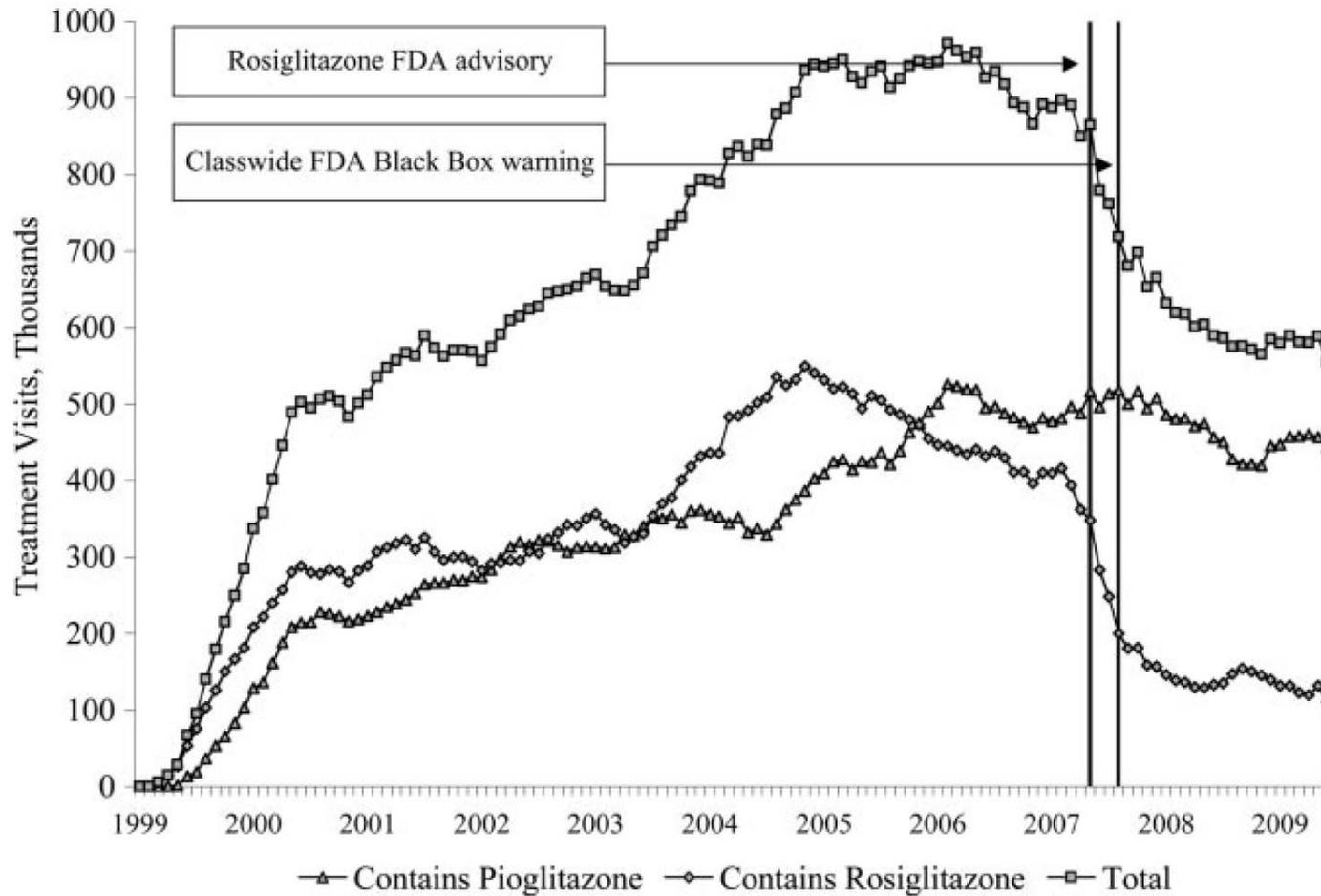
Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.

[Nissen SE](#), [Wolski K](#).

CONCLUSIONS: Rosiglitazone was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction and with an increase in the risk of death from cardiovascular causes that had borderline significance. Our study was limited by a lack of access to original source data, which would have enabled time-to-event analysis. Despite these limitations, patients and providers should consider the potential for serious adverse cardiovascular effects of treatment with rosiglitazone for type 2 diabetes.

Il consumo dei Glitazoni in USA

Cohen. *Diabetes Care* 2010



Source: IMS Health, National Disease and Therapeutic Index™, 1999-2009

Figure 1—Trends in monthly glitazone use among office-based physicians in the U.S., 1999–2009.

FDA-AERS

(Adverse Event Reporting System)



- Tutte le segnalazioni provenienti da USA + ADR gravi di altri Paesi
- Segnalazioni effettuate da: operatori sanitari (medici, infermieri e farmacisti), pazienti e avvocati
- Contiene circa 3 milioni di casi relativi al periodo 2004-2008
- Necessita di un lavoro di pulizia del dato per eliminare duplicati e record multipli

FDA AERS: Pregi e Difetti

- **Dati liberamente accessibili**

- **Disponibilità di un ampio periodo (2004-2009)**

- **ADR codificate tramite MedDRA**

- **Presenza di tutte le ADR provenienti da USA**

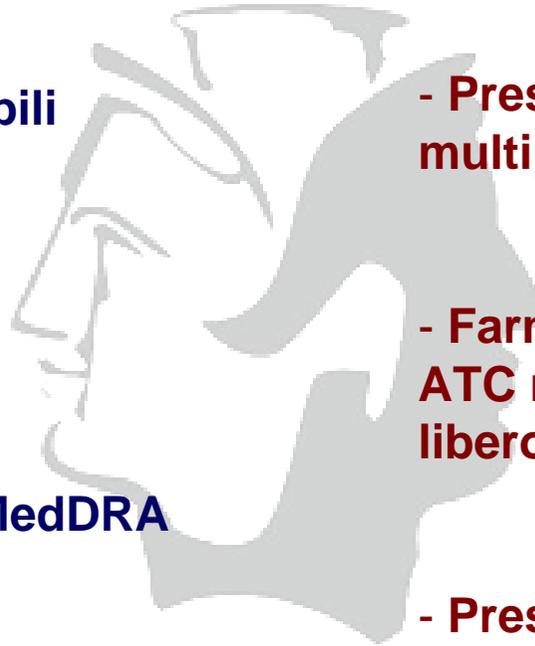
- ...

- **Presenza di duplicati e record multipli**

- **Farmaci non classificati con ATC ma solo tramite un campo libero (DRUGNAME)**

- **Presenza delle sole ADR gravi e inaspettate provenienti d paesi non-USA**

- ...



ROR (reporting odds ratio)

ROR permette di individuare una “disproporzione” all’interno di un database che può essere proposta come “segnale di farmacovigilanza”

	<i>Reports del farmaco sospettato</i>	<i>Reports di tutti gli altri farmaci</i>
<i>Reports della ADR sospetta</i>	A	C
<i>Reports di tutte le altre ADR</i>	B	D

$$ROR = \frac{A/B}{C/D}$$

Segnale se $ROR > 1$ e limite inferiore di IC 95% > 1

Analisi Caso/non caso in base alla classe SOC (System Organ Class)

System Organ Class	Thiazolidinediones			
	casi	non-casi	ROR	95%CI
Investigations	8553	41036	0.88	0.86-0.90
General disorders and administration site conditions	7471	42118	0.99	0.96-1.01
Gastrointestinal disorders	6347	43242	0.83	0.81-0.85
Cardiac disorders	5760	43829	3.04	2.94-3.14
Nervous system disorders	3947	45642	0.94	0.90-0.97
Metabolism and nutrition disorders	2778	46811	0.87	0.83-0.90
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2349	47240	1.20	1.15-1.26
Injury, poisoning and procedural complications	1888	47701	1.01	0.96-1.06
Skin and subcutaneous tissue disorders	1460	48129	0.77	0.73-0.81
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1393	48196	0.96	0.91-1.02
Psychiatric disorders	1317	48272	0.88	0.83-0.93
Infections and infestations	1261	48328	0.74	0.70-0.79
Eye disorders	990	48599	1.37	1.27-1.47
Vascular disorders	923	48666	1.05	0.98-1.13
Renal and urinary disorders	823	48766	0.81	0.75-0.87
...				

Analisi caso/non caso per specifiche ADR

Therapeutic Group	Myocardial infarction ^a			Macular oedema ^b			Bone and Joint injuries ^c		
	cases	ROR	95%CI	cases	ROR	95%CI	cases	ROR	95%CI
Biguanides	923	1.05	0.97-1.13	43	1.10	0.76-1.59	314	0.86	0.75-0.97
DDP-4 inhibitors	29	0.33	0.23-0.48	0	n.a.	n.a.	10	0.29	0.15-0.55
Exenatide	58	0.08	0.06-0.10	2	0.06	0.01-0.25	135	0.51	0.43-0.61
Insulins	318	0.56	0.50-0.63	9	0.34	0.16-0.70	247	1.23	1.07-1.42
Repaglinide	1	0.11	0.01-0.73	1	2.55	n.a.	5	1.44	0.53-3.59
Sulfonamides	484	0.57	0.51-0.63	33	0.95	0.63-1.41	310	1.02	0.90-1.17
Thiazolidinediones	1636	4.71	4.40-5.05	67	3.88	2.79-5.39	347	1.73	1.53-1.96

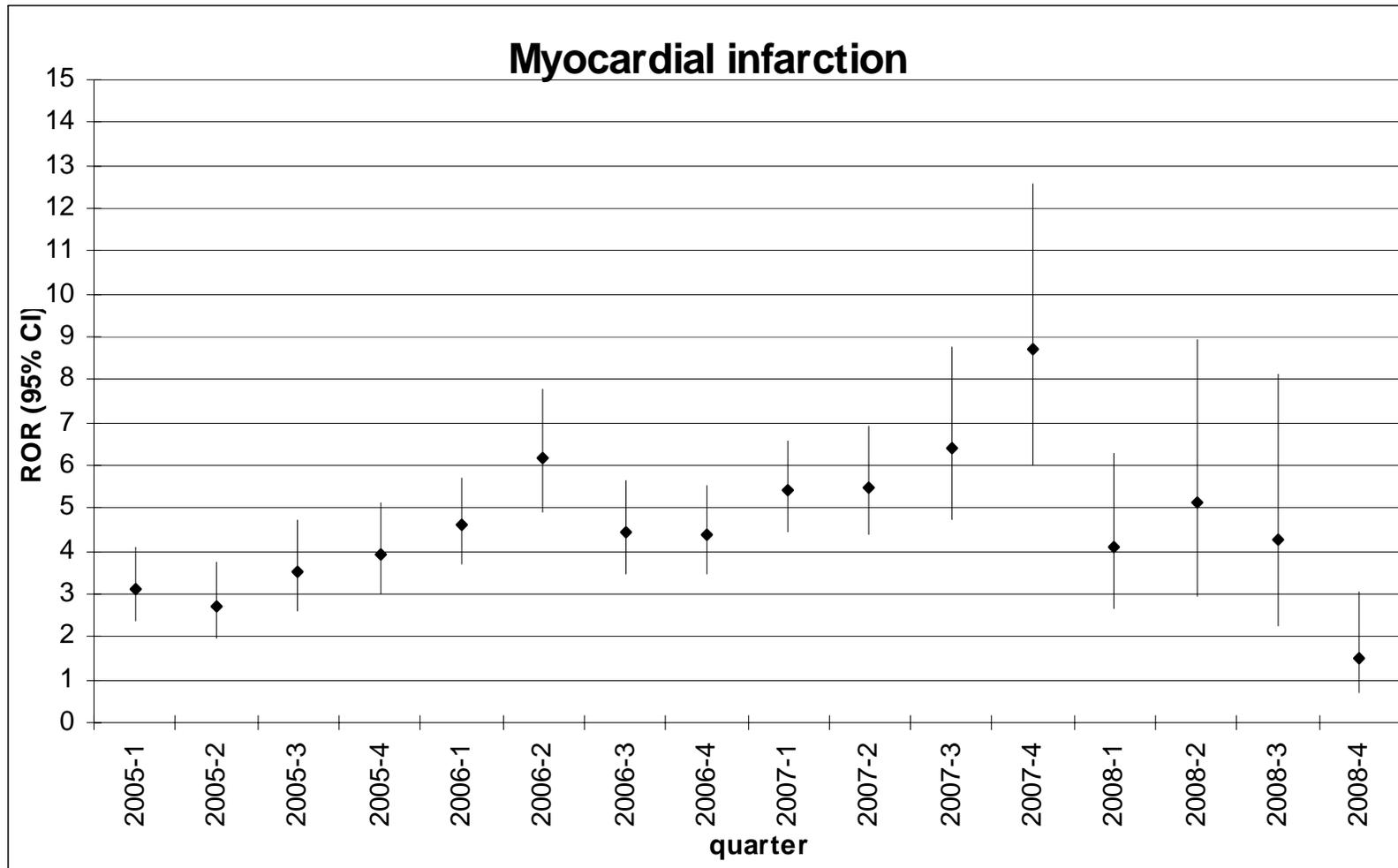
a. PT: Myocardial infarction, Acute myocardial infarction, Silent myocardial infarction

b. PT: Macular oedema, Retinal oedema, Diabetic retinal oedema

c. HLG: Bone and joint injuries

n.a. = not available

Andamento del valore di ROR per *myocardial infarction*



ROR della gerarchia MedDRA *myocardial infarction*

MedDRA Hierarchy	Pioglitazone			Rosiglitazone		
	ROR	95%CI	p MH	ROR	95%CI	p MH
SOC: Cardiac disorders	0.88	0.82-0.94	<0.001	4.64	4.47-4.81	<0.001
HLGT: Coronary artery disorders	0.71	0.64-0.78	<0.001	5.69	5.42-5.97	<0.001
HLT: Ischaemic coronary artery disorders	0.67	0.60-0.76	<0.001	5.83	5.53-6.14	<0.001
PT: Myocardial infarction	0.55	0.46-0.65	<0.001	7.86	7.34-8.34	<0.001

Azioni delle Agenzie Regolatorie



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

23 September 2010

EMA/585784/2010

Press Office

European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim

Anti-diabetes medication to be taken off the market

 **U.S. Food and Drug Administration**

FDA significantly restricts access to the diabetes drug Avandia

[09-23-2010] The U.S. Food and Drug Administration announced that it will significantly restrict the use of the diabetes drug Avandia (rosiglitazone) to patients with Type 2 diabetes who cannot control their diabetes on other medications. These new restrictions are in response to data that suggest an elevated risk of cardiovascular events, such as heart attack and stroke, in patients treated with Avandia.

CONCLUSIONI

- La frequenza di infarto miocardico, edema maculare e fratture è significativamente più alta per i glitazoni rispetto agli altri antidiabetici.
- Il rosiglitazone ha mostrato una disproporzionalità per infarto miocardico e edema maculare, mentre il pioglitazone per fratture a localizzazioni varie.
- Il segnale di infarto miocardico da glitazoni era apparso ben prima (2005) delle pubblicazioni più importanti (*Nissen 2007*) che hanno indotto le autorità regolatorie ai primi provvedimenti restrittivi.
- Il *data-mining* dei database di segnalazione spontanea consente un segnale precoce, soprattutto per i nuovi farmaci.

Commenti (Rosen)

The basic plot of the rosiglitazone story quickly became obvious to the advisory committee: a new “wonder drug,” approved prematurely and for the wrong reasons by a weakened and underfunded government agency subjected to pressure from industry, had caused undue harm to patients. Notwith-

BMJ, 2010;341:c4848

Rosiglitazone what went wrong.

Deborah Cohen

- Why did the regulators accept such poor evidence on benefit and safety for rosiglitazone?
- Why haven't patients in UK and Europe been made aware of the concerns about rosiglitazone effects?
- Is the current regulatory system up the job?
- **Se si fosse utilizzato il pioglitazone invece del rosiglitazone negli Usa si sarebbero risparmiati 500 infarti e 300 scompensi ogni mese.**
- **La vendita di Avandia aveva un fatturato di 3 miliardi di \$ per anno.**

Il rapporto di fiducia con i cittadini

- Ovviamente, la discriminante che deve guidare l'attività delle autorità regolatorie deve essere la tutela della salute dei cittadini.
- Questo significa che di fronte ad un problema di salute pubblica la domanda deve essere: **quanto è necessaria questa molecola? C'è un'alternativa terapeutica più sicura?**
- Nella situazione di incertezza che sempre caratterizza le informazioni di sicurezza dei farmaci, decidere di attendere 3 o 5 anni può voler dire esporre i pazienti a rischi ingiustificati.

Sartani e rischio di cancro

**Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer:
meta-analysis of randomised controlled trials**

Ilke Sipahi, Sara M Debanne, Douglas Y Rowland, Daniel I Simon, James C Fang



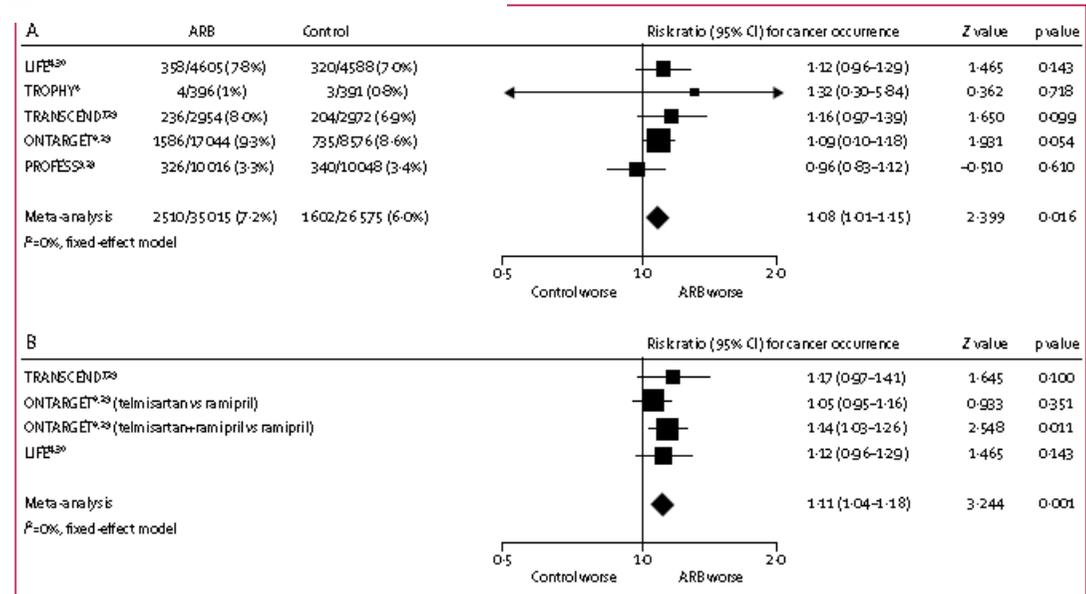
Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials

Results

Ilke Sipahi, Sara M Debanne, Douglas Y Rowland, Daniel I Simon, James C Fang

ARBs and new onset of cancer

In all trials apart from PROFESS (where comparator was Placebo) there was a **numerical excess of new cancers with ARBs.**



- Increased RR overall (7.2% vs 6.0%, **RR 1.08**, 95% CI 1.01–1.15)
- Increased RR when the analysis was limited to the 3 RCTs where cancer was a prespecified endpoint (LIFE, ONTARGET, and TRANSCEND) (**RR 1.11**, 1.04–1.18)
- Meta-analysis of the three trials of telmisartan showed a **RR 1.07** for the increase in new cancer occurrence with this ARB, compared with control

Le (non)decisioni dell'EMA sul problema dei sartani

- Dopo la comparsa della metanalisi di Sipahi all'EMA ci fu una lunga e approfondita discussione.
- La decisione finale fu che i dati erano ancora parziali e non fu diramato nessun comunicato.
- Furono però emesse delle “Lines to take”

Uno studio canadese

Il governo canadese potrebbe risparmiare quasi 100 milioni di dollari in un anno sostituendo, laddove possibile, gli Ace inibitori ai sartani. Senza conseguenze per la salute dei pazienti.

Ecco quanto il sistema sanitario canadese avrebbe potuto risparmiare se tutte le regioni avessero adottato un'iniziativa fatta propria nel 2006 dalla British Columbia: dare una stretta alle prescrizioni dei sartani.

CMAJ, 2010

Le Lines to take dell'EMA

“Lines to take

Please note that this document is NOT intended for publication; it is only for internal use to respond to any queries from external parties.”

- L'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) emette, con notevole frequenza, documenti non diretti al pubblico, ma riservati alle Agenzie Regolatorie per essere in grado di rispondere a eventuali pubblicazioni sui media.
- Nel 2008 ci sono state 16 LTT, nel 2009 28, fino a Settembre 2010 22.
- Quando si teme che sulla stampa compaiano informazioni sbagliate, a cui non si vuole dare ulteriore risonanza, è giusto adottare un atteggiamento “di rimessa”.
- Ma se i problemi, come avviene, sono quelli che possono coinvolgere gli operatori sanitari e i cittadini, è un compito delle agenzie non solo non attendere che ci sia l'interesse dei media, ma anzi informare la pubblica opinione.

Deficit di informazione

“There is a total break in responsibility between regulators and industry, which provide information on medicines and make them available, and those who prescribe medicines.

In several studies, about half of serious adverse reactions have been said to be “avoidable”. This suggest a serious defect.”

Edwards IR, The future of Pharmacovigilance: a personal view.

Eur J Clin Pharmacol 2008; 64:173-81

E i pazienti? Chi pensa ai pazienti?

- Problema sollevato da B. Edwards nel suo articolo sull'EJ Clin Pharmacol.
- “Le Agenzie regolatorie rappresentano i cittadini, e ne difendono gli interessi; in realtà hanno molti più rapporti con le Aziende farmaceutiche che con i cittadini”
- La soluzione di questo problema sarà decisivo per il futuro della farmacovigilanza

Riflessione

- Un problema sul quale non si sono fatti passi in avanti neanche con la nuova legislazione è quello dell'asimmetria che esiste nel rapporto tra le Agenzie e le industrie, rispetto a quello tra Agenzie e cittadini: la voce dei cittadini e dei ricercatori indipendenti è flebile rispetto alla continua, massiccia presenza dell'industria.
- Nel prendere decisioni regolatorie, le Agenzie nazionali e l'EMA si trovano a fronteggiare obiezioni e controdeduzioni preparate dagli esperti e dagli uffici legali delle multinazionali, che spesso riescono per lo meno a ritardare le decisioni restrittive.

Riflessione

- Questo ritardo nelle decisioni permette di mantenere gli utili delle Aziende per un periodo maggiore, ma ha un costo sulla salute pubblica, come abbiamo visto prima.
- La voce dei cittadini e dei pazienti è ancora troppo flebile; le Agenzie, che dovrebbero essere i difensori dei cittadini, hanno spesso un ruolo neutrale da “arbitri”.
- Non è facile risolvere questo problema (chi allora deve rappresentare i cittadini e i pazienti, visto che le associazioni dei pazienti sono spesso finanziate dalle Aziende farmaceutiche?).

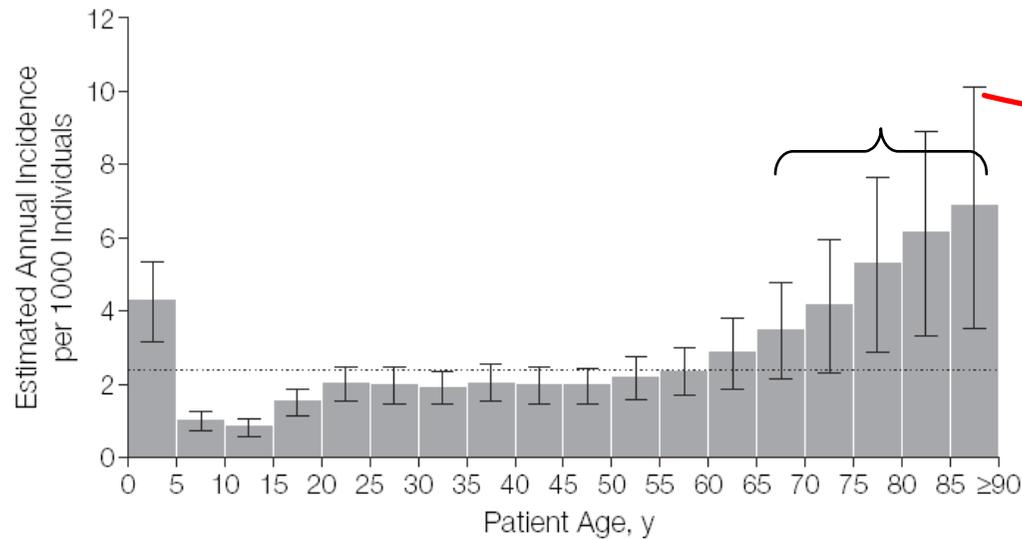
Il fuscello invece della trave

- Un pericolo potenziale per le autorità di farmacovigilanza è di non occuparsi di problemi che hanno un maggiore impatto epidemiologico dedicandosi invece a reazioni rare e di scarso interesse epidemiologico.
- Esiste questo pericolo?

Budnitz DS et al.
National Surveillance of Emergency Department
Visits for Outpatient Adverse Drug Events
JAMA, 296:1858-66; 2006

warfarin, insulina, e digossina,
con basso indice terapeutico ed
alto rischio di tossicità sono
causa di circa 1/3 delle ADE nei
pazienti > 65 anni: dato
importante per la prevenzione

Figure. Estimated Annual Incidence of Adverse Drug Events Treated in US Emergency Departments



The estimated annual population rate of adverse drug events (dotted line) is 2.4 per 1000 (95% confidence interval, 1.7-3.0). Error bars represent 95% confidence intervals. Data are from the 2004-2005 National Electronic Injury Surveillance System–Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project.

Il fuscello invece della trave

- Se prendiamo in esame le reazioni più frequenti (anticoagulanti, specie negli anziani, insulina, FANS ed emorragie digestive), in questi anni non si è fatto molto per ridurre il rischio, che è molto elevato.
- Viceversa, grande attenzione è stata data a reazioni (gadolinio e sindrome sclerodermica nefrogenica, fratture da stress da bifosfonati, ecc.) che hanno un impatto estremamente modesto.

Lancet. 2007 Aug 11;370(9586):493-503.

Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial.

Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC).

- **METHODS:** 973 patients aged 75 years or over (mean age 81.5 years, SD 4.2) with atrial fibrillation were recruited from primary care and randomly assigned to warfarin (target international normalised ratio 2-3) or aspirin (75 mg per day). Follow-up was for a mean of 2.7 years (SD 1.2). The primary endpoint was fatal or disabling stroke (ischaemic or haemorrhagic), intracranial haemorrhage, or clinically significant arterial embolism. Analysis was by intention to treat.
- **FINDINGS:** There were 24 primary events (21 strokes, two other intracranial haemorrhages, and one systemic embolus) in people assigned to warfarin and 48 primary events (44 strokes, one other intracranial haemorrhage, and three systemic emboli) in people assigned to aspirin (yearly risk 1.8% vs 3.8%, relative risk 0.48, 95% CI 0.28-0.80, $p=0.003$; absolute yearly risk reduction 2%, 95% CI 0.7-3.2). Yearly risk of extracranial haemorrhage was 1.4% (warfarin) versus 1.6% (aspirin) (relative risk 0.87, 0.43-1.73; absolute risk reduction 0.2%, -0.7 to 1.2).
- **INTERPRETATION:** These data support the use of anticoagulation therapy for people aged over 75 who have atrial fibrillation, unless there are contraindications or the patient decides that the benefits are not worth the inconvenience.

Circulation. 2007 May 29;115(21):2689-96.

Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation.

Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S.

- ..”Concerns exist that published rates of hemorrhage may not reflect real-world practice. Few patients ≥ 80 years of age were enrolled in trials, and studies of prevalent use largely reflect a warfarin-tolerant subset. We sought to define the tolerability of warfarin among an elderly inception cohort with atrial fibrillation.”
- The cumulative incidence of major hemorrhage for patients ≥ 80 years of age was 13.1 per 100 person-years and 4.7 for those < 80 years of age ($P=0.009$). The first 90 days of warfarin, age ≥ 80 years, and international normalized ratio (INR) ≥ 4.0 were associated with increased risk despite trial-level anticoagulation control. Within the first year, 26% of patients ≥ 80 years of age stopped taking warfarin.
- CONCLUSIONS: Rates of hemorrhage derived from younger noninception cohorts **underestimate the bleeding that occurs in practice**. This finding coupled with the short-term tolerability of warfarin likely contributes to its underutilization. Stroke prevention among elderly patients with atrial fibrillation remains a challenging and pressing health concern.

J Thromb Haemost. 2010 Jul 24.

PPatient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the veterans affairs study to improve anticoagulation.

Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR.

- During the experienced period, important predictors of percent time in therapeutic range (TTR) included **hospitalizations** (4+ hospitalizations predicted 9.4% lower), **more medications** (16+ medications predicted 5.1% lower), **alcohol abuse** (-5.4%), **female sex** (-2.9%), **cancer** (-2.7%), **dementia** (-2.6%), **non-alcohol substance abuse** (-2.4%), and **chronic liver disease** (-2.3%).
- Conclusions: Some patients receiving oral anticoagulation therapy are more challenging to maintain within the therapeutic range than others. **Our findings can be used to identify patients who require closer attention or innovative management strategies to maximize benefit and minimize harm from oral anticoagulation therapy.**

Cosa si può fare?

- Il fatto che le reazioni comuni siano ben conosciute non vuol dire che non ci sia niente da fare: anzi, come nel caso dei dicumarolici, è importante fornire ai medici ed ai pazienti tutta una serie di avvertimenti e raccomandazioni.