



Guida introduttiva ai quesiti standardizzati MedDRA (SMQ) Versione 27.0

Marzo 2024

0010333

RINGRAZIAMENTI

MedDRA® è il marchio registrato da ICH.

Dichiarazione di limitazione di responsabilità e copyright

Questo documento è protetto da copyright e può, ad eccezione dei logo di MedDRA e ICH, essere usato, riprodotto, incorporato in altri lavori, adattato, modificato, tradotto e distribuito in base a un'autorizzazione pubblica concessa a condizione che nel documento sia sempre riconosciuto il copyright dell'ICH. In caso di adattamenti, modifiche o traduzioni del documento, ci si deve ragionevolmente impegnare a etichettare, demarcare o altrimenti identificare chiaramente che i cambiamenti sono stati eseguiti o basati sul documento originale. Evitare di dare l'impressione che l'ICH supporti o sponsorizzi qualsiasi adattamento, modifica o traduzione del documento originale.

Il documento viene fornito "così com'è" senza garanzia di alcun tipo. In nessun evento l'ICH o gli autori del documento originale saranno ritenuti responsabili di qualsiasi reclamo, danno o altra responsabilità risultante dall'uso del documento.

I permessi summenzionati non si applicano al contenuto fornito da terze parti. Quindi per i documenti il cui copyright è posseduto da terze parti, il permesso per la riproduzione deve essere ottenuto dai titolari del copyright.

INDICE

1.	INTRODUZIONE	1
1.1	DEFINIZIONE DI UN QUESITO STANDARDIZZATO MedDRA.....	1
1.2	PREMESSA	1
1.3	SVILUPPO DEGLI SMQ	2
1.4	CONCETTI STRUTTURALI PER IL CONTENUTO DEGLI SMQ.....	2
1.5	NOTE SULL'IMPLEMENTAZIONE DEGLI SMQ E SULLE ASPETTATIVE DEI RISULTATI DI RICERCA.....	5
2.	SMQ INDIVIDUALI	8
2.1.	INCIDENTI E LESIONI (SMQ)	9
2.2.	DEPRESSIONE RESPIRATORIA CENTRALE ACUTA (SMQ).....	12
2.3.	PANCREATITE ACUTA (SMQ)	15
2.4	INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (SMQ).....	17
2.5	AGRANULOCITOSI (SMQ)	19
2.6	REAZIONE ANAFILATTICA (SMQ)	21
2.7	ANGIOEDEMA (SMQ)	23
2.8	SINDROME ANTICOLINERGICA (SMQ).....	25
2.9	ARTRITE (SMQ)	27
2.10	ASMA/BRONCOSPASMO (SMQ)	29
2.11	PATOLOGIE BILIARI (SMQ).....	31
2.12	TUMORI DELLA MAMMELLA MALIGNI E NON SPECIFICATI (SMQ)	35
2.13	ARITMIE CARDIACHE (SMQ).....	37
2.14	INSUFFICIENZA CARDIACA (SMQ).....	40
2.15	CARDIOMIOPATIA (SMQ)	42
2.16	MALATTIE VASCOLARI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SMQ)	44
2.17	MALATTIA RENALE CRONICA (SMQ).....	47
2.18	PATOLOGIE DELLA CONGIUNTIVA (SMQ)	52
2.19	CONVULSIONI (SMQ).....	54
2.20	PATOLOGIE DELLA CORNEA (SMQ).....	56
2.21	COVID-19 (SMQ)	58
2.22	DISIDRATAZIONE (SMQ)	61
2.23	DEMENZA (SMQ).....	63
2.24	DEMIELINAZIONE (SMQ)	66

INDICE

2.25	DEPRESSIONE E SUICIDIO/AUTOLESIONISMO (SMQ).....	69
2.26	ABUSO, DIPENDENZA E ASTINENZA DA FARMACO (SMQ)	72
2.27.	SINDROME SISTEMICA EOSINOFILA DA REAZIONE FARMACOLOGICA (SMQ).....	76
2.28	DISLIPIDEMIA (SMQ).....	82
2.29	EVENTI EMBOLICI E TROMBOTICI (SMQ).....	84
2.30	POLMONITE EOSINOFILA (SMQ)	87
2.31	SINDROME EXTRAPIRAMIDALE (SMQ).....	90
2.32	EVENTI DI STRAVASO (INIEZIONI, INFUSIONI E IMPIANTI) (SMQ) ..	93
2.33	DISTURBI DELLA FERTILITÀ (SMQ)	95
2.34	CONDIZIONI INFIAMMATORIE E DISFUNZIONI GASTROINTESTINALI ASPECIFICHE (SMQ).....	97
2.35	PERFORAZIONE, ULCERAZIONE, EMORRAGIA E OSTRUZIONE GASTROINTESTINALE (SMQ)	99
2.36	CRISI CONVULSIVE GENERALIZZATE IN SEGUITO A IMMUNIZZAZIONE (SMQ).....	102
2.37	GLAUCOMA (SMQ).....	105
2.38	SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ (SMQ).....	108
2.39	CITOPENIE EMATOPOIETICHE (SMQ).....	111
2.40	EDEMA EMODINAMICO, EFFUSIONE E SOVRACCARICO DI FLUIDI (SMQ)	113
2.41	PATOLOGIE EMOLITICHE (SMQ)	115
2.42	EMORRAGIE (SMQ).....	117
2.43	PATOLOGIE DELL'UDITO E DEL VESTIBOLO (SMQ)	119
2.44	PATOLOGIE EPATICHE (SMQ).....	122
2.45	OSTILITÀ/AGGRESSIONE (SMQ)	127
2.46	IPERGLICEMIA/NUOVA INSORGENZA DI DIABETE MELLITO (SMQ)	129
2.47	IPERSENSIBILITÀ (SMQ)	133
2.48	IPERTENSIONE (SMQ)	135
2.49	IPOGLICEMIA (SMQ)	138
2.50	IPOKALIEMIA (SMQ)	141
2.51	IPONATREMIA/SIADH (SMQ).....	143
2.52	EPISODIO IPOTONICO-IPORESPONSIVO (SMQ)	146
2.53	MALATTIE IMMUNO-MEDIATE/AUTOIMMUNI (SMQ).....	149
2.54	POLMONITE INFETTIVA (SMQ)	152

INDICE

2.55	MALATTIA POLMONARE INTERSTIZIALE (SMQ)	155
2.56	COLITE ISCHEMICA (SMQ).....	157
2.57	CARDIOPATIA ISCHEMICA (SMQ)	159
2.58	MANCANZA DI EFFICACIA/EFFETTO (SMQ).....	161
2.59	PATOLOGIE LACRIMALI (SMQ)	163
2.60	ACIDOSI LATTICA (SMQ).....	165
2.61	PATOLOGIE DEL CRISTALLINO (SMQ).....	167
2.61	LIPODISTROFIA (SMQ)	169
2.63	MALIGNITÀ (SMQ).....	172
2.64	LINFOMI MALIGNI (SMQ)	176
2.65	ERRORI DI TERAPIA (SMQ).....	178
2.66	SINDROME MIELODISPLASTICA (SMQ).....	181
2.67	SINDROME NEUROLETTICA MALIGNA (SMQ)	184
2.68	DIARREA NON INFETTIVA (SMQ)	187
2.69	ENCEFALITE NON INFETTIVA (SMQ)	189
2.70	ENCEFALOPATIA NON INFETTIVA/DELIRIO (SMQ)	191
2.71	MENINGITE NON INFETTIVA (SMQ).....	194
2.72	MIOCARDITE/PERICARDITE NON INFETTIVA (SMQ)	196
2.73	INFEZIONI OCULARI (SMQ).....	199
2.74	DISTURBI DELLA MOTILITÀ OCULARE (SMQ).....	201
2.75	INFEZIONI OPPORTUNISTICHE (SMQ)	203
2.76	PATOLOGIE DEL NERVO OTTICO (SMQ).....	206
2.77	PATOLOGIE DELL'OROFARINGE (SMQ).....	208
2.78	OSTEONECROSI (SMQ).....	211
2.79	OSTEOPOROSI/OSTEOPENIA (SMQ)	214
2.80	TUMORI DELL'OVAIO MALIGNI E NON SPECIFICATI (SMQ)	217
2.81	PATOLOGIE PERIORBITALI E DELLA PALPEBRA (SMQ)	219
2.82	NEUROPATIA PERIFERICA (SMQ).....	221
2.83.	CONDIZIONI DI GRAVIDANZA E NEONATALI (SMQ).....	222
2.84	PATOLOGIE PREMALIGNI (SMQ)	227
2.85	TUMORI DELLA PROSTATA MALIGNI E NON SPECIFICATI (SMQ)	230
2.86	PROTEINURIA (SMQ)	232
2.87	COLITE PSEUDOMEMBRANOSA (SMQ).....	235
2.88	PSICOSI E DISTURBI PSICOTICI (SMQ).....	237

INDICE

2.89	IPERTENSIONE POLMONARE (SMQ)	240
2.90	PATOLOGIE RENOVASCOLARI (SMQ).....	243
2.91	INSUFFICIENZA RESPIRATORIA (SMQ)	245
2.92	PATOLOGIE DELLA RETINA (SMQ).....	247
2.93	FIBROSI RETROPERITONEALE (SMQ).....	249
2.94	RABDOMIOLISI/MIOPATIA (SMQ)	251
2.95	PATOLOGIE DELLA SCLERA (SMQ)	253
2.96	SEPSI (SMQ)	257
2.97	REAZIONI AVVERSE CUTANEE GRAVI (SMQ).....	260
2.98	DISFUNZIONE SESSUALE (SMQ).....	263
2.99	SHOCK (SMQ).....	266
2.100	TUMORI CUTANEI MALIGNI E NON SPECIFICATI (SMQ)	270
2.101	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (SMQ)	272
2.102	DISTURBI DEL GUSTO E DELL'OLFATTO (SMQ)	276
2.103	TENDINOPATIE E LESIONI DEI LEGAMENTI (SMQ)	278
2.104	TROMBOFLEBITE (SMQ)	281
2.105	DISFUNZIONE TIROIDEA (SMQ).....	282
2.106	TORSIONE DI PUNTA/PROLUNGAMENTO DEL QT (SMQ).....	285
2.107	MALATTIE TUBULOINTERSTIZIALI (SMQ)	287
2.108	SINDROME DA LISI TUMORALE (SMQ).....	290
2.109	TUMORI DELL'UTERO E DELLE TUBE DI FALLOPPIO MALIGNI E NON SPECIFICATI (SMQ).....	293
2.110	VASCULITE (SMQ)	295
APPENDICE I – ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI USATE IN QUESTO DOCUMENTO		297
APPENDICE II – ELENCO COMPLETO DEGLI SMQ E DEGLI SMQ SUBORDINATI.....		298
ELENCO DELLE FIGURE		
Figura 1-1. Ricerca specifica vs. ricerca generale		3
Figura 2-1. Struttura gerarchica di <i>Patologie biliari (SMQ)</i>		33
Figura 2-2. Struttura gerarchica di <i>Tumori della mammella maligni e non specificati (SMQ)</i>		36
Figura 2-3. Struttura gerarchica di <i>Aritmie cardiache (SMQ)</i>		38
Figura 2-4. Struttura gerarchica di <i>Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)</i>		45
Figura 2-5. Struttura gerarchica di <i>Depressione e suicidio/autolesionismo (SMQ)</i>		70

INDICE

Figura 2-6. Struttura gerarchica di <i>Abuso, dipendenza e astinenza da farmaco (SMQ)</i>	74
Figura 2-7. Struttura gerarchica di <i>Eventi embolici e trombotici (SMQ)</i>	85
Figura 2-8. Struttura gerarchica di <i>Sindrome extrapiramidale (SMQ)</i>	91
Figura 2-9. Struttura gerarchica di <i>Condizioni infiammatorie e disfunzioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ)</i>	98
Figura 2-10. Struttura gerarchica di <i>Perforazione, ulcerazione, emorragia e ostruzione gastrointestinale (SMQ)</i>	100
Figura 2-11. Struttura gerarchica di <i>Citopenie ematopoietiche (SMQ)</i>	112
Figura 2-12. Struttura gerarchica di <i>Emorragie (SMQ)</i>	118
Figura 2-13. Struttura gerarchica di <i>Patologie dell'udito e del vestibolo (SMQ)</i>	120
Figura 2-14. Struttura gerarchica di <i>Patologie epatiche (SMQ)</i>	125
Figura 2-15. Struttura gerarchica di <i>Cardiopatía ischemica (SMQ)</i>	160
Figura 2-16. Struttura gerarchica di <i>Malignità (SMQ)</i>	174
Figura 2-17. Struttura gerarchica di <i>Patologie dell'orofaringe (SMQ)</i>	209
Figura 2-18. Struttura gerarchica di <i>Tumori dell'ovaio maligni e non specificati (SMQ)</i>	218
Figura 2-19. Struttura gerarchica di <i>Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ)</i>	226
Figura 2-20. Struttura gerarchica di <i>Patologie premaligne (SMQ)</i>	228
Figura 2-21. Struttura gerarchica di <i>Tumori della prostata maligni e non specificati (SMQ)</i>	231
Figura 2-22. Struttura gerarchica di <i>Shock (SMQ)</i>	268
Figura 2-23. Struttura gerarchica di <i>Tumori cutanei maligni e non specificati (SMQ)</i>	271
Figura 2-24. Struttura gerarchica di <i>Disfunzione tiroidea (SMQ)</i>	283
Figura 2-25. Struttura gerarchica di <i>Tumori dell'utero e delle tube di Falloppio maligni e non specificati (SMQ)</i>	294

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 2-1. Modifiche dei nomi degli SMQ subordinati a <i>Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)</i> nella V. 18.0.....	45
Tabella 2-2. I cinque stadi della malattia renale cronica	50
Tabella 2-3. Argomenti delle <i>Patologie epatiche (SMQ)</i>	122
Tabella 2-4. Livelli algoritmici di certezza diagnostica per gli episodi ipotoniciporesponsivi	147
Tabella 2-5. Termini non inclusi nell'SMQ subordinato <i>Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate alla malignità (SMQ)</i>	174
Tabella 2-6. Categorie di <i>Lupus eritematoso sistemico (SMQ)</i>	274

NOTA AI LETTORI

La *Guida introduttiva per i quesiti standardizzati MedDRA (SMQ)* è stata creata per essere usata con il dizionario MedDRA e la versione specifica degli SMQ. È allegata alla pubblicazione di ogni nuova edizione di MedDRA, ed è anche accessibile nel sito web dell'MSSO insieme alla Documentazione di supporto. La *Guida introduttiva per i quesiti standardizzati MedDRA (SMQ)* è stata sviluppata in diverse lingue ed è inclusa nelle rispettive edizioni delle versioni tradotte di MedDRA.

Notare che gli SMQ non includono tutti gli argomenti medici e tutte le questioni di sicurezza. Inoltre il contenuto di un SMQ può cambiare in seguito ad implementazione in quanto tutti gli SMQ sono soggetti a una continua rifinitura con le diverse versioni di MedDRA.

Nel caso in cui un utente o un abbonato apporti modifiche al contenuto del termine di un SMQ o alla sua struttura, questo non può essere chiamato "SMQ" ma ci si deve riferire ad esso come un "quesito modificato MedDRA basato su un SMQ." In nessuna circostanza un quesito costruito per le necessità specifiche di un'organizzazione può essere chiamato "SMQ" dal suo ideatore. Questo accade per assicurare che non ci sia confusione con gli SMQ approvati dall'ICH e applicati da altri utenti MedDRA. Qualsiasi nome alternativo per il quesito creato dall'organizzazione è accettabile fintanto che non possa essere potenzialmente confuso con un SMQ approvato dall'ICH.

In tutta la *Guida introduttiva per i quesiti standardizzati MedDRA* ci sono riferimenti al "testing di Fase II". Tempo addietro nello sviluppo degli SMQ c'era un periodo di tempo nel quale i quesiti venivano forniti agli abbonati MedDRA per un collaudo e commenti pre-produzione: questo periodo veniva chiamato "Fase II". A partire da luglio 2006, la Fase II è stata eliminata.

Questo documento include diverse citazioni da siti Web e hyperlink negli elenchi delle bibliografie per SMQ individuali e in altre sezioni. Notare che alcuni siti Web potrebbero non essere più attivi o potrebbero essere cambiati ma rimangono inclusi nel loro formato originale per ragioni storiche.

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione di un Quesito Standardizzato MedDRA

I quesiti standardizzati MedDRA (SMQ) sono raggruppamenti di termini MedDRA generalmente al livello di Termine preferito (PT) che si riferiscono ad una definita condizione medica o area di interesse. Gli SMQ hanno il fine di assistere nell'identificazione e nel recupero di rapporti di sicurezza di casi individuali potenzialmente rilevanti. I termini inclusi possono avere attinenza con segni, sintomi, diagnosi, sindromi, referti di esami obiettivi, dati di test di laboratorio o di altri test fisiologici, ecc. I soli termini LLT rappresentati in un SMQ sono quelli collegati ad un PT usato nell'SMQ, tutti gli altri sono esclusi.

1.2 Premessa

Gli SMQ sono nati da una riconosciuta necessità da parte della comunità di utenti MedDRA di avere strumenti standardizzati per l'identificazione e il recupero dei dati di sicurezza. Le categorie di ricerca speciale (SSC) MedDRA erano state create con un simile obiettivo in mente, ma dopo diversi anni di uso del MedDRA, la comunità biofarmaceutica (responsabili della regolamentazione e industria) ha concluso che questi strumenti non consideravano adeguatamente le necessità. Come risposta, la Organizzazione dei servizi di mantenimento e supporto (MSSO) MedDRA iniziò a sviluppare, all'inizio del 2002 i raggruppamenti analitici MedDRA (MedDRA Analytical Groupings - MAG). I MAG furono definiti come raccolte di termini da ogni livello della gerarchia MedDRA (eccetto, in generale, gli LLT) e da ogni, alcuni o tutti i SOC MedDRA che si riferiscono alla condizione medica o all'area di interesse definita nel nome MAG, inclusi i segni, i sintomi, i referti di esami obiettivi, i dati di test di laboratorio e altri test fisiologici e circostanze sociali associate legate alla condizione medica o all'area di interesse.

Allo stesso tempo in cui venivano sviluppati i MAG all'MSSO, un'iniziativa indipendente del Consiglio per le organizzazioni internazionali delle scienze mediche (Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS) iniziò a considerare la necessità di raggruppamenti/quesiti speciali usando i dati codificati di MedDRA; i loro raggruppamenti erano chiamati quesiti di ricerca standardizzata (Standardised Search Queries - SSQ). Era chiaro che i concetti che stavano alla base dei MAG e degli SSQ erano molto simili ed entrambi cercavano di soddisfare la necessità percepita di uno strumento di recupero che accompagnasse il MedDRA. Quindi il CIOMS e l'MSSO concordarono che era nel miglior interesse della comunità degli utenti unire il lavoro di entrambi i gruppi per sviluppare questo strumento. Per riconoscere l'impegno comune, le designazioni MAG e SSQ vennero eliminate e fu raggiunto un accordo per questi nuovi raggruppamenti standard. Fin dal maggio 2003, l'impegno comune del gruppo di lavoro CIOMS e MSSO è stato designato come quesiti standardizzati MedDRA (Standardised MedDRA Queries - SMQ). In novembre 2003, il Comitato amministrativo

MedDRA ICH si è dichiarata a sostegno dell'impegno comune ed è stato quindi adottato un processo ICH per lo sviluppo degli SMQ.

Il gruppo di lavoro CIOMS comprendeva eminenti scienziati provenienti da diverse autorità di regolamentazione dei farmaci, da industrie farmaceutiche internazionali, l'MSSO, l'organizzazione di mantenimento giapponese (JMO), l'Organizzazione mondiale della sanità e altre istituzioni.

1.3 Sviluppo degli SMQ

Un argomento centrale delle prime fasi dello sviluppo degli SMQ era di identificare quali aree di interesse fossero candidate per lo sviluppo. All'inizio furono identificati circa 100 possibili argomenti.

Le definizioni, i criteri di inclusione ed esclusione, la gerarchia (se pertinente) e l'algoritmo (se pertinente) per ogni SMQ sono inclusi in questa Guida introduttiva. Molte di queste informazioni sono state prese dalla documentazione dettagliata e anonimizzata del gruppo di lavoro del CIOMS per gli SMQ e può essere trovata in <https://www.meddra.org/software-packages>. L'approccio metodologico generale per lo sviluppo e l'uso degli SMQ si trova in un documento pubblicato dal CIOMS *Development and Rational Use of Standardised MedDRA Queries (SMQs): Retrieving Adverse Drug Reactions with MedDRA*. (Sviluppo e uso razionale dei Quesiti standardizzati MedDRA (SMQ): recupero delle reazioni avverse ai farmaci con MedDRA). Il lettore può fare riferimento al sito web del CIOMS per ulteriori informazioni sulla seconda edizione (2016) di questo rapporto, conosciuto anche come il "Red Book". <http://www.cioms.ch/>.

Nel 2020 il Gruppo di lavoro SMQ CIOMS ha completato il lavoro dell'ultimo SMQ nella pipeline di sviluppo portando così il numero totale degli SMQ sviluppati dal gruppo a 107. Iniziando da *COVID-19 (SMQ)* in MedDRA versione 23.1, l'MSSO di MedDRA è responsabile dello sviluppo *ad hoc* dei nuovi SMQ in coordinamento con esperti internazionali facenti parte di autorità di regolamentazione e del settore.

1.4 Concetti strutturali per il contenuto degli SMQ

Gli SMQ possono includere un insieme di termini molto specifici e di termini meno specifici che sono coerenti con una descrizione della sindrome clinica generale associata ad un evento avverso particolare e all'esposizione a farmaci. Alcuni SMQ rappresentano un insieme chiaro di termini; altri sono stati creati per accomodare combinazioni di termini appartenenti a più di un gruppo (vedere sotto la sezione 4.B. Algoritmo). Per prendere in considerazione questi vari aspetti, gli SMQ possono avere alcune caratteristiche specifiche di design.

1.4.1 Ambito di applicazione specifico e generale

Questo approccio include le situazioni in cui l'utente può aver bisogno di identificare casi che molto probabilmente rappresentano la condizione di interesse (un ambito di applicazione 'ristretto' o specifico) e le situazioni in cui un utente cerca di identificare tutti i casi possibili, inclusi alcuni che potrebbero risultare di poco o nessun interesse se analizzati più da vicino (un ambito di applicazione 'ampio' o generale). In tal modo una ricerca 'ristretta' implica 'specificità', mentre una ricerca 'ampia' implica 'sensibilità'. Una ricerca 'ampia' include i termini 'ristretti' e termini aggiuntivi spesso di natura meno specifica.

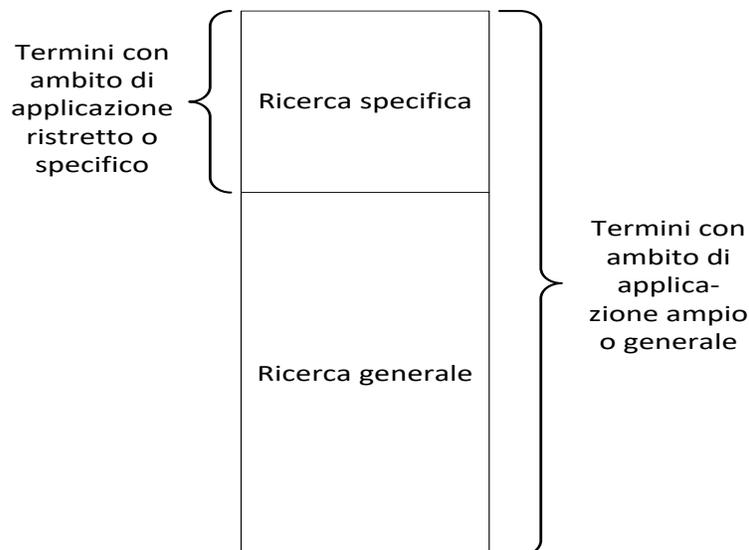


Figura 1-1. Ricerca specifica vs. ricerca generale

1.4.2 Algoritmo

Oltre alle ricerche specifica e generale, per alcuni SMQ è disponibile un approccio di ricerca algoritmica. Questa è una combinazione dei termini di ricerca da varie sottocategorie dei termini di ricerca generale o ampia per meglio rifinire l'identificazione dei casi di interesse paragonati alla categoria di ricerca generale. La metodologia di ricerca algoritmica consente una maggiore sensibilità rispetto alla ricerca specifica e una maggiore specificità rispetto alla ricerca generale. Un esempio tipico è rappresentato da *Pancreatite acuta (SMQ)* in cui i termini di ricerca generale sono raggruppati in due categorie: La categoria B è una lista di valori di laboratorio e la categoria C è una lista di segni e sintomi. L'algoritmo per *Pancreatite acuta (SMQ)* definisce un caso di interesse come un rapporto codificato con almeno uno dei termini della categoria A (ambito di applicazione ristretto o specifico) oppure un rapporto codificato con una combinazione di almeno un termine della categoria B, E un termine della categoria C.

L'uso di un algoritmo non è richiesto per poter recuperare casi di interesse usando un particolare SMQ. L'applicazione di un algoritmo utile quando ci si aspetta di recuperare

un alto numero di casi dai termini di ricerca generale, in quanto l'algoritmo può ridurre la necessità dell'ordinamento manuale dei casi di interesse.

1.4.3 Categoria

Per quegli SMQ che prevedono un algoritmo, i termini di ricerca generale sono suddivisi in varie categorie in modo da poter applicare una combinazione definita di termini. Negli SMQ che prevedono un algoritmo, i termini di ricerca specifica sono sempre di categoria A e quelli di ricerca generale sono sempre di categoria B, C, D, ecc. Ad esempio, in *Pancreatite acuta (SMQ)* i termini di ricerca ampia sono raggruppati in due categorie: la categoria B è una lista di valori di laboratorio e la categoria C è una lista di segni e sintomi. L'algoritmo per *Pancreatite acuta (SMQ)* definisce un caso di interesse come un documento codificato con uno dei termini della categoria A (ambito di applicazione specifico) OPPURE uno codificato con uno dei termini della categoria B E uno dei termini della categoria C.

1.4.4 Peso

Il peso del termine SMQ può anche essere usato con l'algoritmo. Il peso di un termine indica la rilevanza di ogni categoria all'interno dell'algoritmo. Ad esempio, i termini in *Lupus eritematoso sistemico (SMQ)* sono raggruppati in 9 categorie con la categoria A che rappresenta i termini di ambito di applicazione specifico e la categoria B i termini di ambito di applicazione generale. Ad ogni categoria dell'ambito di applicazione generale viene assegnato un peso da 1 a 3. Sulla base dell'algoritmo per *Lupus eritematoso sistemico (SMQ)*, un caso di interesse è un documento codificato con un termine della categoria A (ambito specifico) O uno con vari termini di categorie di ricerca generale con una somma della categoria il cui peso è maggiore di 6.

1.4.5 Gerarchia

Alcuni SMQ sono una serie di quesiti correlati fra loro in una relazione gerarchica simile alla struttura gerarchica del MedDRA stesso. Questi consistono in SMQ subordinati che possono essere uniti per creare un SMQ superordinato, più inclusivo. In alcuni SMQ gerarchici non ci sono categorie separate 'specifiche' e 'generali' all'interno degli SMQ subordinati (subordinati). Un termine specifico può essere incluso in più di uno degli SMQ subordinati in un SMQ gerarchico, a condizione che il termine abbia lo stesso ambito di applicazione – specifico o generale – in ognuno degli SMQ subordinati.

La gerarchia fornisce flessibilità per l'utente. Ad esempio, un utente potrebbe voler applicare l'intero ambito di applicazione di un argomento SMQ (es.: l'intero *Patologie epatiche (SMQ)* includendo tutti gli SMQ subordinati) per recuperare tutti i casi relativi alle patologie epatiche presenti nel database. Un utente potrebbe invece scegliere di applicare un solo SMQ subordinato dell'*Patologie epatiche (SMQ)* (es.: *Patologie epatiche correlate a gravidanza (SMQ)*) oppure combinazioni di diversi SMQ subordinati nella gerarchia basata sulla necessità dell'utente.

1.4.6 PT/LLT

Nel file di contenuto SMQ i termini PT (livello 4) **non** sono duplicati al livello LLT (livello 5). Gli utenti possono eseguire una ricerca con solo PT se i dati sono archiviati al livello PT. Oppure si possono eseguire ricerche con entrambi PT e LLT se i dati sono archiviati al livello LLT poiché in MedDRA i PT sono anche duplicati al livello LLT.

1.4.7 Status dei termini

Ogni SMQ, inclusi i PT/LLT subordinati, ha uno status assegnato. Lo status può essere “attivo” o “inattivo”.

È considerato attivo un SMQ mantenuto dall'MSSO. Un SMQ inattivo non è più mantenuto ma viene comunque incluso e distribuito con i file ASCII SMQ per almeno un'altra pubblicazione. Un SMQ può essere reso inattivo se non è utile agli utenti, se diventa superato o se viene in qualsiasi modo considerato problematico.

I PT e gli LLT che sono stati resi inattivi rimangono comunque nel proprio SMQ e non vengono mai eliminati. Uno stato “inattivo” potrebbe essere assegnato per i seguenti motivi:

- Un PT è stato incluso per errore o non è più parte del SMQ (es., a causa di una modifica dei criteri di inclusione o esclusione dell'SMQ)
- Un LLT è stato spostato ad un PT che non è parte dell'SMQ. Un tale LLT non apparirà nelle schermate della gerarchia SMQ MedDRA nei browser MSSO MedDRA. Tuttavia, lo status “inattivo” di questo LLT nel suo SMQ precedente sarà visualizzato nel browser “Open Details and Occurrences” e nelle informazioni “Term Details in Primary Language”.

Quando si applica un SMQ per il recupero di dati, i PT e LLT inattivi dovrebbero essere esclusi dalla ricerca.

1.5 Note sull'Implementazione degli SMQ e sulle Aspettative dei Risultati di Ricerca

Le varie caratteristiche strutturali descritte nelle Sezioni 1.4.1-1.4.5 hanno un certo impatto sull'implementazione degli SMQ e sui risultati finali della ricerca. Le seguenti sezioni spiegano le opzioni dell'implementazione e dell'uso degli SMQ.

1.5.1 Esecuzione di ricerche senza usare le funzioni particolari degli SMQ

Le caratteristiche particolari (ricerca specifica vs. generale, ricerca algoritmica e gerarchie) hanno il fine di migliorare la qualità del risultato della ricerca aumentando la specificità e riducendo il livello di interferenza. Occorre notare che queste sono facoltative, il che significa che gli utenti possono usare un SMQ come lista dei termini MedDRA senza caratteristiche particolari.

1.5.2 Esecuzione di ricerche usando le funzioni particolari degli SMQ

1.5.2.1 Specifica e generale

In base alla specificità, l'utente può eseguire:

- Una ricerca specifica per specificità di recupero di casi: soltanto termini specifici sono applicati nella ricerca

OPPURE

- Una ricerca generale per sensibilità di recupero di casi: sono applicati nella ricerca sia termini specifici che termini generali

Sebbene la maggior parte degli SMQ abbia termini di ambito di applicazione generale e specifico, alcuni SMQ hanno soltanto termini specifici con il seguente impatto nell'emissione della programmazione degli SMQ:

- SMQ con termini specifici e generali: i risultati per le due ricerche sono diversi. I risultati della ricerca generale includono i casi recuperati dai termini specifici e casi ulteriori recuperati dai termini generali.
- SMQ con termini specifici soltanto: i casi recuperati dalla ricerca specifica e dalla ricerca generale sono gli stessi in quanto non ci sono ulteriori termini generali nell'SMQ.

1.5.2.2 Opzione di ricerca algoritmica

Un SMQ algoritmico ha il fine di ridurre il livello di interferenza fra i termini ampi. Non tutti gli SMQ hanno un algoritmo. Per quegli SMQ che hanno un algoritmo, ogni algoritmo è unico e deve essere implementato individualmente. Per informazioni dettagliate, vedere la sezione "Algoritmo" in un particolare SMQ algoritmico.

1.5.2.3 Opzione di ricerca gerarchica

Nella maggior parte degli SMQ gerarchici, gli SMQ subordinati e l'SMQ superordinato rappresentano elementi di ricerca indipendente. L'utente può prendere un qualsiasi SMQ subordinato o l'SMQ superordinato e ottenere tutti i termini MedDRA rilevanti correlati all'argomento subordinato o superordinato. Tuttavia alcuni SMQ gerarchici hanno caratteristiche uniche relative agli SMQ subordinati nel modo in cui le ricerche specifica e generale sono utilizzate. Alcuni di questi SMQ particolari sono i seguenti:

- *Patologie biliari (SMQ)*
- *Aritmie cardiache (SMQ)*
- *Eventi embolici e trombotici (SMQ)*
- *Patologie epatiche (SMQ)*

INTRODUZIONE

Per informazioni dettagliate su come implementare o usare questi particolari SMQ gerarchici, fare riferimento alla sezione dell'SMQ interessato.

2. SMQ INDIVIDUALI

2.1. Incidenti e lesioni (SMQ) (Introduzione settembre 2007)

2.1.1 Definizione

- Incidenti e lesioni sono stati associati con l'uso di farmaci
 - In modo particolare i vecchi farmaci psicotropici
 - Specialmente in pazienti con livelli di alto rischio pre-esistenti e/o continui problemi mentali
 - In uno studio sulle cadute nella popolazione anziana, l'uso di alcuni farmaci (benzodiazepine, fenotiazine e antidepressivi) era un fattore di rischio indipendente
 - Lo studio sul rischio di lesione accidentali e benzodiazepine ha anche confermato un rischio aumentato, specialmente in pazienti che avevano appena acquistato il farmaco
- Il termine “incidente” viene definito come “un evento non pianificato o intenzionale ma talvolta prevedibile che causa lesioni, *ad esempio* nel traffico, nell'industria o in ambiente domestico, o un evento che si sviluppa nel corso di una malattia.”
- In medicina, il termine “lesione” può avere un significato ampio.
 - Ai fini di questo SMQ, viene usata una definizione più specifica, cioè, “lesionare” significa “ferire, far male o danneggiare”
- L'enfasi di questo SMQ non è una lesione “metabolica” (tossicità, ecc.), ma una lesione personale o incidente dell'individuo che risulta da un'alterata percezione, coscienza, attenzione, comportamento, ecc. (vedere la NOTA sotto)

2.1.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono alla definizione, cioè termini che indicano incidente, lesione, ustione, trauma, caduta, frattura, ferita, scontro, contusione, ecc.
 - PT *Ferita* ma non termini che si riferiscono alle complicazioni delle ferite come il PT *Infezione di ferita*
 - PT *Morso di serpente* e altri termini per “morsi” umano o animali (eccetto punture e morsi di artropode)
 - Termini rilevanti per “corpi estranei”, ma non termini per “sensazione di corpo estraneo”
 - Termini per procedure che possono soltanto riferirsi a traumi
- Esclusi:

- Termini che si riferiscono a fattori di rischio per incidenti o lesioni
- Termini che si riferiscono a incidenti e lesioni associati ad avvelenamento/tossicità e radiazioni
- Termini per complicazioni procedurali e di dispositivi
- Termini per lesioni ripetitive del movimento
- Termini per conseguenze topiche tissutali della lesione traumatica
- Termini per morsi e punture di artropode
- Termini per traumi della nascita; questo include la complicanza materna di lacerazione della cervice
- Termini per autolesionismo
- Termini per errori di farmaco, lesioni iatrogene e sovradosaggi
- Termini per vittime di crimini e abusi
- Termini che si riferiscono a “rimozione di corpo estraneo”

NOTA - Diversi termini specifici relativi all'emorragia o all'ematoma erano inclusi originariamente in questo SMQ perché erano ritenuti utili nell'identificazione di casi rilevanti a *Incidenti e lesioni (SMQ)*. Comunque, queste condizioni possono risultare da eziologie multiple, incluse, anche se non a titolo esclusivo le lesioni. Oltre ai termini selezionati di emorragia in questo SMQ, questa nota è inclusa per ricordare all'utente che *Emorragie (SMQ)* potrebbe anche essere utile nell'identificazione di segnalazioni potenziali di incidenti e lesioni.

NOTA - Attualmente molti PT MedDRA hanno un doppio legame ai raggruppamenti del SOC *Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura* e a raggruppamenti dei SOC relativi a patologie, suggerendo che questi termini possono rappresentare lesioni traumatiche e metaboliche. Questo deve essere tenuto in mente quando si esaminano casi recuperati da questo SMQ.

2.1.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Incidenti e lesioni (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.1.4 Elenco bibliografico per *Incidenti e lesioni (SMQ)*

- Wadsworth, EJK, Moss, SC, Simpson, SA, and Smith, AP. Psychotropic medication use and accidents, injuries and cognitive failures. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 391-400
- Tinetti, ME, Speechley, M, and Ginter, SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319(26): 1701-1707
- Oster, G, Huse, DM, Adams, SF, Imbimbo, J, and Russell, MW. Benzodiazepine tranquilizers and the risk of accidental injury. *Am J Public Health* 1990; 80: 1467-1470

- Stedman's Medical Dictionary, 27th edition, 2000

2.2. Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ)

(Introduzione settembre 2007)

NOTA - La documentazione del gruppo di lavoro del CIOMS talvolta fa riferimento a questo SMQ come “Depressione respiratoria centrale”; è stato successivamente cambiato a *Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ)*.

2.2.1 Definizione

- La depressione respiratoria centrale acuta è una forma di insufficienza respiratoria
- L'insufficienza respiratoria si definisce come una compromissione dello scambio di gas fra l'aria circostante e il sangue in circolo
 - I problemi di scambio di gas intrapolmonare causano ipossiemia
 - I problemi di movimento dei gas causano ipercapnia
- La depressione del centro respiratorio con risultante acidosi respiratoria può verificarsi:
 - In maniera acuta gli anestetici generali, i sedativi e i traumi del capo
 - In maniera cronica con sedativi, alcol, tumori intracranici e le sindromi della respirazione durante il sonno, incluse la sindrome alveolare primaria e la sindrome obesità-ipoventilazione
- L'ipossiemia acuta può causare aritmia cardiaca e coma. È tipica l'alterazione della coscienza ed è comune la confusione
- L'ipercapnia acuta può causare:
 - Lievi cambiamenti della personalità e cefalee fino a confusione marcata e narcosi
 - Vasodilatazione cerebrale e pressione aumentata del fluido cerebrospinale
 - Acidemia che, se grave, contribuisce alla vasocostrizione polmonare arteriolare, alla dilatazione vascolare sistemica, alla contrattilità miocardica ridotta, all'ipercalemia, all'ipotensione e all'irritabilità cardiaca
- La depressione respiratoria centrale si manifesta principalmente nei neonati nati prematuri o nell'apnea del sonno
 - L'apnea del prematuro può essere causata dall'immaturità (centrale) del SNC o dall'ostruzione delle vie aeree.
 - L'apnea centrale del sonno ha due categorie:
 - Ipercapnia con ridotta capacità ventilatoria o ridotta abilità di respirare. Le cause includono lesioni centrali, come l'infarto del tronco encefalico, l'encefalite e la malformazione di Arnold-Chiari.

- Eucapnia o ipocapnia con capacità ventilatoria aumentata ma apnea indotta dal sonno e respiro periodico. Il respiro di Cheyne-Stokes è un pattern discreto di questa forma di apnea centrale del sonno. Le cause includono l'insufficienza cardiaca, l'alta altitudine, il dolore e l'ansia. (Il respiro di Cheyne-Stokes viene anche osservato nella depressione respiratoria associata agli oppiati).

2.2.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per esami diagnostici che contengono la parola “anormale”, come quelli che fanno parte dell'HLT *Emogasanalisi ed equilibrio acido-base*, inclusi nella ricerca generale
 - Termini di ampia inclusione come PT *Insufficienza respiratoria* inclusi nella ricerca specifica
 - Altri termini potenziali di ampia inclusione come PT *Acidosi respiratoria* inclusi nella ricerca generale
 - Termini che indicano depressione respiratoria nei neonati
- Esclusi:
 - PT contenenti la parola “normale”
 - Termini senza un aggettivo
 - PT che indicano un'eziologia che non sia potenzialmente farmaco-indotta
 - Sintomi non specifici correlati ad acidosi/insufficienza respiratoria come vasodilatazione arteriosa periferica, vasocostrizione centrale ed edema polmonare
 - Cause note di depressione respiratoria dovute all'alto livello di interferenze

NOTA - I termini inclusi in *Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ)* sono stati aggiornati nella versione 18.0 sulla base di nuovi risultati di analisi. L'analisi originale di *Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ)* era stata eseguita in MedDRA 10.1. Durante la successiva iniziativa di ampliare l'ambito di questo SMQ per includere termini relativi a cause croniche e non-centrali, è stata eseguita un'ulteriore analisi usando PT inclusi in *Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ)* e un gruppo di nuovi PT proposti per il più generale *Insufficienza respiratoria (SMQ)* che era in sviluppo. Dopo l'esame dei risultati dell'analisi, questa iniziativa non è stata portata a termine perché è stato determinato che la specificità di questo SMQ sarebbe diminuita; inoltre eccessive interferenze complicavano il recupero di casi specifici a farmaci con una funzione centrale potenzialmente associata alla depressione respiratoria centrale acuta. Di conseguenza, è stato sviluppato *Insufficienza respiratoria (SMQ)* come ulteriore SMQ indipendente. Come risultato di questa analisi, sono state incluse in MedDRA versione 18.0 28 modifiche di termini appartenenti a *Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ)*. Per ulteriori informazioni, consultare la documentazione originale di

Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ) alla quale sono stati aggiunti i risultati dell'analisi.

2.2.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.2.4 Elenco bibliografico per *Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ)*

- The Merck Manual accessed online on 12 January 2006
<http://www.merck.com/mmpe/sec06/ch065/ch065c.html?qt=acute%20respiratory&alt=sh>
- Harrison's Principles of Internal Medicine, accessed online on 12 January 2006

2.3. Pancreatite acuta (SMQ) (Introduzione novembre 2005)

2.3.1 Definizione

- La pancreatite farmaco-indotta è generalmente una condizione acuta. Se la si sospetta clinicamente, deve sempre essere confermata da esami biochimici
- Definizione di pancreatite acuta:
 - Malattia infiammatoria del pancreas caratterizzata da dolore dell'addome superiore e vomito; in casi gravi da contrattura addominale, rigidità, dolorabilità superficiale alla palpazione e peristalsi intestinale ridotta o assente all'auscultazione
 - Quasi sempre accompagnata da un aumento degli enzimi pancreatici - amilasi e lipasi - nel sangue e nelle urine
 - Altri segni/reperiti sono ittero, aumento della fosfatasi alcalina e/o bilirubina, ileo, ascite, iperglicemia, ipocalcemia e leucocitosi
 - Il segno di Cullen è talvolta associato a pancreatite grave necrotizzante
- Attacchi gravi possono causare shock con insufficienza polmonare e renale che potrebbero essere fatali

2.3.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - I PT con la parola "pancreatite" (diversi da quelli che indicano condizioni croniche)
 - I PT che indicano disfunzione pancreatica (come sindrome pancreaticorenale)
 - I PT che indicano segni clinici di pancreatite acuta
 - Termini indicanti valori di laboratorio (valori anormali/aumentati) e segni e sintomi rilevanti per la pancreatite per definizione
 - Termini per complicazioni tipiche di pancreatite acuta, come cisti o pseudocisti
- Esclusi:
 - Termini che indicano pancreatite cronica
 - Termini che rappresentano forme di pancreatite non considerate farmaco-correlate, ad esempio associate con infezioni

2.3.3 Algoritmo

Per applicare l'algoritmo per questo SMQ un rapporto clinico è considerato caso rilevante per ulteriore esame se

- Include un termine della categoria A

OPPURE

- Include almeno un termine della categoria B (l'elenco dei valori di laboratorio) e almeno un termine della categoria C (elenco dei segni e dei sintomi)

2.3.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche specifica e generale, *Pancreatite acuta (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio rifinire l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutti si recuperano casi rilevanti applicando l'SMQ come ricerca specifica e generale (vedere la Sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per gruppi piccoli di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per *Pancreatite acuta (SMQ)* è A oppure (B e C). I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.3.5 Elenco bibliografico per *Pancreatite acuta (SMQ)*

- Anonymous. Pancreatitis. Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for Their Use. Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I et al (Eds). Council for International Organizations of Medical Sciences: Geneva, 1999, pp 53-54
- Berardi RR and Montgomery PA. Pancreatitis. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (5th Ed). DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al (Eds). McGraw-Hill: New York, NY. 1999. pp 701-715
- Greenberger NJ, Toskes PP, and Isselbacher KJ. Acute and chronic pancreatitis. Harrison's Principles of Internal Medicine (14th Ed). Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al (Eds). McGraw-Hill: New York, NY. 1998. pp 1741-1752

2.4 Insufficienza renale acuta (SMQ) (Introduzione aprile 2005)

2.4.1 Definizione

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una sindrome caratterizzata da:

- Un declino relativamente rapido della funzione renale che porta all'accumulo nel corpo di acqua, soluti cristalloidi e metaboliti azotati.
- Altre caratteristiche cliniche includono: aumento dei livelli di creatinina sierica e azoto ureico (azotemia) superiore a 0,5 e 10 mg per decilitro rispettivamente, oliguria, e modifiche nella frequenza del flusso urinario.

L'IRA si può presentare *de novo* in individui la cui funzione renale basale era nei limiti della norma. Inoltre l'IRA può consistere in un aggravamento di un'insufficienza renale cronica pre-esistente.

2.4.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Ambito di applicazione specifico: sono inclusi diagnosi e sintomi che sono unici o che causano direttamente l'insufficienza renale.
 - Ambito di applicazione generale: questi termini hanno il potenziale di identificare casi positivi.
 - Risultati di esami che sono strettamente correlati all'insufficienza renale acuta, come l'urea ematica aumentata
 - Variazioni patologiche chiave dell'insufficienza renale acuta, come la necrosi tubulare acuta
Eziologie di rilievo dell'insufficienza renale acuta farmaco indotte, come la nefrite interstiziale
Alcune reazioni comunemente riferite dai pazienti identificate nell'insufficienza renale acuta farmaco-indotta, come i termini necrosi tubulare acuta, insufficienza pre-renale, nefropatia vascolare e ostruzione tubulare.
- PT sulla dialisi renale che fanno parte del SOC *Procedure mediche e chirurgiche*, quali dialisi, emodialisi e dialisi peritoneale
- Esclusi:
 - Termini relativi ad esami normali e non specificati, eccetto per PT *Escrezione frazionata di sodio* (fare riferimento alla nota qui sotto)
 - I PT che si riferiscono a insufficienza renale cronica

- Squilibri di elettroliti (cioè i termini per ipercalemia, iponatremia, e potassiemia aumentata). Le valutazioni dei casi nel collaudo di Fase I hanno rivelato che questi squilibri di elettroliti non erano abbastanza specifici per l'IRA da identificare casi rappresentativi.
- Termini che rappresentano eziologie pre-renali o termini che suggeriscono un'insufficienza renale non farmaco-indotta come la glomerulonefrite acuta
- L'enfasi di questo SMQ è la fase acuta e cioè l'insufficienza reversibile e improvvisa della funzione renale. Sono esclusi i termini per reazioni prolungate come la glomerulosclerosi focale, che si manifesta quando si forma tessuto cicatrizzato in alcuni dei glomeruli del rene; la glomerulonefrite proliferativi e la glomerulonefrite rapidamente progressiva che include le condizioni in cui la perdita progressiva della funzione renale si verifica in uno spazio di tempo che va da settimane a mesi.

NOTA - Nella versione 18.0, PT *Escrezione frazionata di sodio* è stato aggiunto come termine di ambito generale a *Insufficienza renale acuta (SMQ)*, come eccezione al criterio di esclusione "Termini relativi ad esami normali e non specificati". La valutazione dell'escrezione frazionata di sodio è utile nella valutazione dell'insufficienza renale acuta per determinare se l'insufficienza renale è causata da una patologia pre-renale, post-renale o renale intrinseca. PT *Escrezione frazionata di sodio* è quindi di potenziale rilevanza per l'inclusione in questo SMQ per identificare casi di insufficienza renale acuta.

2.4.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Insufficienza renale acuta (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.4.4 Elenco bibliografico per *Insufficienza renale acuta (SMQ)*

- *The Merck Manual*, 17th Edition
- *Cecil Textbook of Medicine*, 19th Edition
- *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th Edition

2.5 Agranulocitosi (SMQ)

(Revisione settembre 2019; Introduzione originaria novembre 2005)

2.5.1 Definizione

- L'agranulocitosi può manifestarsi come reazione ad un'ampia varietà di agenti tossici (inclusi farmaci)
- Potrebbe essere fatale a causa della aumentata propensione alle infezioni
- L'incidenza annuale totale è inferiore a 1:100.000 nella popolazione generale
- Grave neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$ di granulociti in circolo) associata all'improvvisa manifestazione di segni e sintomi di infezione batterica come:
 - Febbre, malessere e prostrazione
 - Lesioni orofaringee o anorettali

2.5.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Tutti i termini MedDRA con la parola "agranulocitosi"
 - Termini che rappresentano disturbi gravi dei globuli bianchi
 - Termini in "combinazione" di patologie dei leucociti e infezioni/febbre
 - Termini che rappresentano riduzione di neutrofili/granulociti senza menzione specifica della gravità della riduzione sono inclusi come termini di ambito di applicazione generale
 - Termini che rappresentano tipiche lesioni tonsillari e di mucose
- Esclusi:
 - Termini aspecifici che rappresentano segni e sintomi generali di agranulocitosi (es.: artralgia, febbre, brividi, gonfiore dei linfonodi cervicali, malessere e prostrazione)

NOTA - Se possibile, dovrebbero essere riportate le conte ematiche complete e quelle ripetute dei globuli bianchi, ricercate nel follow-up e codificate. Per quanto concerne i quesiti nel database con termini di ricerca generale, i dati codificati ulteriormente riguardo ai valori ematologici aiutano a trovare casi rilevanti più facilmente. Nel caso in cui i valori di laboratorio non siano codificati nel database, occorre allora eseguire un esame individuale per decidere la rilevanza nel contesto dell'agranulocitosi.

NOTA - Per eseguire una ricerca completa sull'agranulocitosi, potrebbe essere necessario mettere insieme i termini *Sepsi (SMQ)*, *Agranulocitosi (SMQ)* e *Condizioni di shock tossico/settico (SMQ)*.

2.5.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Agranulocitosi (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.5.4 Elenco bibliografico per *Agranulocitosi (SMQ)*

- Reporting Adverse Drug Reactions, Definitions and Criteria for Their Use, CIOMS, Geneva, 1999
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th edition, Eugene Braunwald [et al.], McGraw-Hill, 2001

2.6 Reazione anafilattica (SMQ) (Introduzione novembre 2005)

2.6.1 Definizione

- Reazione sistemica acuta caratterizzata da prurito, arrossamento generalizzato, orticaria, sofferenza respiratoria e collasso vascolare
- Si manifesta in una persona precedentemente sensibilizzata quando ri-esposta allo stesso antigene
- Altri segni e sintomi: agitazione, palpitazioni, parestesia, affanno, angioedema, tosse, starnuti e difficoltà di respirazione dovuta a spasmo della laringe o broncospasmo
 - Presentazioni cliniche meno frequenti: convulsioni, vomito, crampi addominali e incontinenza

2.6.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Qualsiasi termine al livello PT che rappresenta eventi che possono essere notati durante l'anafilassi
 - In formato di rapporto elettronico, l'elenco del collaudo della ditta farmaceutica e l'elenco del collaudo dell'ente di regolamentazione sono stati posti con la lista SSC MedDRA per anafilassi, e questa tabella di tre colonne è stata sistematicamente esaminata da cima a fondo. Il consenso unanime pro o contro l'inclusione di ogni termine è stato raggiunto da parte del gruppo
- Esclusi
 - Sono esclusi i termini per segni e simboli che non rientrano nelle tre categorie definite (vie respiratorie superiori/respirazione, angioedema/orticaria/prurito/arrossamento e cardiovascolare/ipotensione) nella ricerca generale.

NOTA - Ci sono due SMQ correlati all'anafilassi: *Reazione anafilattica (SMQ)* e *Condizioni di shock anafilattico/anafilattoide (SMQ)*. Questi due SMQ hanno un diverso interesse. *Condizioni di shock anafilattico/anafilattoide (SMQ)* è specifico per manifestazioni anafilattiche più gravi, cioè quelle che provocano shock e non include le manifestazioni meno gravi come l'eritema. *Reazione anafilattica (SMQ)* allarga la ricerca oltre le condizioni di shock includendo termini per segni o sintomi clinici in un approccio algoritmico.

2.6.3 Algoritmo

Reazione anafilattica (SMQ) consiste in tre parti:

- Una **ricerca specifica** che contiene PT che rappresentano i termini centrali della reazione anafilattica;

- Una **ricerca generale** che contiene ulteriori termini aggiunti a quelli inclusi nella ricerca specifica. Questi ulteriori termini sono segni o sintomi probabilmente indicativi della reazione anafilattica;
- Un **approccio algoritmico** che unisce un insieme di sintomi della reazione anafilattica per aumentare la specificità. Un caso deve includere uno dei seguenti:
 - Un termine ristretto o un termine della categoria A;
 - Un termine della categoria B – (vie respiratorie superiori/respirazione) E un termine della categoria C – (angioedema/orticaria/prurito/arrossamento);
 - Un termine della categoria D – (cardiovascolare/ipotensione) E un termine della categoria B – (vie respiratorie superiori/respirazione) **OPPURE** un termine della categoria C – (angioedema/orticaria/prurito/arrossamento)

2.6.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche specifica e generale, *Reazione anafilattica (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio rifinire l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutti si recuperano casi rilevanti applicando l'SMQ come ricerca specifica e generale (vedere la Sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per gruppi piccoli di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per *Reazione anafilattica (SMQ)* è A oppure (B e C) oppure (D e (B o C)). I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.6.5 Elenco bibliografico per *Reazione anafilattica (SMQ)*

- The Merck Manual. 15esima edizione. Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories. (1987): 306-7

2.7 Angioedema (SMQ)
(Introduzione novembre 2005)

2.7.1 Definizione

- Orticaria (definizione del CIOMS):
 - Molte cause possibili (es.: punture di insetti, cibo e farmaci)
 - Caratterizzata da pomfi multipli e transitori, generalmente accompagnati da prurito; lesioni individuali possono andare e venire ma sono di breve durata
- Angioedema (anche chiamato edema di Quincke o edema angioneurotico):
 - Simile all'orticaria ma coinvolge il derma più profondo, la sottomucosa e i tessuti sottocutanei
 - Talvolta associata a sofferenza respiratoria grave dovuta a edema delle vie respiratorie superiori
 - L'edema risulta dalla dilatazione e dall'aumento della permeabilità dei capillari
- Orticaria e angioedema possono comparire separatamente o insieme come manifestazioni cutanee di edema localizzato non depressibile
 - Un processo simile può verificarsi sulle superfici della mucosa del tratto respiratorio superiore o del tratto gastrointestinale
 - L'angioedema del tratto respiratorio superiore può essere letale a causa dell'ostruzione laringea
- Orticaria e/o angioedema sono classificati come segue:
 - IgE-dipendente, es.: sensibilità antigene specifica al polline, al cibo, a farmaci ecc., funghi, muffe, veleno di imenotteri
 - Complemento-mediata (vasculite necrotizzante ereditaria di tipo 1 e 2; o acquisita di tipo 1 e 2; serum sickness; ecc.)
 - Non immunologica (oppiati, antibiotici, mezzi di contrasto radiologico, aspirina, azo-tinture, ecc.)
 - Idiopatica

2.7.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini contenenti le parole “angioedema” o “edema angioneurotico”
 - Tutti i PT collegati all'HLT *Angioedemi* incluse le forme ereditarie per uso opzionale.
 - I PT che indicano condizioni simili, edema o gonfiore, che interessano la faccia, le vie respiratorie superiori e altre parti del corpo, incluso il tratto gastrointestinale.

- Tutti i PT contenenti la parola “orticaria” che sono collegati all'HLT *Orticarie* e che non indicano una relazione alla sede di applicazione o una causa non correlata a farmaco
- Esclusi:
 - Termini indicanti una relazione ad un'iniezione/infusione/applicazione di un farmaco come gonfiore in sede di infusione, edema in sede di infusione, ecc.
 - Orticaria pigmentosa, poiché questa condizione è una mastocitosi cutanea
 - Nausea e vomito (sintomi aspecifici che potrebbero creare troppe interferenze relative al segnale)

2.7.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Angioedema (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.7.4 Elenco bibliografico per *Angioedema (SMQ)*

- Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I et al. Reporting adverse drug reactions, definition of terms and criteria for their use. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) 1999 pp 12 -13
- Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28th Edition 1994 p78
- Braunwald E, Fauci A and Kasper D. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Edition, 2001 p 341 and pp 1917-1918
- Beers M and Berkow R. The Merck Manual of diagnosis and therapy, 17th edition, dated 1999 pp 1054-56

2.8 Sindrome anticolinergica (SMQ) (Introduzione settembre 2006)

2.8.1 Definizione

- La sindrome anticolinergica è uno stato confusionale che include aspetti caratteristici correlati alla disfunzione del sistema nervoso autonomico parasimpatico (colinergico).
- La presenza di pupille fisse e dilatate è essenziale.
- Composti anticolinergici (antagonisti dei recettori muscarinici) inibiscono l'azione dell'acetilcolina sui recettori neuronali, ganglionari, siti attivanti autonomici innervati da nervi colinergici postganglionici e anche nei siti che non sono dotati di innervazione colinergica.
- Quadri clinici che vengono descritti come “eccitato come un coniglio, cieco come un pipistrello, secco come un osso, rosso come un peperone e più matto del folle”.
- Sintomi classificati come manifestazioni sistemiche e del SNC.
 - Sintomi sistemic (periferici): visione offuscata, fotofobia, midriasi non reattiva, perdita della riflesso di accomodazione, pelle arrossata e secca, bocca secca, tachicardia, ipertensione e febbre. Frequente riduzione della motilità gastrointestinale e urinaria.
 - La sindrome anticolinergica centrale è un manifestazione acuta simile alla psicosi caratterizzata da delirio, agitazione, disorientamento e allucinazioni visive. Atassia, coreoatetosi, miocloni e convulsioni possono anche essere presenti senza sintomi periferici.

2.8.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi
 - PT correlati alla sindrome anticolinergica e alle sue manifestazioni maggiori come descritto sopra
 - Questo SMQ è incentrato sulla sindrome anticolinergica acuta
- Esclusi:
 - Nessun termine specifico è stato escluso

2.8.3 Algoritmo

Le categorie sono definite come segue:

- Categoria A (ambito di applicazione specifico): casi che si collegano al PT *Sindrome anticolinergica*.
- Categoria B (ambito di applicazione generale): PT correlati al sistema nervoso

- Categoria C (ambito di applicazione generale): PT correlati alla psichiatria
- Categoria D (ambito di applicazione generale): altri PT rilevanti per la sindrome anticolinergica

L'approccio algoritmico è il seguente: i casi da selezionare per un esame più approfondito dovrebbero includere tutti i casi che riportano i PT elencati nella categoria A o i casi che riportano una combinazione di almeno un PT da ognuno dei tre gruppi di PT elencati nelle categorie B, C e D.

Nota – Alcuni di coloro che hanno creato rapporti dei casi, hanno incluso soltanto termini del SOC *Disturbi psichiatrici*; altri hanno incluso soltanto termini non correlati al SNC. Se si considera importante identificare questi casi, dovrebbe essere scelto un approccio non algoritmico per la ricerca generale, col rischio però di identificare un ampio numero di casi non rilevanti.

2.8.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche generale e specifica, *Sindrome anticolinergica (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio rifinire l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutti si recuperano casi rilevanti applicando l'SMQ come ricerca specifica e generale (vedere la Sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per gruppi piccoli di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per *Sindrome anticolinergica (SMQ)* è A oppure (B e C e D). I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.8.5 Elenco bibliografico per *Sindrome anticolinergica (SMQ)*

- Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I et al. Reporting adverse drug reactions, definition of 1. Terms and criteria for their use. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999. Pages 24-25
- Heller Brown J, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW eds. *Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, NY: McGraw Hill; 1996:141-160
- Watemberg NM et al. Central Anticholinergic Syndrome on Therapeutic Doses of Cyproheptadine. *Pediatrics*. 103(1):158-60, Jan 1999

2.9 Artrite (SMQ)

(Introduzione settembre 2013)

2.9.1 Definizione

- *Artrite (SMQ)* ha il fine di identificare casi potenziali di artrite o di artrite aggravata che potrebbe essere correlata a farmaco
- Artrite = infiammazione di una o più articolazioni che provoca:
 - Arrossamento
 - Calore
 - Dolore
 - Gonfiore
 - Irrigidimento
 - Movimento limitato
- Esistono diversi tipi di artrite:
 - Osteoartrite (malattia degenerativa delle articolazioni)
 - Artrite infettiva
 - Artrite reumatoide
 - Artrite psoriasica
 - Malattie autoimmuni correlate
- Il dolore causato da disturbi intra-articolari può essere causato da:
 - Artrite infiammatoria (es.: infezione, artrite reumatoide, deposito di cristalli)
 - Processo non infiammatorio (es. osteoartrite)
- L'artrite infiammatoria può coinvolgere:
 - Articolazioni periferiche soltanto (es. mani, ginocchia, piedi) oppure
 - Articolazioni periferiche e articolazioni assiali (es. sacroiliaca, apofisiaria, disco-vertebrale, costo-vertebrale)
- Le artriti oligoarticolare e poliarticolare periferica hanno probabili cause del tipo:
 - Artrite idiopatica giovanile
 - Artrite da morbo di Lyme
- Artrite poliarticolare acuta:
 - Molto spesso dovuta a infezione (di solito virale) o riacutizzazione di una malattia reumatica
- Artrite poliarticolare cronica:
 - Negli adulti:
 - o Spesso dovuta ad artrite reumatoide (infiammatoria) o ad osteoartrite (non infiammatoria)
 - Nei bambini:
 - o Spesso dovuta ad artrite idiopatica giovanile
- In molti pazienti l'artrite è spesso temporanea e si risolve senza diagnosi oppure potrebbe non soddisfare i criteri per essere classificata come malattia reumatica definita

2.9.2 Criteri di inclusione/esclusione

Inclusi:

- Termini che definiscono varie forme di artrite, inclusi i disturbi infettivi, reattivi e reumatici
- Termini per segni e sintomi caratteristici delle infiammazioni articolari come la rigidità articolare
- Termini che si riferiscono a procedure e indagini rilevanti che aiutano a identificare e trattare l'artrite e le comuni complicazioni
- Termini per malattie autoimmuni sistemiche per cui l'infiammazione articolare è parte del concetto
- Termini che riguardano malattie che somigliano all'artrite a causa di caratteristiche simili
- Termini per sindromi genetiche che colpiscono le articolazioni

• Esclusi:

- Termini che si riferiscono a eziologie non correlate a farmaci che non sono sempre associati all'artrite
- Termini che riguardano anomalie organiche delle malattie reumatoidi in cui la componente artritica non è l'elemento fondamentale
- Termini che riguardano la causa
- Termini di concetti aspecifici e troppo generali che contribuiscono a creare interferenze durante la raccolta di dati

2.9.3 Elenco bibliografico per *Artrite (SMQ)*

Polyarticular joint pain. *The Merck Manual for Health Professionals*,
http://www.merckmanuals.com/professional/musculoskeletal_and_connective_tissue_disorders/symptoms_of_joint_disorders/polyarticular_joint_pain.html

2.10 Asma/broncospasmo (SMQ)
(Introduzione novembre 2005)

2.10. Definizione

- Asma:
 - Patologia infiammatoria cronica delle vie respiratorie in cui hanno un ruolo chiave mastociti, eosinofili e linfociti T
 - L'infiammazione causa un aumento della risposta delle vie aeree ad una varietà di stimoli causando broncospasmo/broncocostrizione
 - Clinicamente caratterizzata da episodi ricorrenti generalmente di breve durata (specialmente di notte e nelle prime ore del mattino) di affanno, mancanza di respiro, tensione del torace e tosse
 - La caratteristica di questi episodi è la limitazione variabile di flusso d'aria; questo si può risolvere completamente o parzialmente in modo spontaneo o previo trattamento
- Broncospasmo/broncocostrizione:
 - Limitazione di flusso d'aria dovuto a contrazione del muscolo liscio bronchiale; un miglioramento del flusso d'aria in risposta ai broncodilatatori è essenziale per la diagnosi
 - Il broncospasmo, insieme all'infiammazione delle vie respiratorie, è il fattore che contribuisce alla limitazione di aria che si verifica nei soggetti asmatici
 - “Broncospasmo/broncocostrizione aggravata” e “broncospasmo paradossale” sono termini usati quando si verifica un episodio inaspettato di broncospasmo/broncocostrizione da trattamento dei disturbi polmonari con aerosol via inalazione; le sue cause possono essere la procedura di inalazione o l'irritazione causata dall'aerosol (ingredienti attivi o inattivi)

2.10.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che descrivono le varie forme di asma/broncospasmo (escluso il PT *Asma cardiaca*)
 - I termini che rappresentano i vari segni e sintomi principalmente di natura respiratoria
 - Termini che riguardano esami di supporto; altri termini di test che rappresentano le anomalie dei test della funzione polmonare
- Esclusi:
 - Malattie infettive correlate

- Termini relativi a trattamento e/o profilassi
- Segni e sintomi respiratori vari considerati troppo aspecifici per aggiungere valore nell'identificazione dei casi di asma/broncospasmo

2.10.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Asma/broncospasmo (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.10.4 Elenco bibliografico per *Asma/broncospasmo (SMQ)*

- CIOMS publication, "Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use", pp 89 – 90, 1999
- The Merck Manual, Seventeenth Edition, pp 556 – 568, 1999
- "Harrison's Principles of Internal Medicine", 14th edition, pp 1419 – 1426, 1998

2.11 Patologie biliari (SMQ) (Introduzione settembre 2007)

2.11.1 Definizione

- Questo SMQ è stato sviluppato per rilevare tutti i tipi di patologie relative al tratto biliare (associate a terapia o all'anamnesi del paziente)
- Concerne tutti i tipi di patologie della colecisti e del dotto biliare.
- Include tumori e patologie congenite del tratto biliare

2.11.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - *Patologie biliari (SMQ)* include tutti i tipi di condizioni riguardanti le patologie biliari fra cui:
 - Tumori
 - Patologie congenite
 - Esami diagnostici
 - Segni e sintomi delle patologie biliari
 - L'SMQ subordinato *Patologie biliari funzionali, infiammatorie e correlate a calcoli (SMQ)*
 - Tutte le patologie biliari funzionali, infiammatorie e correlate a calcoli
 - L'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi relativi al sistema biliare (SMQ)*
 - Esami diagnostici
 - Segni e sintomi
 - L'SMQ subordinato *Patologie relative alla colecisti (SMQ)*
 - Patologie specifiche della colecisti
 - L'SMQ subordinato *Patologie delle vie biliari (SMQ)*
 - Patologie specifiche dei dotti biliari
 - L'SMQ subordinato *Patologie biliari infettive (SMQ)*
 - Infezioni delle vie biliari
 - Condizioni infiammatorie che sono probabilmente il risultato di infezioni
 - L'SMQ subordinato *Patologie correlate ai calcoli biliari (SMQ)*
 - Condizioni correlate ai calcoli biliari
- L'SMQ subordinato *Tumori biliari (SMQ)*
 - Tumori biliari (benigni e maligni)

SMQ INDIVIDUALI

- L'SMQ subordinato *Tumori biliari maligni e non specificati (SMQ)*
 - Tumori biliari maligni
 - Tumori biliari non specificati se benigni o maligni
- L'SMQ subordinato *Tumori biliari benigni (incl cisti e polipi) (SMQ)*
 - Tumori biliari benigni
- L'SMQ subordinato *Patologie biliari congenite (SMQ)*
 - Patologie congenite del sistema biliare
- Esclusi:
 - Risultati di test di laboratorio aspecifici
 - L'SMQ subordinato *Patologie biliari funzionali, infiammatorie e correlate a calcoli (SMQ)*
 - Tumori
 - Patologie congenite

NOTA - Se l'utente richiede una ricerca completa di tutti i termini di esami diagnostici relativi al fegato e al tratto biliare, si consiglia di usare *Esami, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ)* (SMQ subordinato al *Patologie epatiche (SMQ)*) insieme a *Esami, segni e sintomi relativi al sistema biliare (SMQ)*.

NOTA - L'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi relativi al sistema biliare (SMQ)*, in inglese *Biliary system related investigations, signs and symptoms (SMQ)*, è leggermente diverso nella documentazione originale del gruppo di lavoro del CIOMS, dove si trova come *Bile system related investigations, signs and symptoms (SMQ)*.

2.11.3 Struttura gerarchica

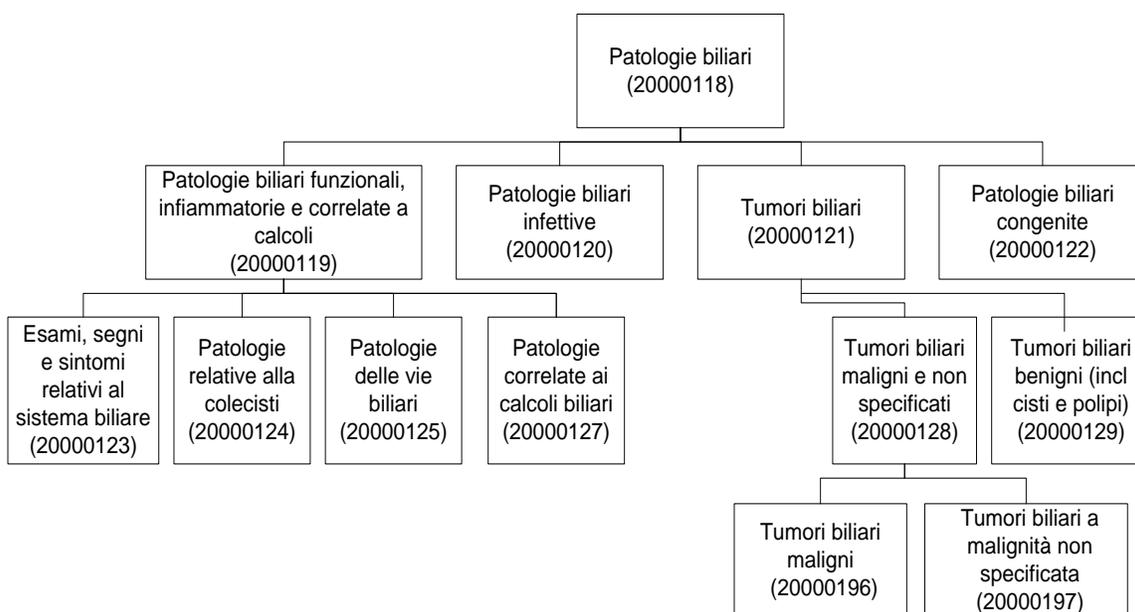


Figura 2-1. Struttura gerarchica di *Patologie biliari* (SMQ)

2.11.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie biliari (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica soltanto per undici dei dodici SMQ subordinati (l'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi relativi al sistema biliare* (SMQ) include termini di ricerca generale e specifica). Quindi i risultati delle ricerche generale e specifica per undici degli SMQ subordinati sono gli stessi per l'SMQ di ordine superiore e gli SMQ subordinati. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

Nella versione 12.1 l'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi relativi al sistema biliare* (SMQ) è stato modificato per quanto concerne l'ambito di applicazione per includere termini di ricerca generale e specifica, dalla classificazione precedente quando comprendeva soltanto termini di applicazione specifica. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ subordinato è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la sezione 1.5.2.1).

Poiché i termini per gli esami diagnostici, i segni e i sintomi sono raggruppati nell'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi relativi al sistema biliare* (SMQ), gli SMQ subordinati di *Patologie biliari* (SMQ) non sono quesiti indipendenti. Ad esempio, per trovare casi rilevanti di "patologie correlate a calcoli biliari" quelli recuperati dall'SMQ subordinato *Patologie correlate ai calcoli biliari* (SMQ) potrebbero non essere sufficienti. I casi recuperati da termini per segni e sintomi rilevanti come PT Itterizia e quelli per i termini dei risultati di esami di laboratorio come i termini dei test della bilirubina (che si trovano

nell'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi relativi al sistema biliare (SMQ)* potrebbero dover essere inclusi per ottenere un insieme completo di casi rilevanti. Quindi è richiesto un certo livello di intervento manuale quando si applicano gli SMQ subordinati. Occorre anche usare una valutazione di carattere medico.

2.11.5 Elenco bibliografico per *Patologie biliari (SMQ)*

- Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, Mc Graw Hill, 2005, pp 1660-1236

2.12 Tumori della mammella maligni e non specificati (SMQ) (Introduzione settembre 2008)

2.12.1 Definizione

- Sviluppato per rilevare tutti i tumori maligni e non specificati relativi alla mammella
- Include tutti i tumori maligni e non specificati correlati alla mammella e inoltre:
 - Condizioni correlate a malignità
 - Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità
 - Marker tumorali specifici per questo organo

2.12.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per tumori maligni o non specificati con un chiaro riferimento alla mammella
 - Termini per condizioni correlate a tumori maligni e non specificati della mammella, fra cui:
 - Procedure
 - Esami diagnostici
 - Marker tumorali
 - Segni e sintomi che suggeriscono tali patologie
 - Versioni maschili di termini del tumore della mammella
 - PT *Tumore filloide* (denota un tumore raro e generalmente benigno che può però essere maligno)
- Esclusi:
 - Termini per tumori maligni o non specificati senza un chiaro riferimento alla mammella
 - Termini per marker tumorali e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità con sede non specificata
 - Termini per metastasi della mammella
 - PT *Intervento alla mammella* in quanto non è una procedura terapeutica specifica alla malignità. (Questo termine potrebbe comunque essere aggiunto se è richiesta una ricerca molto generale).

NOTA - Per le ricerche sulle condizioni correlate a malignità non specifica e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità, si raccomanda di usare il rispettivo SMQ subordinato dell'*SMQ Malignità (SMQ)*.

NOTA - PT *Intervento alla mammella* è escluso da questo SMQ ma potrebbe essere aggiunto se è richiesta una ricerca molto generale.

2.12.3 Struttura gerarchica

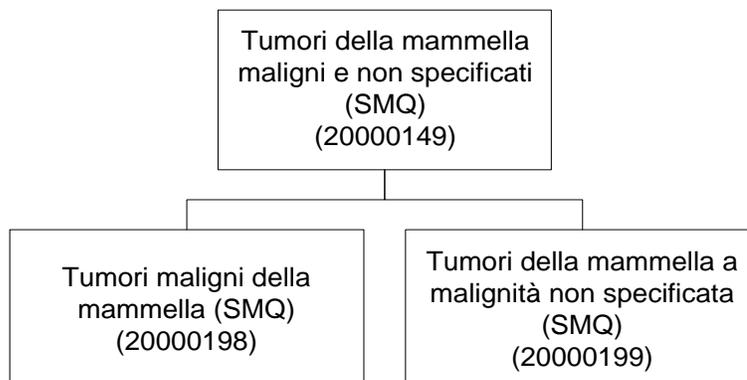


Figura 2-2. Struttura gerarchica di *Tumori della mammella maligni e non specificati (SMQ)*

2.12.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Tumori della mammella maligni e non specificati (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.12.5 Elenco bibliografico per *Tumori della mammella maligni e non specificati (SMQ)*

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition, 2005
- Peckham, M; Pinedo, H., Veronesi, U. Oxford Textbook of Oncology. 1995
- European Group on Tumour Markers (EGTM). <http://egtm.web.med.uni-muenchen.de>

2.13 Aritmie cardiache (SMQ) (Introduzione settembre 2006)

2.13.1 Definizione

- L'aritmia è un qualsiasi disturbo che interessa la formazione o la conduzione dell'impulso cardiaco.
- L'aritmia può essere primaria, a causa di un disturbo elettrofisiologico, o secondaria, causata da anomalie emodinamiche o di altro genere.
- Le aritmie sono suddivise in due gruppi principali:
 - Bradiaritmie
 - Tachiaritmie

2.13.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Tutti i tipi di condizioni correlate alle aritmie cardiache, inclusi i disturbi della conduzione e i difetti di ripolarizzazione. Include termini appropriati per ECG, esami diagnostici e frequenza cardiaca.
- Esclusi:
 - Procedure ed esami relativi a pacemaker cardiaci e termini sulla frequenza cardiaca che si riferiscono a valori normali o non indicano un'anomalia

NOTA – L'SMQ *Torsione di punta/Prolungamento del QT (SMQ)* è un SMQ di livello 1 separato. Per l'analisi di tutti i casi di aritmia cardiaca si consiglia di includere nella ricerca *Torsione di punta/Prolungamento del QT (SMQ)*.

2.13.3 Struttura gerarchica

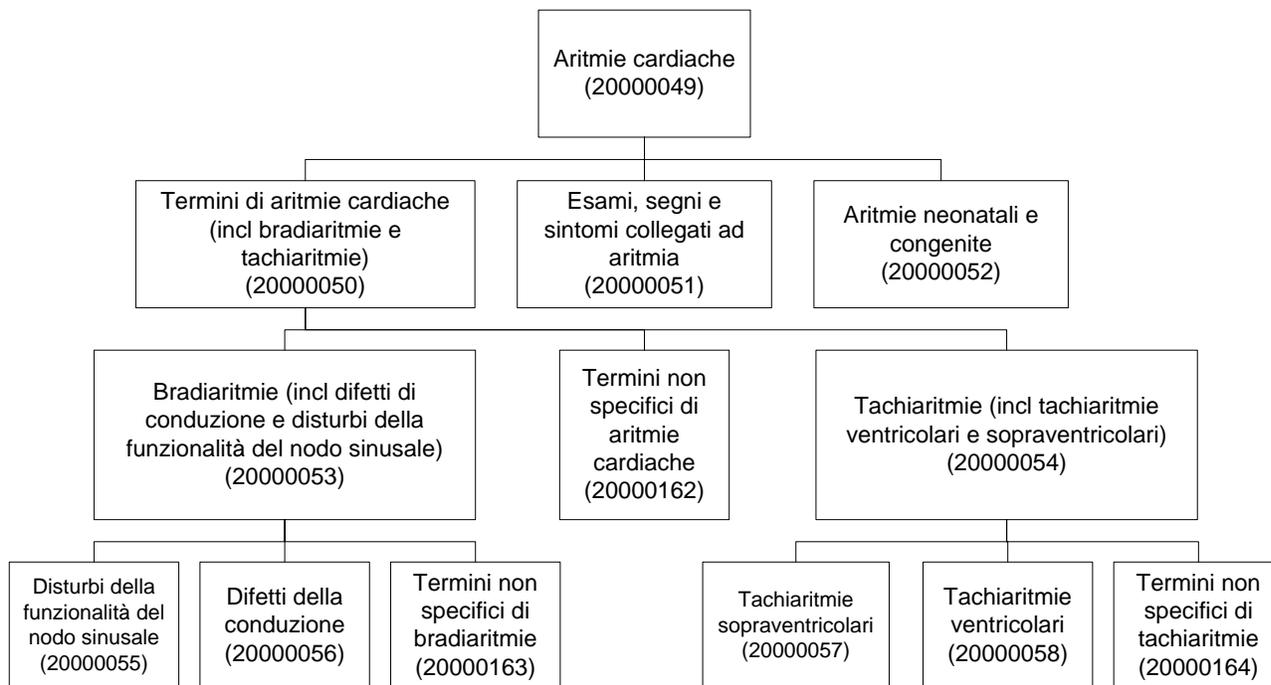


Figura 2-3. Struttura gerarchica di *Aritmie cardiache (SMQ)*

A differenza di altri SMQ subordinati di livello 3 (es.: *Bradiaritmie (incl difetti di conduzione e disturbi della funzionalità del nodo sinusale) (SMQ)*), *Termini non specifici di aritmie cardiache (SMQ)* non è un argomento SMQ indipendente. Deve essere usato soltanto come parte dell'SMQ di ordine superiore - *Termini di aritmie cardiache (incl bradiaritmie e tachiaritmie) (SMQ)*.

Per lo stesso motivo, *Termini non specifici di bradiaritmie (SMQ)* è stato aggiunto al livello 4 per raggruppare i PT che erano stati collegati a *Bradiaritmie (incl difetti di conduzione e disturbi della funzionalità del nodo sinusale) (SMQ)* e *Termini non specifici di tachiaritmie (SMQ)* è stato aggiunto al livello 4 per raggruppare i PT che erano stati collegati a *Tachiaritmie (incl tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari) (SMQ)*. Entrambi i termini *Termini non specifici di bradiaritmie (SMQ)* e *Termini non specifici di tachiaritmie (SMQ)* non rappresentano argomenti SMQ indipendenti. Devono essere usati soltanto come parte degli relativi SMQ di ordine superiore.

2.13.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Aritmie cardiache (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca generale e specifica.

I sette SMQ subordinati che seguono comprendono termini di ricerca generale e specifica. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

- *Esami, segni e sintomi collegati ad aritmia (SMQ)*
- *Bradiparitmie (incl difetti di conduzione e disturbi della funzionalità del nodo sinusale) (SMQ)*
- *Termini di aritmie cardiache (incl bradiparitmie e tachiparitmie) (SMQ)*
- *Aritmie neonatali e congenite (SMQ)*
- *Tachiparitmie sopraventricolari (SMQ)*
- *Tachiparitmie (incl tachiparitmie ventricolari e sopraventricolari) (SMQ).*
- *Tachiparitmie ventricolari (SMQ)*

I cinque SMQ subordinati che seguono comprendono soltanto termini di ricerca specifica. Quindi le ricerche generale e specifica producono esattamente lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

- *Termini non specifici di bradiparitmie (SMQ)*
- *Termini non specifici di aritmie cardiache (SMQ)*
- *Difetti della conduzione (SMQ)*
- *Disturbi della funzionalità del nodo sinusale (SMQ)*
- *Termini non specifici di tachiparitmie (SMQ)*

Poiché i termini per gli esami diagnostici, i segni e i sintomi sono raggruppati nell'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi collegati ad aritmia (SMQ)*, gli SMQ subordinati di *Aritmie cardiache (SMQ)* che contengono soltanto termini per sintomi e segni diagnostici e patognomonici o risultati di esami diagnostici non sono quesiti indipendenti. Ad esempio, per trovare casi rilevanti di “difetti di conduzione” quelli recuperati dall'SMQ subordinato *Difetti della conduzione (SMQ)* potrebbero non essere sufficienti. I casi recuperati da termini per risultati di esami come i termini per i test di ECG (che si trovano nell'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi collegati ad aritmia (SMQ)*) potrebbero dover essere inclusi per ottenere un insieme completo di casi rilevanti.

2.13.5 Elenco bibliografico per *Aritmie cardiache (SMQ)*

- Harrison's Textbook of Internal Medicine

2.14 Insufficienza cardiaca (SMQ) (Introduzione marzo 2007)

2.14.1 Definizione

- Condizione per la quale il cuore non riesce a pompare un'adeguata quantità di sangue per soddisfare il fabbisogno metabolico e fisiologico del corpo
- Classificata sulla base della gravità in criteri impostati dall'associazione New York Heart Association (NYHA)
 - Classi da I a IV iniziando da nessuna limitazione dell'attività fisica ad una lieve o marcata limitazione fino all'incapacità di eseguire qualsiasi attività fisica senza fastidio
- Gli esiti clinici variano ma includono: edema dipendente, pressione venosa giugulare elevata, epatomegalia, edema/congestione polmonare, tachicardia, cardiomegalia e dispnea
- La frazione di eiezione è inferiore al 35%.

2.14.2 Criteri di inclusione/esclusione

Questo SMQ non fa alcuna distinzione fra l'insufficienza ventricolare sinistra e destra.

- Inclusi:
 - Ambito di applicazione specifico:
 - Termini che descrivono l'insufficienza cardiaca esistente nelle sue varie forme con o senza la specificazione di ventricolare sinistra/destra
 - Un piccolo numero di termini relativo a sintomi, segni, referti di esami diagnostici e procedure che sono patognomici della condizione
 - Ambito di applicazione generale:
 - Segni, sintomi o reperti di esami diagnostici altamente suggestivi di evidenza corrente o passata per questa condizione
 - Cirrosi cardiaca
- Esclusi:
 - Termini di causalità di insufficienza cardiaca, quali la tachiaritmia ventricolare o l'infarto miocardio
 - Segni e sintomi che possono risultare dall'insufficienza cardiaca, ma che sono condivisi da molte altre eziologie che servirebbero soltanto ad aggiungere interferenze o confusione alla ricerca (es.: dispnea diversa dalla dispnea parossistica notturna e ortopnea)
 - Effetti generali di insufficienza cardiaca sul fegato e sul rene

2.14.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Insufficienza cardiaca (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.14.4 Elenco bibliografico per *Insufficienza cardiaca (SMQ)*

- Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting Adverse Drug Reactions. Definition of terms and criteria for their use. 1999: p 64-65

2.15 Cardiomiopatia (SMQ)
(Introduzione settembre 2008)

2.15.1 Definizione

- Cardiomiopatia: termine diagnostico generale che indica
 - Malattia primaria non infiammatoria del muscolo cardiaco
 - Eziologia spesso oscura o sconosciuta
 - Non causata da:
 - Ischemia
 - Ipertensione
 - Anomalia congenita
 - Malattia valvolare
 - Malattia pericardica
 - Spesso suddivisa nelle seguenti forme:
 - Dilatata
 - Ipertrofica
 - Restrittiva
- Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità:
 - Soltanto le patologie nelle quali il processo patologico coinvolge soltanto il miocardio
 - La causa è sconosciuta
 - Non è parte di una malattia che colpisce altri organi
 - Anche chiamata “*cardiomiopatia primaria*”

2.15.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - PT contenenti “cardiomiopatia” o “miocardite”
 - PT correlati a cardiomiopatia e collegati all'HLGT *Patologie del miocardio*
 - Termini per cardiomiopatia ipertensiva
 - Termini per condizioni infiammatorie che possono causare cardiomiopatia
 - PT per forme secondarie di cardiomiopatia
 - PT correlati a cardiomiopatia e collegati all'HGT *Indagini cardiovascolari (escl analisi enzimatiche)*
 - Termini rilevanti per procedure cardiache

- Termini per ipotensione posturale
- Termini per biopsia cardiaca
- Esclusi:
 - Termini per malattie coronariche
 - Termini per malattie valvolari
 - Termini per malattie pericardiche
 - Termini per malattie epicardiche
 - Termini per malattie endocardiche
 - Tutti i termini congeniti
 - Termini per referti di laboratorio e risultati di test che non sono specifici per l'insufficienza cardiaca

NOTA - La ricerca ristretta è molto specifica e la cardiomiopatia – vista dalla prospettiva di codificazione degli eventi indesiderati e delle segnalazioni – non ha segni o sintomi molto specifici. La dispnea potrebbe creare sostanziali interferenze nel recupero dei casi e quindi può essere escluso dalla ricerca.

Gli utenti possono anche tenere in considerazione i termini di ricerca generale da *Insufficienza cardiaca (SMQ)* come elenco più esauriente dei segni e dei sintomi di insufficienza cardiaca che possono avere un'ulteriore potenziale rilevanza nell'identificazione dei casi di cardiomiopatia.

2.15.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Cardiomiopatia (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.15.4 Elenco bibliografico per *Cardiomiopatia (SMQ)*

- Dorland's Illustrated Medical Dictionary, Saunders, Philadelphia, 2000
- Towbin JA, Lipshultz SE.: Genetics of neonatal cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 1999 May;14(3):250-62

2.16 Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)

[Introduzione settembre 2006; nome modificato in marzo 2015 dal precedente nome Patologie cerebrovascolari (SMQ)]

2.16.1 Definizione

- Riguarda emorragie e accidenti cerebrovascolari del sistema nervoso centrale
 - Diviso in due gruppi principali di malattie vascolari ischemiche ed emorragiche del sistema nervoso centrale
 - Un altro piccolo gruppo contiene termini che non coprono questi due gruppi principali

2.16.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per condizioni correlate a patologie cerebrovascolari indipendenti dalla causa e dall'acutezza e cronicità
 - Termini per cerebrovasculopatie congenite
 - Termini per cerebrovasculopatie correlate a infezioni
 - Termini che descrivono procedure cerebrovascolari
- Esclusi:
 - Termini per patologie cerebrovascolari chiaramente associati a incidenti e lesioni, es.: PT *Emorragia intracranica traumatica*

NOTA - Per le ricerche relative alla patologia vascolare retinica, gli abbonati hanno diverse opzioni disponibili incluse *Patologie della retina (SMQ)*, *Eventi embolici e trombotici (SMQ)* così come la creazione di una ricerca MedDRA modificata basata su un SMQ.

2.16.3 Struttura gerarchica

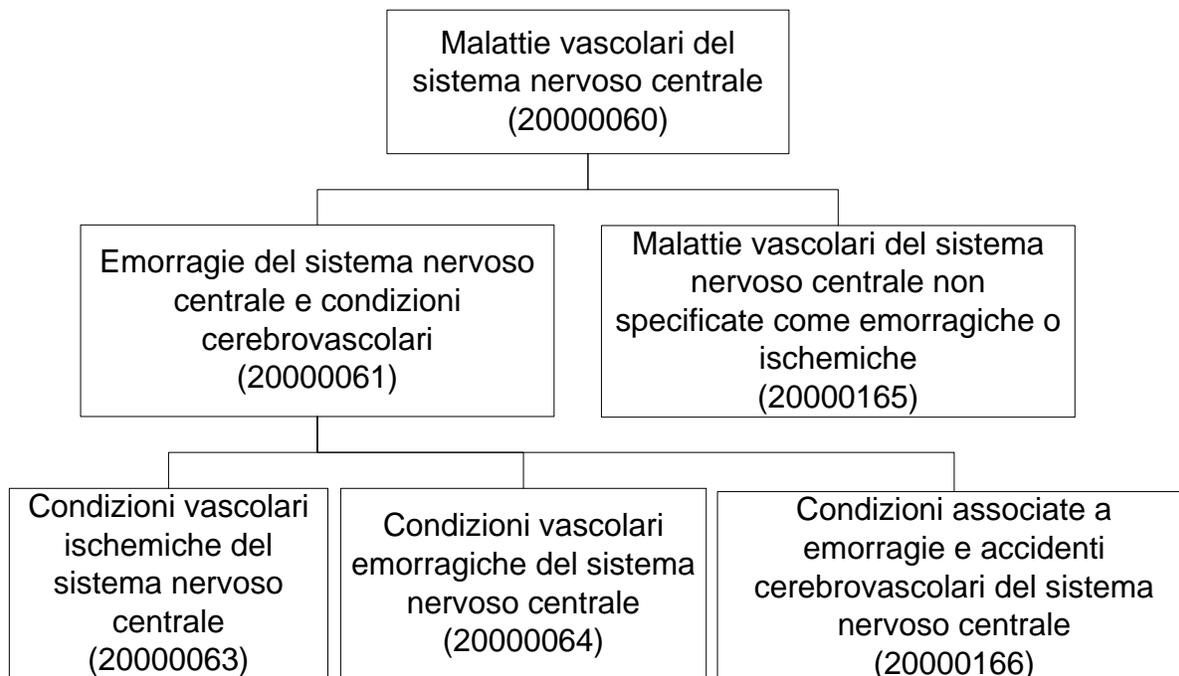


Figura 2-4. Struttura gerarchica di *Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)*

NOTA - In MedDRA versione 18.0 è stato modificato il nome di quattro SMQ in modo che i nuovi termini SMQ rappresentino più precisamente sia il cervello sia il cordone spinale del sistema nervoso centrale:

Precedente nome SMQ	Nuovo nome SMQ
<i>Patologie cerebrovascolari (SMQ)</i>	<i>Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)</i>
<i>Patologie cerebrovascolari non specificate come emorragiche o ischemiche (SMQ)</i>	<i>Malattie vascolari del sistema nervoso centrale non specificate come emorragiche o ischemiche (SMQ)</i>
<i>Condizioni cerebrovascolari ischemiche (SMQ)</i>	<i>Condizioni vascolari ischemiche del sistema nervoso centrale (SMQ)</i>
<i>Condizioni cerebrovascolari emorragiche (SMQ)</i>	<i>Condizioni vascolari emorragiche del sistema nervoso centrale (SMQ)</i>

Tabella 2-1. Modifiche dei nomi degli SMQ subordinati a *Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)* nella V. 18.0

L'SMQ di livello 2 *Emorragie del sistema nervoso centrale e condizioni cerebrovascolari (SMQ)* è suddiviso in termini “specifici” e termini “generali”. Il gruppo "specifico" è diviso in due SMQ di livello 3, *Condizioni vascolari ischemiche del sistema nervoso centrale (SMQ)* e *Condizioni vascolari emorragiche del sistema nervoso centrale (SMQ)*.

Nella versione 12.0, a seguito di una richiesta di un utente, *Patologie cerebrovascolari non specificate come emorragiche o ischemiche (SMQ)* è stato aggiunto al livello 2 per raggruppare i PT che erano stati collegati a *Patologie cerebrovascolari (SMQ)* ma non appartenevano all'SMQ subordinato di livello 2 *Emorragie del sistema nervoso centrale e condizioni cerebrovascolari (SMQ)*. A differenza di *Emorragie del sistema nervoso centrale e condizioni cerebrovascolari (SMQ)*, *Patologie cerebrovascolari non specificate come emorragiche o ischemiche (SMQ)* non è un argomento SMQ indipendente. Dovrebbe essere usato soltanto come parte dell'SMQ di ordine superiore - *Patologie cerebrovascolari (SMQ)*.

Per lo stesso motivo, *Condizioni associate a emorragie e accidenti cerebrovascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)* è stato aggiunto al livello 3 per raggruppare i termini generali che erano stati collegati a *Emorragie del sistema nervoso centrale e condizioni cerebrovascolari (SMQ)*. *Condizioni associate a emorragie e accidenti cerebrovascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)* non è un argomento SMQ indipendente. Deve essere usato soltanto come parte del relativo SMQ di ordine superiore.

2.16.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.16.5 Elenco bibliografico per Elenco bibliografico per *Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)*

- The Merck Manual (Seventeenth Edition), 1999

2.17 Malattia renale cronica (SMQ) (Introduzione marzo 2013)

2.17.1 Definizione

- La nefropatia cronica è un gruppo eterogeneo di disturbi che colpisce la struttura e la funzionalità del rene.
- Presentazione variabile riguardo la causa, la patologia, la severità e il tasso di progressione
- I sintomi includono: anoressia, nausea, vomito, stomatite, disgeusia, diuresi notturna, stanchezza, spossatezza, prurito, diminuzione dell'acutezza mentale, crampi e spasmi muscolari, ritenzione idrica, sottanutrizione, ulcerazione sanguinamento gastrointestinale, neuropatie periferiche e convulsioni
- La diagnosi si basa sui test di laboratorio della funzionalità renale e talvolta sulla biopsia renale
- La terapia è mirata alla condizione soggiacente, ma include la gestione dei liquidi e degli elettroliti, l'eritropoietina per l'anemia, la dialisi e il trapianto
- La nefropatia cronica può essere il risultato di cause diverse, fra cui:
 - Vasculopatia:
 - Stenosi dell'arteria renale
 - Vasculiti C-ANCA positive, P-ANCA positive e ANCA -negative
 - Ateroemboli
 - Nefrosclerosi ipertensiva
 - Trombosi della vena renale
 - Malattia glomerulare primaria:
 - Nefropatia membranosa
 - Nefropatia da immunoglobulina A (IgA)
 - Glomerulosclerosi focale e segmentaria
 - Glomerulopatia a lesioni minime
 - Glomerulonefrite membranoproliferativa
 - Glomerulonefrite rapidamente progressiva (a semilune)
 - Malattia glomerulare secondaria:
 - Diabete mellito
 - Lupus eritematoso sistemico
 - Artrite reumatoide
 - Malattia mista del tessuto connettivo

- Sclerodermia
- Sindrome di Goodpasture
- Granulomatosi di Wegener
- Crioglobulinemia mista
- Glomerulonefrite postinfettiva
- Endocardite
- Epatite B e C
- Sifilide
- Virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
- Infezione parassitaria
- Uso di eroina
- Oro
- Penicillamina
- Amiloidosi
- Malattia da deposizione di catene leggere
- Neoplasia
- Porpora trombotica trombocitopenica
- Sindrome emolitico-uremica
- Sindrome di Henoch-Schönlein
- Sindrome di Alport
- Nefropatia da reflusso
- Malattia tubulo-interstiziale
 - Farmaci (es.: sulfa, allopurinolo)
 - Infezione (virale, batterica, parassitaria)
 - Sindrome di Sjögren
 - Ipokaliemia cronica e iperkaliemia cronica
 - Sarcoidosi
 - Nefropatia da mieloma multiplo
 - Metalli pesanti
 - Nefrite da radiazioni
 - Reni policistici
 - Cistinosi
- Ostruzione delle vie urinarie

- Urolitiasi
- Ipertrafia prostatica benigna
- Tumori
- Fibrosi retroperitoneale
- Stenosi uretrale
- Vescica neurogena
- I marcatori del danno renale oltre alla proteinuria sono:
 - Anomalie dei sedimenti urinari
 - Anomalie negli esami di imaging
- Due esiti importanti della nefropatia cronica sono:
 - Perdita della funzionalità renale con successiva insufficienza
 - Sviluppo di malattie cardiovascolari
- L'ipertensione è allo stesso tempo una causa e una complicanza della nefropatia cronica ed è associata ad una perdita più rapida della funzionalità renale e allo sviluppo di malattie cardiovascolari
- Altre complicazioni includono:
 - Anemia
 - Malnutrizione
 - Malattia dell'osso e disturbi del metabolismo del calcio e del fosforo
 - Neuropatie
- Criteri per la diagnosi di nefropatia cronica stabiliti dal National Kidney Foundation:
 - Danno al rene per ≥ 3 mesi (alterazioni strutturali o funzionali) con o senza una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare manifestato da
 - anomalie patologiche oppure
 - segni di danno renale (alterazioni urinarie o ematiche o anomalie negli esami di imaging)
 - Velocità di filtrazione glomerulare < 60 ml/min/1,73m² per ≥ 3 mesi, con o senza danno renale
- I cinque stadi della nefropatia cronica sono definiti come segue:

SMQ INDIVIDUALI

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min/1,73m)
1	Danno renale con GFR normale o ↑	≥90
2	Danno renale con GFR normale o ↓	60-89
3	GFR moderatamente ↓	30-59
4	GFR gravemente ↓	15-29
5	Insufficienza renale	<15 (or dialisi)

Tabella 2-2. I cinque stadi della malattia renale cronica

2.17.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini relativi alla definizione, inclusi i segni e i sintomi e le conseguenze a lungo termine della nefropatia cronica
 - Termini che riguardano esami di laboratorio pertinenti inclusi quelli che includono la parola "anormale"
 - Termini per procedure terapeutiche associate alla nefropatia cronica
- Esclusi:
 - Termini che si riferiscono a cause o fattori di rischio per lo sviluppo della nefropatia cronica come il diabete mellito e l'ipertensione

Fanno eccezione le nefropatie e altri termini eziologici che si riferiscono direttamente alla malattia renale

 - Termini per sintomi aspecifici che creano considerevoli interferenze come nausea e stanchezza
 - Termini congeniti e neonatali
 - Complicazioni del trapianto renale e termini di rigetto, eccetto PT *Nefropatia cronica da allotrapianto*

2.17.3 Elenco bibliografico per *Malattia renale cronica (SMQ)*

- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. The Lancet published online August 15, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60178-5
- Merck Manuals Online Medical Library for Health Professionals, Chronic Kidney Disease, accessed 2011-09-26:
http://www.merckmanuals.com/professional/genitourinary_disorders/renal_failure/chronic_kidney_disease.html

SMQ INDIVIDUALI

- Verrelli, M. et al Chronic renal failure. eMedicine, accessed 2011-09-26:
<http://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>
- Harrison's On-line (Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e), Ch. 280, Chronic Kidney Disease, accessed 2011-09-26
<http://accessmedicine.com/content.aspx?aID=9130075&searchStr=kidney+failure%2c+chronic#9130075>
- K/DOQI *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*. Am J Kidney Dis 39:S1-S266, 2002 (suppl 1)

2.18 Patologie della congiuntiva (SMQ) (Introduzione settembre 2009)

2.18.1 Definizione

- Congiuntiva = membrana mucosa che ricopre
 - la superficie anteriore dell'occhio (congiuntiva bulbare)
 - la superficie posteriore della palpebra (congiuntiva palpebrale)
- Patologie che colpiscono la congiuntiva:
 - Congiuntivite acuta (virale, batterica, da inclusione, stagionale/allergica)
 - Congiuntivite cronica (tracoma, allergica perenne, cheratocongiuntivite vernale)
 - Trauma (emorragia subcongiuntivale, corpi estranei, lacerazioni)
 - Condizioni degenerative (placca senile di Cogan, pinguecola, pterigio, concrezioni, cisti da ritenzione)
 - Malattie mucocutanee caratterizzate dalla presenza di vesciche (penfigoide cicatriziale, sindrome di Stevens-Johnson)
 - Lesioni pigmentate
 - Tumori
- I sintomi variano a seconda del problema sottostante; alcune caratteristiche comuni sono:
 - Occhio arrossato
 - Epifora (lacrimazione eccessiva)
 - Irritazione, come la sensazione di presenza di corpi estranei a causa della presenza di follicoli o papille
 - Prurito – segno di congiuntivite allergica ma si manifesta anche nella bleferite o nella cheratocongiuntivite secca
 - Dolore – generalmente lieve. In assenza di trauma, un dolore consistente non è comune
 - Secrezione

2.18.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che indicano irritazione, infiammazione, degenerazione, deposito e altre condizioni non traumatiche e non infettive della congiuntiva
 - Termini che indicano esami diagnostici relativi alla congiuntiva

- Termini che indicano procedure sulla congiuntiva
- Termini che indicano tumori della congiuntiva
- PT *Cheratite allergica* perché LLT *Cheratocongiuntivite allergica* è collegato a questo PT e probabilmente recupera casi rilevanti
- Termini in cui l'origine dell'evento potrebbe essere infettiva o non infettiva (vedere i Criteri di esclusione riguardanti le eccezioni)
- Esclusi:
 - Termini per segni e sintomi delle patologie della congiuntiva che potrebbero essere condivisi con altri disturbi dell'occhio
 - Termini per cause conosciute o sindromi associate con patologie della congiuntiva
 - Termini che indicano chiaramente le infezioni della congiuntiva
 - Termini relativi a traumi della congiuntiva eccetto nel caso in cui il termine possa essere direttamente collegato all'applicazione di un prodotto oculare
 - Termini congeniti
 - Termini relativi alla sclera

2.18.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie della congiuntiva (SMQ) comprende soltanto termini di ricerca specifica. Quindi le ricerche generale e specifica producono esattamente gli stessi risultati. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.18.4 Elenco bibliografico per *Patologie della congiuntiva (SMQ)*

- Scott, O. Conjunctival problems. Patient UK, <http://www.patient.co.uk/showdoc/40025324/>, May 2008
- Conjunctival disorders. Merck Manual, 17th edition, pp 710 – 717, 1999
- Stedman's Medical Dictionary, 27th Edition

2.19 Convulsioni (SMQ)
(Introduzione marzo 2007)

2.19.1 Definizione

- Convulsione: evento parossistico dovuto a secrezioni ipersincrone, eccessive e anormali da un aggregato dei neuroni del sistema nervosa centrale (SNC)
 - Le manifestazioni vanno da grave attività convulsiva a fenomeni esperienziali non facilmente identificabili per un osservatore.
- Epilessia: convulsioni ricorrenti dovute ad un processo cronico soggiacente, non una singola entità patologica
- Le convulsioni sono la componente motoria della crisi cerebrale.
 - Sono caratterizzate da contrazioni dei muscoli scheletrici, che si manifestano improvvisamente e involontariamente
 - Queste contrazioni possono essere toniche o cloniche e possono essere focali o generalizzate
- Classificazione internazionale delle crisi epilettiche (1981):
 - Crisi parziali
 - Crisi parziali semplici (con segni motori, sensoriali, autonomici o psichici)
 - Crisi parziali complesse
 - Crisi parziali con generalizzazione secondaria
 - Crisi generalizzate primarie
 - Assenza (piccolo male)
 - Tónico-cloniche (grande male)
 - Toniche
 - Atoniche
 - Miocloniche
 - Crisi non classificate
 - Crisi neonatali
 - Spasmi infantili

2.19.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - I PT contenenti le parole “convulsioni”, “epilessia” o “ictus”;
indipendentemente dal fatto se la forma di convulsione coinvolge movimento muscolare (es.: PT *Epilessia da piccolo male*)
 - Termini che indicano complicazioni dopo le convulsioni

- Termini rilevanti di supporto dal SOC *Esami diagnostici* che contengono la parola “anormale” nella ricerca generale
- Termini che rappresentano vari segni e sintomi di eventi convulsivi come il morso della lingua
- Disturbi congeniti e genetici se le convulsioni sono una componente primaria della malattia o della sindrome
- Termini correlati al trattamento e/o alla profilassi
- Diagnosi difficili da distinguere dalle convulsioni
- Esclusi:
 - Termini appartenenti al SOC *Esami diagnostici* con l'aggettivo qualificativo “normale” e quelli senza aggettivo qualificativo
 - I PT che descrivono “incontinenza” erano non-specifici e recuperavano casi irrilevanti
 - I PT *Perdita di coscienza* and PT *Riduzione del livello di coscienza* hanno contribuito a notevoli interferenze
 - I PT che descrivevano soltanto movimento senza menzionare le convulsioni

2.19.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Convulsioni (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.19.4 Elenco bibliografico per *Convulsioni (SMQ)*

- Harrison's online, http://accessmedicine.com/public/about_am.aspx Chapter 348, accessed on 29 May 2005
- Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I et al. Reporting adverse drug reactions, definition of 1. Terms and criteria for their use. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999. Pages 24-25
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489-501, 1981

2.20 Patologie della cornea (SMQ)

(Introduzione marzo 2009)

2.20.1 Definizione

- Le patologie della cornea comprendono:
 - Errori refrattivi dovuti a curvatura irregolare (miopia, ipermetropia e astigmatismo)
 - Condizioni esterne all'occhio che colpiscono lo cornea (allergie, congiuntiviti, sindrome di Sjogren)
 - Patologie della cornea:
 - Infezioni della cornea
 - Distrofie della cornea
 - Pterigio
 - Condizioni associate a farmaci come la sindrome Stevens-Johnson
- SMQ definito per includere le patologie della cornea associate a segni e sintomi specifici e non specifici che coinvolgono uno o più strati della cornea
 - Epitelio
 - Membrana di Bowman
 - Stroma
 - Membrana di Descemet
 - Endotelio

2.20.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Tutti i termini che coinvolgono la cornea
- Esclusi:
 - Patologie congenite della cornea
 - Infezioni che coinvolgono la cornea
 - Lesioni fisiche che coinvolgono la cornea

NOTA - Termini aspecifici quali PT *Cecità*, PT *Compromissione della visione* e PT *Acuità visiva ridotta* sono stati tolti dopo il collaudo perché contribuivano a recuperare molte interferenze.

2.20.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie della cornea (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.20.4 Elenco bibliografico per *Patologie della cornea (SMQ)*

- Anon. Facts about the Cornea and Corneal Disease. National Institutes of Health, National Eye Institute. December 2007
(<http://www.nei.nih.gov/health/cornealdisease/index.asp#0>)
- Hollander DA; Aldave AJ Drug-induced corneal complications. *Curr Opin Ophthalmol* 2004 Dec;15(6):541-8
- Dart J. Corneal toxicity: the epithelium and stroma in iatrogenic and factitious disease. *Eye* 2003 Nov; 17 (8):886-92

2.21 COVID-19 (SMQ)

- (Introduzione settembre 2020)

2.21.1 Definizione

- La malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) è una malattia infettiva causata dal Coronavirus 2 che provoca una sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2)
- È stata dichiarata una pandemia dalla OMS nel marzo 2020
- Si diffonde da persona a persona durante un contatto ravvicinato, principalmente attraverso le goccioline che si trovano nel respiro
- Le strategie preventive contro la trasmissione includono: lavarsi le mani, indossare una mascherina, distanziamento sociale, quarantena, isolamento del paziente e altre misure di controllo dell'infezione
- L'intervallo di tempo fra l'esposizione e la manifestazione dei sintomi varia da 2 a 14 giorni
- La maggioranza dei casi è asintomatica o presenta sintomi leggeri, ma altri sviluppano infezioni gravi o fatali
- I sintomi più comuni includono
 - Febbre
 - Tosse
 - Dispnea
 - Brividi
 - Mialgia
 - Nuova perdita di gusto e olfatto
- Le manifestazioni cliniche gravi includono
 - Polmonite
 - ARDS
 - Disfunzioni sistemiche e multi-organo che comprendono traumatismi cardiaci e renali, eventi tromboembolici e complicanze infiammatorie
- La gestione della malattia si concentra principalmente sul trattamento dei sintomi e su cure di supporto
- Alla metà del 2020 è sotto investigazione una varietà di trattamenti sperimentali e vaccini

Questo SMQ è stato concepito come specifico per la COVID-19 e può essere applicato a diversi scenari. Può essere usato per identificare e registrare casi di infezioni SARS-

CoV-2/COVID-19 e anche per raccogliere informazioni su altri aspetti della pandemia come i test e le esposizioni.

Nel contesto degli studi clinici invece questo SMQ potrebbe facilitare la raccolta di informazioni correlate alla COVID-19 come eventi avversi, criteri di inclusione, indicazioni per l'uso e ragioni di interruzione di studi. Inoltre le applicazioni alla farmacovigilanza includono la registrazione di casi di uso off label di prodotti medicali per il trattamento o la prevenzione della COVID-19. Questo SMQ può anche essere applicato in database per raccogliere e analizzare dati a livello di popolazioni sulla frequenza dei casi, le esposizioni, il monitoraggio dei test e l'identificazione delle popolazioni a rischio.

COVID-19 (SMQ) è stato sviluppato dall'MSSO MedDRA insieme a un gruppo internazionale di esperti in tempi accelerati, in base al giudizio medico. La lista dei termini non è stata testata nei database dati i limiti di tempo e la necessità di rendere l'SMQ disponibile agli utenti al più presto possibile durante la pandemia.

2.21.2 Criteri di inclusione/esclusione

- **Inclusi:**
 - Termini che si riferiscono alla COVID-19.
 - Termini rilevanti di test di laboratorio per SARS-CoV-2.
 - Termini con nomi di test senza aggettivi sono inclusi in quanto eseguire un test per il virus potrebbe indicare un sospetto clinico di infezione in un individuo o rappresentare parte di un programma di test e tracciamento dei contatti. Questi sono inclusi come termini di ambito generale.
 - I termini sui risultati dei test negativi per SARS-CoV-2 o Coronavirus sono inclusi come termini di ambito generale. Questi termini possono essere utili nel contesto di criteri di inclusione/esclusione di studi clinici e per il monitoraggio della frequenza dei casi negativi in un programma di test.
 - Termini relativi a "Coronavirus" non specifici e altri termini generali che potrebbero essere stati usati per la codificazione prima della disponibilità di termini specifici per COVID-19.
 - Termini per esposizione a SARS-CoV-2

- **Esclusi:**
 - Segni, sintomi e complicazioni della COVID-19 sono esclusi perché non è pratico rappresentare un insieme di condizioni ampio e in continua evoluzione nella strategia di ricerca. Anche quelli altamente associati con la COVID-19 come i disturbi del gusto e dell'olfatto, l'insufficienza respiratoria, l'ipercoagulazione, lo shock settico, ecc. potrebbero creare interferenze in alcuni gruppi di dati.
 - Termini che si riferiscono a esami di laboratorio o altri referti che non sono specifici alla SARS-CoV-2, quali referti radiologici dei polmoni, test per i marker infiammatori e di coagulazione, ecc.

- Modalità di trattamento di supporto generali sono escluse perché non sono specifiche alla COVID-19; queste includono liquidi, supporto di ossigeno, ventilazione meccanica, ecc.
- Fattori di rischio o condizioni associate all'aumento del rischio dell'infezione o alla gravità dell'infezione, es. immunosoppressione, diabete

2.21.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

COVID-19 (SMQ) include caratteristiche di termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

Occorre prendere in considerazione l'applicazione di *COVID-19 (SMQ)* non solo in campi di dati di eventi avversi, ma anche in altri campi di dati rilevanti, come quelli per anamnesi, indicazioni, test di laboratorio, ecc.

Quando si scaricano dati occorre anche prendere in considerazione l'applicazione di una data limite, per esempio, i casi di possibile interesse sono quelli datati dopo la fine del 2019 quando sono stati segnalati i primi casi di nuovo Coronavirus.

Poiché questo SMQ è stato concepito come specifico al COVID-19, per eseguire una ricerca più esauriente delle varie manifestazioni cliniche dell'infezione occorre combinare *COVID-19 (SMQ)* con altri SMQ in base alla particolare strategia di ricerca. Alcuni esempi includono: *Insufficienza renale acuta (SMQ)*, *Insufficienza cardiaca (SMQ)*, *Eventi embolici e trombotici (SMQ)*, *Condizioni vascolari ischemiche del sistema nervoso centrale (SMQ)*, *Cardiopatía ischemica (SMQ)*, *Insufficienza respiratoria (SMQ)*, *Disturbi del gusto e dell'olfatto (SMQ)*, *Condizioni di shock tossico/settico (SMQ)*.

2.21.4 Elenco bibliografico per *COVID-19 (SMQ)*

- Zhu N., Zhang D., Wang W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Zaim, S., Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., & Harky, A. (2020). COVID-19 and Multi-Organ Response. *Current Problems in Cardiology*, 100618. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>

2.22 Disidratazione (SMQ) (Introduzione marzo 2018)

2.22.1 Definizione

- La disidratazione è una carenza di acqua nel corpo.
 - La disidratazione avviene quando l'assunzione di acqua è carente, o meglio, quando quantità eccessive di acqua e sodio vengono perse dai reni, dal tratto gastrointestinale o dalla pelle. La deplezione può interessare il volume extracellulare, intracellulare o entrambi. La disidratazione potrebbe essere la conseguenza di un'anomalia nell'assunzione di acqua (disfunzione ipotalamica) o eccessiva produzione di urina (diabete insipido). L'ipernatriemia ($\text{Na} > 145 \text{ mmol/l}$) è solitamente presente. In presenza di deplezione di acqua e sodio, sono comuni la tachicardia, l'ipertensione e la perdita di peso.

- I reperti clinici possono variare a seconda della gravità della disidratazione.
 - La disidratazione lieve è caratterizzata da un livello di coscienza in stato di allerta, tempo di riempimento dei capillari di 2 secondi o meno, aspetto normale di membrane mucose e lacrime, normale frequenza respiratoria, valori normali di pressione arteriosa e polso, normale turgore della pelle e normale aspetto degli occhi e delle fontanelle. La frequenza cardiaca è leggermente aumentata e la produzione di urina è diminuita.

 - Nella disidratazione moderata il paziente è letargico, il tempo di riempimento dei capillari è fra 2 e 4 secondi, le mucose sono secche, le lacrime diminuiscono, la frequenza respiratoria e cardiaca sono aumentate, la pressione arteriosa è normale (sebbene in presenza di ortostasi), il polso è debole, il turgore della pelle è lento a riprendersi, le fontanelle aperte sono depresse, gli occhi sono infossati ed è presente oliguria.

 - Un paziente con disidratazione grave presenta ottundimento, tempo di riempimento dei capillari superiore a 4 secondi, estremità fredde al tatto, mucose secche o screpolate, lacrime assenti, frequenza respiratoria aumentata e presenza di iperpnea; la frequenza cardiaca è molto aumentata, la pressione arteriosa è diminuita, il polso è debole o impalpabile, il turgore della pelle è persistentemente assente, le fontanelle aperte sono completamente depresse, gli occhi sono molto infossati ed è presente oliguria/anuria.

2.22.2 Criteri di inclusione/esclusione

- **Inclusi:**
 - Termini per segni e sintomi di disidratazione da lieve a moderata inclusa sete, bocca secca, diuresi diminuita e sudorazione diminuita
 - Termini per esami di laboratorio che sono marcatori più specifici per la disidratazione
 - Tutti i PT inclusi nel HLT *Volume liquido totale diminuito* eccetto PT *Shock emorragico*
- **Esclusi:**
 - Termini non specifici relativi allo squilibrio dei liquidi e allo squilibrio elettrolitico che possono creare troppe interferenze relative al segnale.
 - Analisi di laboratorio per gli elettroliti (eccetto l'aumento di sodio), parametri ematologici.
 - PT *Shock emorragico* è escluso

2.22.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Disidratazione (SMQ) comprende termini di ricerca ampia e ristretta. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.22.4 Elenco bibliografico per *Disidratazione (SMQ)*

- Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for Their Use; 1999. ISBN 92 9036 071 2
- MedScape: Drugs and Disease: Dehydration, updated 2016-11-27, accessed 2017-08-29
<http://emedicine.medscape.com/article/906999-overview?src=refgatesrc1>

2.23 Demenza (SMQ)
(Introduzione marzo 2007)

2.23.1 Definizione

- La demenza viene definita come il deterioramento o la perdita delle funzioni cognitive che compromette le attività di vita quotidiana.
- Numerose sono le cause note:
 - Tossico-metaboliche (es.: deficienza di vitamina B12)
 - Strutturali (es.: malattia di Alzheimer)
 - Infettive (es.: HIV correlate)
- Farmaco-associate (generalmente reversibili) includono gli anticolinergici, i sedativi e i barbiturici
- Altre forme di demenza:
 - Malattia di Alzheimer (caratterizzata da placche amiloidi e ammassi neurofibrillari nel sistema nervoso centrale)
 - Demenza vascolare (dal 10% al 20% dei casi), può coesistere con la malattia di Alzheimer
 - Alcuni farmaci (es.: sonniferi, anticolinergici, bloccanti H2) sono noti per esacerbare la demenza di altre eziologie.
- Definizioni ulteriori da diversa bibliografia:
 - Perdita progressiva della funzione cognitiva e intellettiva; disorientamento, compromissione della memoria, delle capacità di giudizio e intellettive e attaccamento labile e superficiale
 - Deterioramento delle abilità cognitive con conseguente compromissione della capacità di eseguire attività di vita quotidiana precedentemente realizzate senza problemi. Possono anche essere affette le capacità di giudizio, di comprensione, di orientamento, di apprendimento, di calcolo, di risoluzione dei problemi, l'umore e il comportamento. Deficit della *funzione esecutiva* – attività mentale coinvolta nella pianificazione, nell'iniziazione e nel controllo del comportamento
 - Compromissione cognitiva (memoria, orientamento, linguaggio), perdita dell'autonomia funzionale, segni/sintomi neuropsichiatrici (agitazione, apatia, delusione, aggressività)
- Criteri modificati del DSM IV per la **demenza**:
 - Compromissione della memoria
 - Uno o più dei seguenti disturbi cognitivi:
 - Afasia
 - Aprassia

- Agnosia
- Disturbo della funzione esecutiva
- Compromissione della funzionalità sociale e occupazionale
- Criteri modificati del DSM IV per la **malattia di Alzheimer**:
 - Esclusione di altre cause
 - Perdita di neuroni nelle strutture subcorticali della corteccia cerebrale
 - Perdita della memoria, inabilità di apprendere nuove informazioni, problemi di linguaggio (specialmente trovare le parole), cambiamento di umore, cambiamenti della personalità problemi di esecuzione delle normali attività di vita quotidiana, riduzione del pensiero astratto, diminuzione della capacità di giudizio, irritabilità, ostilità, agitazione, afasia, difficoltà visivo-spaziali, comportamento strano, labilità emotiva, disorganizzazione comportamentale, confusione, “spegnimento”.

2.23.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono alla definizione generale di demenza (come viene descritta sopra)
 - I termini della malattia di Alzheimer (a causa della possibilità che colui che riporta il caso presume che la demenza sia Alzheimer e la riporta come tale)
 - Demenza vascolare
 - Sebbene i risultati del collaudo per i termini di amnesia e allucinazione non si siano rivelati utili, il gruppo di lavoro del CIOMS ha deciso di mantenere questi termini nell'SMQ. È stato aggiunto specificamente il PT *Disturbo amnesico*
 - PT *Delirio* e PT *Disturbo delirante, tipo non specificato* sono inclusi in questo SMQ. Per altri tipi più specifici di disturbi deliranti, fare riferimento all'SMQ *Psicosi e disturbi psicotici (SMQ)*.
- Esclusi:
 - Altre malattie specifiche che si manifestano con la demenza (es.: l'idrocefalo a pressione normale)
 - Pseudodemenza

NOTA – Nella v15.0, è stato aggiunto il nuovo PT *Disturbo psicotico indotto da sostanze*, e diversi LLT che erano precedentemente subordinati al PT *Disturbo psicotico* (come, LLT *Altre psicosi indotte da farmaci*, LLT *Psicosi da farmaco o sostanza non specificata*, LLT *Psicosi da steroidi*) sono stati spostati a questo nuovo PT. Di conseguenza, questi LLT non sono più inclusi in *Demenza (SMQ)*, sebbene il PT *Disturbo psicotico* sia un termine di ampia applicazione in questo SMQ. È stato

considerato che i concetti rappresentati dal PT *Disturbo psicotico indotto da sostanze* non hanno una forte rilevanza per l'identificazione delle segnalazioni di demenza. Il PT *Disturbo psicotico indotto da sostanze* può essere incluso facoltativamente in una ricerca da parte dell'utente se lo si ritiene rilevante al prodotto o alla popolazione di pazienti in studio.

2.23.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Demenza (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.23.4 Elenco bibliografico per *Demenza (SMQ)*

- Stedman's Medical Dictionary, 27th Edition, 2000.
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition, 1998, pp 142 - 149
- The Merck Manual 17th edition, 1999, pp 1393 – 1400
- Fago, JP. Demenza Causes, Evaluation, and Management. Hospital Practice. www.hosppract.com/

2.24 Demielinazione (SMQ)
(Introduzione settembre 2008)**2.24.1 Definizione**

- Gruppo di malattie del sistema nervoso con danno e distruzione della guaina mielinica che circonda le fibre nervose
- Anche gli assoni potrebbero essere danneggiati
- Il meccanismo di danno della guaina mielinica potrebbe essere differente nelle diverse malattie
- Compromette la conduzione dei segnali nei nervi implicati
- Causa compromissione della sensazione, del movimento, della cognizione o di altre funzioni
- La malattia demielinizzante più comune è la sclerosi multipla
- Altri esempi includono la mielinolisi pontina centrale, la leucoencefalopatia multifocale progressiva e la degenerazione combinata subacuta del midollo spinale
- Demielinizzazione: perdita della guaina mielinica con conservazione degli assoni o dei tratti di fibre
 - La Demielinizzazione centrale avviene nel sistema nervoso centrale (es.: sclerosi multipla)
 - La Demielinizzazione periferica colpisce il sistema nervoso periferico (es.: sindrome di Guillain-Barré)
 - Altre cause sono:
 - Genetiche
 - Reazione autoimmune
 - Disturbi immunologici
 - Disturbi metabolici e della nutrizione
 - Tossine (incluse alcune usate in terapie quali agenti antimetabolici e radioterapia)
 - Sconosciute

2.24.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per malattie demielinizzanti periferiche e centrali
 - Termini che contengono la radice “demi-”

SMQ INDIVIDUALI

- Termini per patologie del nervo cranico specifiche alle patologie demielinizzanti
- Termini per encefalomielite e leucoencefalopatia correlate a Demielinizzazione
- Termini per segni e sintomi molto specifici che **non** sono inclusi in *Neuropatia periferica (SMQ)* o *Sindrome di Guillain-Barré (SMQ)* sono inclusi nei termini generali (vedi NOTA sotto)
- PT *Nevralgia del trigemino* è incluso nei termini generali in quanto ha una possibile associazione con la sclerosi multipla o altre condizioni demielinizzanti
- Termini che rappresentano una scala di disabilità che è notevolmente specifica per SM
- Esclusi:
 - Termini congeniti
 - Termini per malattie demielinizzanti
 - Termini per le cause della Demielinizzazione come l'alcolismo e la carenza di vitamina B12
 - Termini per segni e sintomi che sono già inclusi in *Neuropatia periferica (SMQ)* o *Sindrome di Guillain-Barré (SMQ)*
 - Termini per segni e sintomi che sono non specifici o rappresentano Demielinizzazione avanzata inclusi capogiri, stanchezza, incontinenza anale e spasticità muscolare
 - In generale, i termini relativi ad esami diagnostici sono esclusi con l'eccezione di concetti prognostici e diagnostici molto specifici
 - Termini per neuropatie non specifiche e disturbi del nervo cranico
 - Termini HIV

NOTA - Se si cerca un segnale *de novo* di Demielinizzazione, si consiglia di usare i termini specifici e generali in questo SMQ e anche in *Neuropatia periferica (SMQ)* e *Sindrome di Guillain-Barré (SMQ)*. I termini generali di segni e sintomi delle malattie demielinizzanti sono stati esclusi perché si trovano in *Neuropatia periferica (SMQ)* e *Sindrome di Guillain-Barré (SMQ)*. Alcuni termini generali sono anche stati esclusi in quanto troppo non specifici, correlati a Demielinizzazione avanzata o perché non hanno dato risultati soddisfacenti nel collaudo dell'SMQ. Questi termini esclusi (vedere le tabelle 1 e 2 nel documento originale del gruppo di lavoro del CIOMS) possono essere inclusi nella ricerca a discrezione dell'utente.

2.24.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Demyelinazione (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.24.4 Elenco bibliografico per *Demyelinazione (SMQ)*

- <http://www.uvm.edu/~jkessler/NP/neumyshe.htm#anchor4438902>
- Gale Encyclopedia of Neurological Disorders. 2005. The Gale Group, Inc.
- Stedman's Medical Dictionary 26th ed.
- Demyelinating Diseases. Walter R. Timperley, M.D. Lecture. 2000.
<http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-k/cli-path/a-super/super-demyeli.html>

2.25 Depressione e suicidio/autolesionismo (SMQ)

(Introduzione marzo 2006)

2.25.1 Definizione

- La depressione è una condizione mentale patologica dominata da un'alterazione dell'umore
 - Spesso include una varietà di sintomi associati, in particolare l'ansietà, l'agitazione, sensazione di inadeguatezza, idee suicide, alterazione di appetito e funzionalità sessuale, ritardo psicomotorio, disturbi del sonno e segni e sintomi somatici vari.
- L'eziologia è complessa e si pensa che dipenda da modificazioni dei neurotrasmettitori cerebrali ed in particolare della norepinefrina, della serotonina e della dopamina.
- Può manifestarsi dopo un grave stress psicosociale
- È spesso associata a condizioni mediche croniche (come il diabete, l'infarto miocardico, carcinomi e ictus)
- Associata ad una serie di farmaci (come i farmaci antidepressivi, i contraccettivi orali e i corticosteroidi)
- I pazienti spesso sviluppano anche altre condizioni psichiatriche, disturbi del panico e dell'ansietà più rilevanti e abuso di alcool e di sostanze
- Pensieri di morte, idee di suicidio e tentativi di suicidio sono delle frequenti complicazioni della depressione
- I criteri diagnostici descritti nel trattato *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*© dei disturbi correlati alla depressione includono la presenza di umore depresso o notevole diminuzione di interesse o piacere in tutte o quasi tutte le attività per la maggior parte della giornata, per quasi tutti i giorni.

2.25.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini PT rilevanti selezionati comparando i criteri diagnostici *DSM-IV* per Episodio depressivo grave, Disturbo depressivo grave, Disturbo depressivo lieve, Disturbi distimici e Disturbi dell'umore indotti da sostanze.
 - PT correlati alla depressione o sintomi di depressione correlati all'umore depresso o alterato, sentimenti di colpa o disperazione, rallentamento psicomotorio o agitazione, disturbi del sonno specifici legati alla depressione, abuso di sostanze, suicidio e terapie psichiatriche che suggeriscono la depressione.

- PT *Sovradosaggio intenzionale* e PT *Avvelenamento intenzionale* sono inclusi nella ricerca specifica dell'SMQ *Suicidio/autolesionismo (SMQ)* poiché gli LLT associati suggeriscono suicidio o autolesionismo.
- I PT correlati all'insonnia, PT *Insonnia terminale*, PT *Insonnia iniziale* e PT *Insonnia intermedia* sono in qualche modo più specifici al tipo di insonnia spesso riportata nei pazienti depressi e sono stati inclusi nell'SMQ.
- I concetti di abuso e dipendenza sono inclusi come termini di applicazione generale per l'SMQ subordinato di livello 2 *Depressione (escl suicidio e autolesionismo) (SMQ)*.
- Esclusi:
 - PT relativi all'ansia non associati alla depressione, all'agitazione, all'irrequietezza, alla stanchezza e alla perdita di peso.
 - Il PT *Insonnia* perché crea soltanto interferenza sulla base del collaudo di Fase I.

2.25.3 Struttura gerarchica

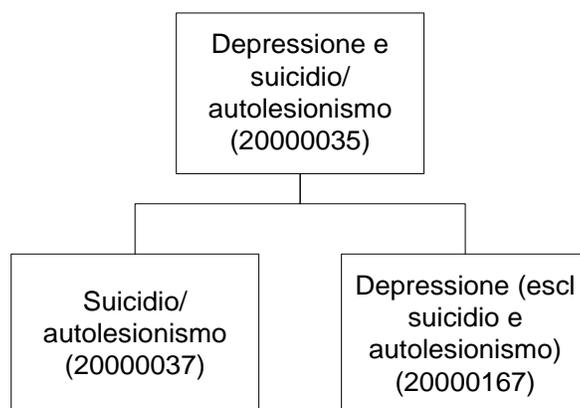


Figura 2-5. Struttura gerarchica di *Depressione e suicidio/autolesionismo (SMQ)*

Depressione e suicidio/autolesionismo (SMQ) è un SMQ gerarchico a due livelli. L'SMQ principale ha due SMQ subordinati:

- *Depressione (escl suicidio e autolesionismo) (SMQ)* include termini specifici alla depressione. Include inoltre termini per ricerca generale e specifica. Questo SMQ subordinato non è però indipendente e deve essere sempre usato come parte dell'SMQ dal quale dipende, *Depressione e suicidio/autolesionismo (SMQ)*.
- *Suicidio/autolesionismo (SMQ)* include termini specifici al suicidio e all'autolesionismo. Include soltanto termini di ricerca specifica. Questo SMQ è un SMQ indipendente.

2.25.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

In questo SMQ gerarchico, l'SMQ di ordine superiore *Depressione e suicidio/autolesionismo (SMQ)* include termini di ricerca generale e specifica. Tuttavia, uno dei suoi due SMQ subordinati *Suicidio/autolesionismo (SMQ)* include soltanto termini di ricerca specifica. Quindi, le ricerche generale e specifica di questo SMQ subordinato producono esattamente gli stessi risultati. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.25.5 Elenco bibliografico per *Depressione e suicidio/autolesionismo (SMQ)*

- Definitions and basic requirements for the use of terms for reporting adverse drug reactions (IV). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1993; 2:149-153
- Depression. Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for Their Use. Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I et al (Eds). Council for International Organizations of Medical Sciences: Geneva, 1999, pg. 43
- Kando JC, Wells BG, and Hayes PE. Depressive disorders. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (5th Ed)*. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al (Eds). McGraw-Hill: New York, 2002, pg. 1243-1264
- Major depressive episode. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed)*. American Psychiatric Association: Washington DC, 1994, pg. 320-327
- Major depressive disorder. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed)*. American Psychiatric Association: Washington DC, 1994, pg. 370-375
- Substance-induced mood disorder. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed)*. American Psychiatric Association: Washington DC, 1994, pg. 370-375
- Dysthymic disorder. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed)*. American Psychiatric Association: Washington DC, 1994, pg. 345-350
- Minor depressive disorder. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed)*. American Psychiatric Association: Washington DC, 1994, pg. 719-721

2.26 Abuso, dipendenza e astinenza da farmaco (SMQ) (Introduzione settembre 2007)

2.27.0 Definizione

- Abuso di farmaci:
 - Uso abituale di farmaci:
 - Non necessari per fini terapeutici (es.: per alterare l'umore)
 - Per influenzare una funzione del corpo che non necessita il farmaco (es.: lassativo)
 - Uso non medico di farmaci
 - La prevalenza di cocaina e l'abuso di altri psicostimolanti sembrano essere in aumento in alcune aree metropolitane
 - L'inizio e la persistenza dell'uso di farmaci sono determinati da una complessa interazione di:
 - Proprietà farmacologiche e disponibilità relativa del farmaco, personalità ed aspettative dell'utente, contesto ambientale nel quale è usato il farmaco
 - L'abuso di polifarmaci è generalmente in aumento
 - Può essere un'intossicazione acuta o cronica
 - I sintomi variano secondo le proprietà farmacologiche, la dose e l'uso regolare del farmaco
- Astinenza:
 - Interruzione improvvisa di uso in una persona abituata
 - Una sindrome da sostanza specifica segue l'interruzione o la riduzione nell'assunzione di una sostanza psicoattiva precedentemente usata regolarmente
 - I sintomi dell'astinenza variano a seconda della sostanza psicoattiva usata:
 - Generalmente “opposti” agli effetti acuti del farmaco
 - Includono sintomi non specifici come es.: nausea, diarrea o stipsi, sudorazione profusa, aumento della frequenza respiratoria, tachicardia
 - I sintomi comuni includono ansia, irrequietezza, irritabilità, insonnia, compromissione dell'attenzione

2.26.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Abuso/dipendenza da farmaci:

SMQ INDIVIDUALI

- Tutti i termini rilevanti che si riferiscono ad “abuso” di farmaco, “uso errato intenzionale”, “sostanza d'abuso illegale” o “dipendenza” inclusi come termini specifici
- Termini osservati con l'abuso ma che si manifestano anche senza l'abuso (es.: “tolleranza aumentata” o “sovradosaggio” o “livello di farmaco aumentato” o “tossicità di farmaco”) inclusi come termini generali
- Termini indicanti eventi neonatali
- Astinenza
 - Tutti i termini che contengono “astinenza da farmaco” inclusi come termini specifici
 - Termini che contengono soltanto “astinenza” o “rimbalzo” inclusi come termini generali
 - Termini che indicano eventi neonatali
- Esclusi:
 - Abuso/dipendenza da farmaci:
 - Termini per sintomi di abuso di farmaci o intossicazione da farmaci
 - Termini per valori di laboratorio che indicano un livello aumentato di farmaci specifici
 - Termini relativi all'abuso di alcool e di nicotina
 - I termini che indicano errore di farmaco/errata somministrazione di farmaco sono generalmente esclusi, eccetto che per termini correlati all'uso inappropriato di farmaco, come sede errata, via errata, in quanto possono significare abuso di farmaco
 - Astinenza:
 - Termini per sintomi di astinenza da farmaco (troppo aspecifici e creano troppe interferenze)
 - Termini relativi all'astinenza da alcool e da nicotina
 - Termini per “astinenza” che non rientrano nella definizione di questo SMQ, cioè i farmaci che non sono psicoattivi e che non sono usati abitualmente.

2.26.3 Struttura gerarchica

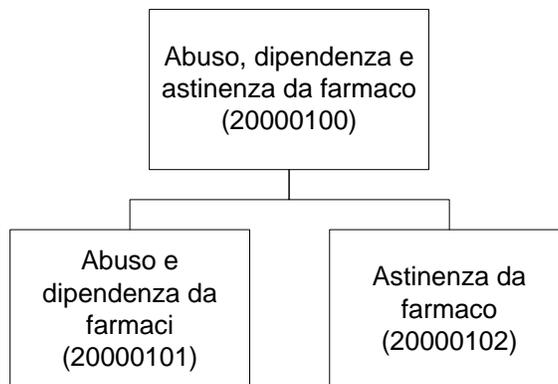


Figura 2-6. Struttura gerarchica di *Abuso, dipendenza e astinenza da farmaco (SMQ)*

NOTA - (Aggiunto nella versione 17.1) Questo SMQ non contiene segni e sintomi spesso associati all'abuso e dipendenza da farmaci, inclusi i segni e i sintomi neurologici quali capogiri, disturbi di coscienza, sintomi di ansietà e disturbi della percezione come allucinazioni, ecc., che si trovano per la maggior parte nel SOC *Patologie del sistema nervoso* e nel SOC *Disturbi psichiatrici*. Questi tipi di termini non sono stati aggiunti a questo SMQ perché hanno il potenziale di introdurre interferenze, e perché, in base al farmaco in questione, le manifestazioni di abuso e dipendenza da farmaco possono variare significativamente. Tuttavia dovrebbero essere presi in considerazione se ritenuti appropriati per una determinata ricerca.

2.26.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Abuso, dipendenza e astinenza da farmaco (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.26.5 Elenco bibliografico per *Abuso, dipendenza e astinenza da farmaco (SMQ)*

- Stedman's Medical dictionary 5th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005
- Harrison's Principles of internal Medicine, 16th Edition, McGraw Hill, 2005
- Huang B, Dawson DA, Stinson FS, Hasin DS, Ruan WJ, Saha TD, Smith SM, Goldstein RB, Grant BF. Prevalence, correlates, and comorbidity of nonmedical prescription drug use and drug use disorders in the United States: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2006 Jul;67(7):1062-73

SMQ INDIVIDUALI

- Isaacson JH, Hopper JA, Alford DP, Parran T. Prescription drug use and abuse. Risk factors, red flags, and prevention strategies. Postgrad Med 2005 Jul;118(1):19-26
- Haydon E, Rehm J, Fischer B, Monga N, Adlaf E. Prescription drug abuse in Canada and the diversion of prescription drugs into the illicit drug market. Can J Public Health 2005 Nov-Dec;96(6):459-61
- Woody GE, Senay EC, Geller A, Adams EH, Inciardi JA, Schnoll S AU - Munoz A TI - An independent assessment of MEDWatch reporting for abuse/dependence and withdrawal from Ultram (tramadol hydrochloride). Drug Alcohol Depend 2003 Nov 24;72(2):163-8
- Brady KT, Lydiard RB, Brady JV. Assessing abuse liability in clinical trials. Drug Alcohol Depend 2003 Jun 5;70(3 Suppl):S87-95
- Johnson MD, Heriza TJ, St Dennis C. How to spot illicit drug abuse in your patients. Postgrad Med 1999 Oct 1;106(4):199-200
- Widlitz M, Marin DB. Substance abuse in older adults. An overview. Geriatrics 2002 Dec;57(12):29-34

2.27. Sindrome sistemica eosinofila da reazione farmacologica (SMQ) (Introduzione marzo 2016)

2.27.1 Definizione

- La reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) è una reazione da farmaci grave, potenzialmente fatale, a insorgenza ritardata caratterizzata da eruzione cutanea, febbre, anomalie ematologiche (eosinofilia, linfociti atipici), linfadenopatia e coinvolgimento di organi interni. Sebbene sia stata segnalata all'inizio con farmaci antiepilettici, la sindrome è stata segnalata anche con altri farmaci. È associata ad una presentazione clinica altamente variabile, con pazienti che manifestano una notevole varietà di sintomi. Come risultato c'è mancanza di standardizzazione dei criteri diagnostici e della nomenclatura.
- Si è dimostrato difficile determinare la vera incidenza della DRESS, ma la gamma stimata è fra 1:1000 a 1:10000.
- I precisi meccanismi patogenici della DRESS sono sconosciuti, si pensa comunque che siano il risultato di una combinazione di fattori genetici e immunologici. La letteratura medica fornisce un certo numero di ipotesi.
 - Difetti di detossificazione nel percorso del metabolismo del farmaco possono risultare nella formazione di metaboliti tossici e scatenare una risposta immunologica.
 - I farmaci metabolizzati da acetilazione lenta possono portare ad un accumulo di metaboliti linfotossici.
 - Il rilascio di citochine farmaco mediato può giocare un ruolo nei meccanismi della DRESS, per esempio il rilascio di interleuchina 5 può attivare eosinofili.
 - La riattivazione farmaco mediata del virus herpes (HHV-6, HHV-7, Epstein-Barr) può indurre o amplificare la reazione immunologica.
 - In anni recenti è stato scoperto che alcuni alleli di HLA sono associati a farmaci specifici e causano la DRESS. In alcuni casi, l'allele di HLA sembra predire i sintomi particolari che il paziente manifesta.
- Un certo numero di farmaci è stato segnalato in associazione con la DRESS, inclusi:
 - allopurinolo
 - carbamazepina
 - dapsone
 - lamotrigina
 - mexiletina
 - minociclina
 - nevirapina
 - oxcarbazepina
 - fenobarbital
 - fenitoina

- sulfasalazina
- telepravir
- vancomicina

Altri farmaci con minori segnalazioni di DRESS in letteratura includono (l'elenco non è comprensivo): amoxicillina/acido clavulanico, amitriptilina, atorvastatina, aspirina, captopril, cefadroxil, celecoxib, clorambucil, clomipramina, codeina fosfato, cotrimoxazolo/cefixime, cianammide, efalizumab, esomeprazolo, idrossiclorochina, ibuprofene, imatinib, olanzapina, fenilbutazone, chinina e tiamina, salazosulfapiridina, sodio meglumine ioxitalamato, valproato di sodio/etosuccimide, spironolattone, streptomina, stronzio ranelato, sulfametossazolo, tribenoside e zonisamide.

- La sindrome DRESS viene diagnosticata in base alla presentazione clinica come descritto sopra. Non c'è un "gold standard" per la diagnosi della DRESS; tuttavia alcuni gruppi hanno proposto criteri diagnostici che sono stati considerati nella selezione dei termini per *Sindrome sistemica eosinofila da reazione farmacologica (SMQ)*.
- Le descrizioni dei seguenti criteri diagnostici sono incluse nella documentazione originale per questo SMQ: Phenotype Standardization Project (PSP); RegiSCAR e il Japanese consensus group.
- La terapia include:
 - Sospendere il farmaco che provoca la reazione e fornire le cure necessarie
 - Gli steroidi sistemici possono essere usati per trattare le manifestazioni cutanee e il coinvolgimento degli organi interni
- La DRESS è associata ad un tasso di mortalità fino al 10%. Il riconoscimento precoce e l'interruzione del farmaco sono critici nel miglioramento degli esiti e nella prevenzione delle fatalità.
- La diagnosi differenziale per la DRESS include (ma non a titolo esclusivo):
 - malattie del tessuto connettivo
 - ipereosinofilia idiopatica
 - sindrome ipereosinofila
 - linfadenopatia angioimmunoblastica
 - sindrome di Stevens-Johnson
 - necrolisi epidermica tossica
 - pustolosi esantematica acuta generalizzata
 - malattia di Kawasaki
 - malattia da siero
 - linfoma
 - pseudolinfoma

- infezioni virali acute varie (es. Epstein-Barr, epatite, influenza, citomegalovirus e virus dell'immunodeficienza umana).
- Criteri di selezione per i casi di DRESS
 - Inclusi:
Casi che segnalano:
 - Insorgenza di sintomi entro tre mesi dall'inizio della terapia con un farmaco
 - E**
 - Evidenza di coinvolgimento del sistema cutaneo e/o del sistema di organi extracutaneo
 - E**
 - Almeno due dei seguenti:
 - Febbre
 - Eosinofilia (e/o linfociti atipici)
 - Linfadenopatia
- Esclusi:
Sono esclusi i casi in cui:
 - Non è stata segnalata una relazione temporale fra il farmaco sospetto e la reazione; nota: questo potrebbe includere casi in cui i segni e i sintomi multipli associati con la DRESS non si manifestano entro un mese l'uno dall'altro (ad esempio, eruzione cutanea seguita da linfadenopatia e febbre 6 mesi più tardi)
 - Non vengono soddisfatti i criteri di inclusione di cui sopra
 - È stata riportata una condizione elencata nella sezione delle diagnosi differenziali o casi che descrivono un'altra diagnosi più probabile
 - La categorizzazione risulta come "esantema tossico farmaco indotto". Questo include casi in cui i pazienti presentano un esantema e febbre, ma non sono state rilevate altre manifestazioni perché gli esami di laboratorio non sono stati eseguiti o non potevano essere fatti.

2.27.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi
 - Termini che si riferiscono direttamente alla sindrome DRESS (inclusi come termini di ambito di applicazione specifico, categoria A)
 - Termini relativi alle manifestazioni cutanee e al coinvolgimento sistemico/danno agli organi interni comunemente visti nei casi di DRESS, inclusi termini relativi ad esami diagnostici corrispondenti (inclusi come termini di ambito di applicazione generale, categoria B)

- Altri termini rilevanti relativi al coinvolgimento mucocutaneo comunemente notato in casi di DRESS (inclusi come termini di ambito di applicazione generale, categoria B)
 - Termini relativi alla riattivazione virale (inclusi come termini di ambito di applicazione generale, categoria B)
 - Termini relativi all'ipersensibilità generale (inclusi come termini di ambito di applicazione generale, categoria B)
 - Termini relativi alla febbre (inclusi come termini di ambito di applicazione generale, categoria C)
 - Termini relativi alla linfoadenopatia (inclusi come termini di ambito di applicazione generale, categoria D)
 - Termini relativi alle anomalie ematologiche comunemente osservate in casi di DRESS (inclusi come termini di ambito di applicazione generale, categoria E)
- Esclusi
 - Termini congeniti
 - Termini per esami diagnostici non specifici
 - Eziologie infettive
 - Termini relativi alle condizioni della "sede"

2.27.3 Algoritmo

Le categorie sono definite come segue:

- Categoria A - Termini di ricerca specifica
- Categoria B - Termini relativi a danni agli organi, inclusi il coinvolgimento cutaneo, la riattivazione virale e l'ipersensibilità generale
- Categoria C - Termini relativi alla febbre
- Categoria D - Termini relativi alla linfoadenopatia
- Categoria E - Termini relativi alle anomalie ematologiche comunemente viste in casi di DRESS

Una segnalazione è considerata caso rilevante per ulteriore esame se include:

Un termine della categoria A (termini specifici)

OPPURE

Almeno un termine della categoria B e un termine da due delle tre categorie C, D, E

In breve: A o (B e C e D) o (B e C e E) o (B e D e E)

2.27.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Sindrome sistemica eosinofila da reazione farmacologica (SMQ) è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio delineare l'identificazione dei casi di interesse. L'uso della ricerca generale per questo SMQ ha senso soltanto se applicata con un algoritmo. Questo SMQ ha il fine di identificare i casi rilevanti per ulteriore revisione medica, che può poi applicare un metodo di assegnazione di un punteggio nella valutazione dei casi recuperati. Gli utenti devono considerare di usare i criteri RegiSCAR per la DRESS per trovare i casi per l'inclusione; tuttavia, le informazioni fornite nelle segnalazioni spontanee postmarketing sono generalmente limitate; inoltre potrebbe essere difficile applicare questi criteri e ne potrebbe quindi risultare l'esclusione di casi rilevanti. Quando si applica la ricerca fra i dati più vecchi per la DRESS, si consiglia di usare simultaneamente *Gravi reazioni cutanee indesiderate (SMQ)*, *Sindrome sistemica eosinofila da reazione farmacologica (SMQ)*, PT *Ipersensibilità a farmaci* e PT *Ipersensibilità*.

2.27.5 Elenco bibliografico per *Sindrome sistemica eosinofila da reazione farmacologica (SMQ)*

- Cacoub P, Musette P, Descamps V. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
- Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003;206:353-6.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15(4):250-7.
- Pirmohamed M, Friedman PS, Molokhia M, et al. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):896-901.
- Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity. Report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia, and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 1950;242(23):897-8.
- Saltzstein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959;12(1):164-82.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic syndromes: does a DRESS syndrome really exist. *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.

- Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Experimen Dermatol* 2011;36(1):6-11
- Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch dermatol* 2001;137(3):357-64.
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55:1-8.
- Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, et al. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J All Clin Immunol* 2011;127(Suppl 3):S60-6.
- RegiSCAR website. [Heep://regiscar.uni-freiburg.de/](http://regiscar.uni-freiburg.de/). Accessed April 5, 2012.
- Incivek (telaprevir) Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Inc. Cambridge;MA. June 2012.
- Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, et al. Minocycline-incudes drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32(5):391-408.
- Ganeva M, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol* 2008;47(8):853-60.
- Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, et al. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32(5):391-408.
- Chen YC, Chir HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010;146(12):1373-9.
- Pirmohamed M, Aithal GP, Behr E, et al. The phenotype standardization project: improving pharmacogenetic studies of serious adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):784-5.

2.28 Dislipidemia (SMQ) (Introduzione novembre 2005)

2.28.1 Definizione

- Definita come concentrazione alterata, molto spesso eccessiva, di lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) nel sangue
- Risultato di predisposizione genetica, cause secondarie o combinazione di entrambi
- Cinque forme:
 - Ipercolesterolemia
 - Ipertrigliceridemia
 - Iperlipidemia combinata
 - Dislipidemia secondaria
 - Ipolipidemia
- Le lipoproteine trasportatrici di colesterolo sono classificate in base alla loro densità di galleggiamento come LDL, VLDL e HDL e differiscono in base al loro contenuto di colesterolo in ogni particella, nel numero delle particelle in circolo o per entrambi i fattori
- Ad eccezione dell'HDL elevato, un'alta concentrazione di lipidi nel sangue, particolarmente di colesterolo, è uno dei maggiori fattori di rischio per l'aterosclerosi
- L'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia di *per sé* non producono sintomi specifici, a meno che non siano associate con la malattia di un organo coinvolto nel metabolismo dei lipidi (es.: la pancreatite)
- Alcune manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi si verificano dopo decenni dall'insorgenza e dalla progressione silente delle lesioni
- Non è noto che l'ipercolesterolemia acuta si manifesti come risposta avversa a farmaci
- L'ipertrigliceridemia acuta può essere l'espressione di un eccessivo consumo di cibi ricchi di grassi o di alcool, oppure può essere correlata al diabete – specialmente quando non è adeguatamente controllato – o alla pancreatite

2.28.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini con radici di “lipidi”, “colesterolo”, “trigliceridi” e “lipoproteine”
 - Termini medici strettamente correlati a lipidi, lipoproteine, colesterolo e trigliceridi nel sangue

SMQ INDIVIDUALI

- Termini derivati dai tre SOC (SOC *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*, SOC *Esami diagnostici* e SOC *Patologie congenite, familiari e genetiche*)
- Nove termini che rappresentano le alterazioni familiari del metabolismo dei lipidi (per recuperare casi che descrivono disturbi congeniti del metabolismo delle lipoproteine che si possono essere aggravati (o migliorati))
- La classificazione ICD - 9 di '*Disturbi del metabolismo lipoide*' è stata anche usata come riferimento
- Durante la revisione di 18-24 mesi, il team di sviluppo del gruppo di lavoro del CIOMS ha confermato che sulla base dei risultati del testing i termini investigativi che si riferiscono ai lipidi e che sono rilevanti per questo SMQ sono: colesterolo ematico, trigliceridi ematici e iperlipidemia. Altri termini di risultati di test lipidici non hanno recuperato casi di interesse.
- Esclusi:
 - Termini per malattie da accumulo di lipidi, es.: PT *Malattia di Gaucher*
 - Termini per concetti non direttamente pertinenti all'ambito di applicazione di questo SMQ, inclusi la colesterosi, embolia adiposa, tutti i termini contenenti "lipoide"

2.28.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Dislipidemia (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.28.4 Elenco bibliografico per *Dislipidemia (SMQ)*

- Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition
- Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med 340:115-126, 1999
- Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Adult Treatment Panel III – Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) NIH - U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES - NIH Publication No.02-5215, September 2002

2.29 Eventi embolici e trombotici (SMQ)

(Introduzione marzo 2007)

2.29.1 Definizione

- La trombosi si manifesta come risultato dell'interazione di molte influenze. Virchow ha osservato che le influenze principali nella patogenesi della trombosi sono rappresentate da anomalie della parete vascolare, dei componenti del sangue e della dinamica del flusso
- Le patologie trombotiche sono malattie caratterizzate dalla formazione di un trombo che ostruisce il flusso di sangue vascolare localmente o che si distacca ed embolizza fino ad occludere il flusso di sangue a valle
- L'embolia è il blocco improvviso di un vaso causato da un coagulo o da materiale estraneo che è stato portato nel sito di deposito dal flusso del sangue
- La (trombo-)flebite è un'inflammatione di una vena (flebite) associata alla formazione di un trombo (trombosi)

2.29.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Embolia e trombosi dall'HLGT *Embolia e trombosi*
 - Eventi correlati all'infarto e all'ictus
 - Termini correlati a procedure
 - Termini per profilassi collegati a embolia e trombosi
 - Termini di esami diagnostici collegati a embolia e trombosi
 - Termini per tromboflebite collegati a embolia e trombosi
 - Termini che si riferiscono a occlusione delle arterie e delle vene associata a embolia e/o trombosi
 - Termini che si riferiscono ad eventi mesenterici collegati a embolia e trombosi
 - Termini che indicano amaurosi
 - Termini che si riferiscono ad eventi (ischemici) transitori collegati a embolia e trombosi
 - Sono inclusi i termini che si riferiscono a diplegia, emiparesi, emiplegia, emiplegia transitoria, monoparesi, monoplegia, paresi, paraparesi, paraplegia, quadriparesi e quadriplegia (sono esclusi i termini che si riferiscono a paralisi, paresi e plegia con nessuna relazione probabile a embolia e trombosi)
 - Termini che si riferiscono a embolia e trombosi nel cervello o cervelletto
- Esclusi:

SMQ INDIVIDUALI

- Termini di fattori di rischio (es.: relativi a iperviscosità o a cause ereditarie, infettive/settiche o autoimmunitarie)
- Termini di test di laboratorio senza indicazione di risultato (cioè termine di test senza aggettivo qualificativo)
- Termini che si riferiscono a emboli gassosi, grassosi e da cemento
- Termini per anomalie vascolari non-specifiche
- Termini che si riferiscono a paralisi, paresi e plegia con nessuna relazione probabile a embolia e trombosi (sono inclusi i termini che si riferiscono a diplegia, emiparesi, emiplegia, emiplegia transitoria, monoparesi, monoplegia, paresi, paraparesi, paraplegia, quadriparesi e quadriplegia)

2.29.3 Struttura gerarchica

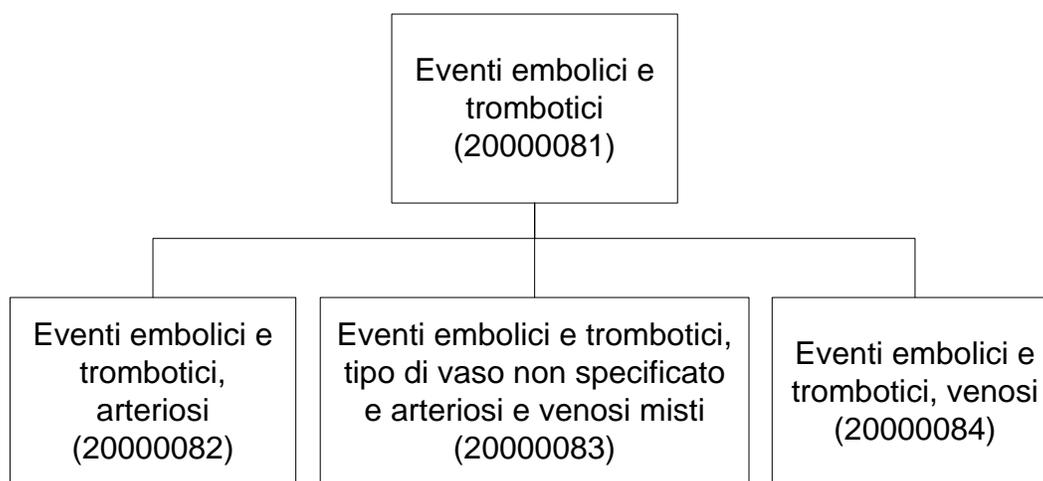


Figura 2-7. Struttura gerarchica di *Eventi embolici e trombotici* (SMQ)

Eventi embolici e trombotici (SMQ) (Livello 1) è suddiviso in tre SMQ subordinati:

- *Eventi embolici e trombotici, arteriosi* (SMQ) (PT designati come termini di ricerca specifica)
- *Eventi embolici e trombotici, venosi* (SMQ) (PT designati come termini di ricerca specifica)
- *Eventi embolici e trombotici, tipo di vaso non specificato e arteriosi e venosi misti* (SMQ) (PT designati come termini di ricerca generale)

Al fine di ottenere tutti i termini rilevanti di embolia e trombosi, potrebbe essere necessario combinare gli SMQ subordinati di questo SMQ. Dovrebbero anche essere presi in considerazione gli SMQ *Malattie vascolari del sistema nervoso centrale* (SMQ) [precedentemente chiamato *Patologie cerebrovascolari* (SMQ)], *Vasculite* (SMQ) e *Tromboflebite* (SMQ).

2.29.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Eventi embolici e trombotici (SMQ) è un SMQ gerarchico e include esclusivamente termini specifici. Quindi le ricerche generale e specifica producono esattamente lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.29.5 Elenco bibliografico per *Eventi embolici e trombotici (SMQ)*

- Concise Oxford Textbook of Medicine. Ledingham, John G. G., Warrell, David A. 1st Edition © 2000 Oxford University Press

2.30 Polmonite eosinofila (SMQ)
(Introduzione marzo 2009)

2.30.1 Definizione

- Le polmoniti eosinofile sono caratterizzate da un accumulo di eosinofili negli alveoli, nell'interstizio o in entrambi. L'eosinofilia periferica è comune.
- Le cause includono:
 - Infezioni (specialmente elmintiche)
 - Polmoniti farmaco-indotte (es.: antibiotici, fenitoina, l-triptofano)
 - Tossine inalate (es.: cocaina)
 - Malattie sistemiche (es.: sindrome di Churg Strauss)
 - Aspergillosi broncopolmonare allergica
- Diagnosi sulla base di:
 - Eosinofilia nel sangue periferico ($> 450/\mu\text{L}$), liquido di lavaggio broncoalveolare ($> 5\%$ di differenziale) o biopsia del polmone
 - Opacità ai raggi X (talvolta chiamata IPE o sindrome degli infiltrati polmonari con eosinofilia)
- Polmonite eosinofila cronica
 - Eziologia sconosciuta. Sospettata di essere diatesi allergica.
 - Malattia fulminante con tosse, febbre, perdita di peso, accompagnata o preceduta da asma nel 50% dei casi
 - Opacità polmonari periferiche bilaterali descritte come "negativo fotografico" di edema polmonare sono virtualmente patognomiche
- Polmonite eosinofila acuta
 - Eziologia sconosciuta ma può essere una reazione di ipersensibilità acuta ad un patogeno inalato non identificato
 - Malattia febbrile acuta con tosse, dispnea, malessere, mialgia, sudori notturni e dolore toracico pleurico
- Sindrome di Loeffler
 - Caratterizzata da sintomi respiratori moderati o assenti, opacità polmonari transitorie migranti ed eosinofilia del sangue periferico
 - L'eziologia può essere infezioni parassitarie, specialmente *Ascaris lumbricoides*, ma l'agente identificabile non è spesso trovato

2.30.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - I termini specifici correlati a malattia polmonare eosinofila sono inclusi nella ricerca specifica
 - I termini per diverse condizioni polmonari che non sono specificamente eosinofile ma che possono indicare polmonite sono inclusi nella ricerca generale
 - I termini che indicano chiari sintomi clinici di polmonite sono inclusi nella ricerca generale
 - Termini correlati a eosinofili del sangue periferico contenenti la parola “anormale” (es.: PT *Conta eosinofila anormale*)
- Esclusi:
 - Tutti i termini per infezioni, fibrosi, sarcoidosi ed emorragia
 - Termini per segni e sintomi aspecifici di polmonite come la tosse e la dispnea
 - Termini per condizioni eosinofile in sedi diverse dai polmoni
 - Termini correlati a eosinofili del sangue periferico contenenti la parola “normale”
 - Termini correlati a eosinofili del sangue periferico senza un aggettivo
 - Termini neonatali
 - Termini che indicano una patologia ereditaria
 - Termini per tumori e malignità del polmone

NOTA - Due termini aspecifici PT *Polmonite* e PT *Mialgia* sono inclusi nella ricerca generale. Se la ricerca generale viene usata senza l'algoritmo, questi termini possono dover essere esclusi in quanto recuperano molte interferenze.

2.30.3 Algoritmo

Polmonite eosinofila (SMQ) consiste in:

- Ricerca specifica (Categoria A o ambito di applicazione specifico) contenente PT specifici che descrivono la polmonite eosinofila
- La ricerca generale contiene ulteriori termini (ambito di applicazione generale) che sono aggiunti a quelli inclusi nella ricerca specifica. I termini di applicazione generale sono divisi in due categorie:
 - Categoria B: termini per eosinofilia
 - Categoria C: termini che possono indicare polmonite e i due termini aspecifici PT *Polmonite* e PT *Mialgia*

I casi selezionati per ulteriore esame dovrebbero includere qualsiasi caso che riporta almeno uno dei PT elencati nella categoria A (termini di applicazione specifica) o qualsiasi caso che riporti una combinazione di almeno un PT da ognuno dei due gruppi di PT elencati come categoria B e C di termini di ambito di applicazione specifico. A o (B e C).

2.30.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche specifica e generale, *Polmonite eosinofila (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio rifinire l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutto si recuperano casi rilevanti applicando l'SMQ come ricerca specifica e generale (vedere la sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per gruppi piccoli di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per *Polmonite eosinofila (SMQ)* è A oppure (B e C). I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.30.5 Elenco bibliografico per *Polmonite eosinofila (SMQ)*

- Merck Manual online <http://www.merck.com/mmpe/sec05/ch055/ch055d.html>
Harrisons Principles of Internal Medicine, McGraw Hill accessed online as <http://www.accessmedicine.com/search/searchAMResult.aspx?searchStr=Eosinophilic+pneumonia+&rootTerm=eosinophilic+pneumonias&searchtype=1&rootID=12837&gobacklink=1&drug=1>

2.31 Sindrome extrapiramidale (SMQ)
(Introduzione marzo 2007)

2.31.1 Definizione

- I disturbi motori farmaco-indotti possono manifestarsi durante la terapia con levodopa o con agonisti della dopamina, o con l'uso degli antagonisti dei recettori della dopamina, di farmaci anticolinergici, di alcuni farmaci anticonvulsivanti e delle anfetamine
- Definizione: disturbo della funzione motoria causato da lesioni o disfunzioni del sistema motorio extrapiramidale
 - Si può presentare come disturbo ipercinetico-ipotonico o come disturbo acinetico-rigido
- Il Parkinson farmaco indotto, la distonia, l'acatisia e la discinesia tardiva, e gli esiti clinici associati sono concetti inclusi in questo SMQ.
- SMQ subordinati per:
 - Acatisia: sensazioni soggettive di irrequietezza, segni obiettivi di irrequietezza o entrambi
 - Discinesia (inclusa la discinesia tardiva): movimenti involontari coreoatetosici che coinvolgono comunemente la regione orofacciale, le dita delle mani e dei piedi. Possono anche verificarsi movimenti atetosici della testa, del collo e dei fianchi
 - Distonia: contrazione muscolare breve o prolungata che causa movimenti o posture anormali, inclusi crisi oculogire, protrusione della lingua, trisma, torcicollo, distonie laringo-faringee e posture distoniche degli arti e del tronco
 - Eventi Parkinson simili: triade di tremore, rigidità, bradicinesia che possono sembrare identici al morbo di Parkinson idiopatico. Altre caratteristiche simili al Parkinson includono la bradifrenia (pensiero lento), la salivazione eccessiva, la scialorrea, l'andatura strascicante, la micrografia, l'ipofonia e la riduzione dei riflessi posturali.

2.31.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Il morbo di Parkinson e i termini di parkinsonismo, inclusi i segni e i sintomi clinici
 - Altre forme di disturbi extrapiramidali come i tremori non associati a Parkinson, le distonie focali (es.: il torcicollo), i disturbi del movimento associati a farmaci (es.: la discinesia tardiva) e l'acatisia
 - Termini neonatali correlato a quanto sopra
 - Gli esami diagnostici associati

- Esclusi:
 - Paralisi sopranucleare progressiva
 - Degenerazione gangliare cortico-basale
 - Degenerazione striatonigra
 - Malattia di Machado-Joseph (atassia spinocerebellare di tipo 3)
 - Sindrome neurolettica maligna
 - Sindrome di Tourette
 - Tremore di origine non-extrapiramidale (tremore essenziale, tremore intenzionale, atassia della testa)
 - Termini per eventi neonatali tipo Parkinson

2.31.3 Struttura gerarchica

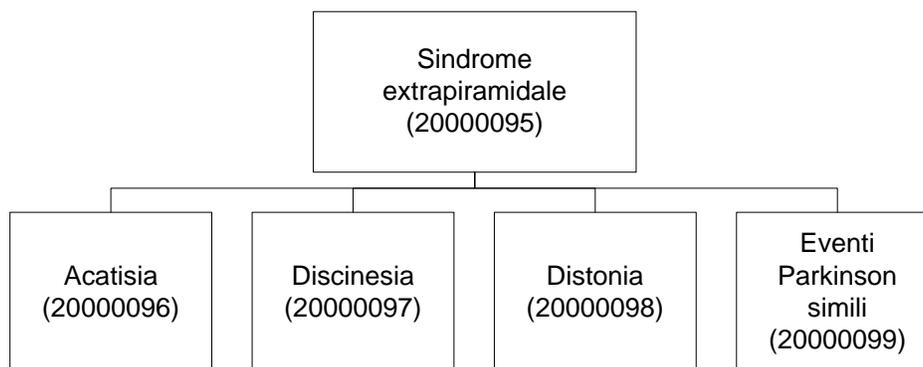


Figura 2-8. Struttura gerarchica di *Sindrome extrapiramidale (SMQ)*

2.31.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Sindrome extrapiramidale (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.31.5 Elenco bibliografico per *Sindrome extrapiramidale (SMQ)*

- Stedman's Medical Dictionary, 27th edition, 2000
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition, 1998, p 2356 – 63
- CIOMS, Reporting Adverse Drug Reactions, 1999, p 29 – 30
- Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral sciences and clinical psychiatry, 8th edition, 1998, pp 955-963

SMQ INDIVIDUALI

- The case of the frozen addicts by J W Langston and Jon Palfreman – Publisher New York: Pantheon Books © 1995 ISBN: 0679424652 OCLC: 31608154

2.32 Eventi di stravasato (iniezioni, infusioni e impianti) (SMQ)

(Introduzione settembre 2007)

2.32.1 Definizione

- Lo stravasato di un farmaco somministrato per via venosa è una complicanza locale
 - Può essere associato a dolore o tumefazione
 - Alcuni prodotti (es.: certi agenti chemioterapici) possono essere associati a conseguenze più gravi inclusa la necrosi tissutale
- Può essere causato da:
 - Danno della parete posteriore della vena o occlusione della vena prossimale al sito di accesso
 - Occlusione della vena prossimale al sito di iniezione
- Lo stravasato è definito ampiamente come perdita o fuoriuscita di sangue o di altro fluido che si trova normalmente in un vaso o tubo, nei tessuti circostanti
 - Ai fini di questo SMQ, “stravasato” si riferisce alla complicanza della somministrazione di farmaco (iniezione, effusione, ecc.) o ad un dispositivo
 - include la conseguenza potenziale di stravasato
 - Si osservano generalmente dolore, eritema e tumefazione

2.32.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini con “stravasato”, che sono correlati alla somministrazione di farmaco o dispositivi
- PT *Stravasato*
 - Il PT *Stravasato* non è associato ad alcun meccanismo di somministrazione di farmaci (si trova nel SOC *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*)
 - Sulla base dei risultati del collaudo delle aziende farmaceutiche, ha recuperate casi di un certo interesse ed è stato considerato idoneo all'inclusione
- Termini con “iniezione”, “infusione”, “impianto”, “catetere”, “accesso vascolare”, e “dispositivo” quando sono insieme a “indurimento”, “edema”, “effusione”, “tumefazione”, “irritazione”, “necrosi” e “ulcera”
 - Termini individuali con tali combinazioni sono stati successivamente selezionati per l'inclusione sulla base della loro rilevanza all'ambito di applicazione dell'SMQ
- Per il futuro mantenimento di questo SMQ, i termini PT con “instillazione” potrebbero essere considerati per l'inclusione se rientrano nella definizione dell'SMQ

- Termini per dolore ed eritema in sede di somministrazione (vedere la NOTA sotto)
- Esclusi:
 - PT *Stravaso di sangue* e PT *Stravaso di urina*
 - Termini relativi alla "sede di applicazione" (vedere la NOTA sotto)
 - PT con "reazione in sede di" iniezione e altro in quanto aspecifici

NOTA - Dolore ed eritema in sede di somministrazione sono sintomi di stravaso (e sono attualmente inclusi in questo SMQ) ma possono anche manifestarsi senza di esso. Questi termini potrebbero recuperare un maggior numero di casi di interesse di quanto non sia pratico in certi database, a seconda delle pratiche di codificazione. Ciò dovrebbe essere tenuto in mente quando si applica questo SMQ.

NOTA - In generale, termini contenenti "sede di applicazione" sono considerati non appropriati per l'ambito di applicazione di questo SMQ, anche se hanno recuperato alcuni casi di un certo interesse durante il collaudo di pre-produzione. Gli utenti MedDRA dovrebbero considerare, sulla base dei propri dati, se i termini contenenti "sede di applicazione" possono essere stati usati quando sono stati codificati casi relativi a stravaso e includere termini rilevanti quando necessario.

NOTA - Gli utenti dovrebbero prendere in considerazione l'inclusione di casi codificati all'LLT *Complicazione correlata a catetere*. Questo termine non è attualmente collegato ad un PT incluso in questo SMQ, ma potrebbe recuperare casi di interesse.

2.32.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Eventi di stravaso (iniezioni, infusioni e impianti) (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.32.4 Elenco bibliografico per *Eventi di stravaso (iniezioni, infusioni e impianti)* (SMQ)

- Brown, S. Complications with the Use of Venous Access Devices. U.S. Pharmacist. <http://www.uspharmacist.com/>
http://www.uspharmacist.com/oldformat.asp?url=newlook/files/Feat/ACF2FF9.cfm&pub_id=8&article_id=131
- Stedman's Medical Dictionary, 27th Edition, 2000
- Wickham, R. Long-Term Central Venous Catheters: Issues for Care. *Semin Oncol Nurs* 1992;8,2(May):133-147

2.33 Disturbi della fertilità (SMQ)

(Introduzione settembre 2011)

2.33.1 Definizione

- Durante lo sviluppo dell'SMQ *Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ)*, il gruppo di lavoro del CIOMS per gli SMQ ha deciso che i “disturbi della fertilità” doveva essere sviluppato come un SMQ di livello 1.
- Infertilità:
 - Mancanza di concepimento (indipendentemente dalla causa) dopo 1 anno di rapporti sessuali non protetti.
 - Ne è affetto il 15% delle coppie in età riproduttiva.
 - La tendenza da parte di molte donne di ritardare la gravidanza ne rappresenta certamente un fattore
- Sono coinvolti nell'infertilità fattori maschili e femminili, e ognuno rappresenta circa il 35% dei casi;
 - Per il 20% dei casi la ragione è rappresentata da una combinazione di fattori maschili e femminili
 - Per il restante 10% l'eziologia è sconosciuta
- Alcune coppie riportano risultati normali nei test standard per l'infertilità; le eziologie riportate sono:
 - Interazione disfunzionale spermatozoo-ovocita
 - Cattiva qualità dell'embrione
 - Disturbo nel sito dell'impianto
- Potrebbe essere possibile in futuro identificare una mutazione o l'assenza di un gene specifico come ragione dell'infertilità
- Alcuni fattori di stili di vita sono stati associati al rischio di infertilità:
 - Fattori ambientali e occupazionali
 - Effetti tossici correlati a tabacco, marijuana o altre droghe
 - Eccessivo esercizio fisico
 - Dieta inadeguata associata ad estrema perdita o aumento di peso
 - Età avanzata
- I farmaci associati allo sviluppo dell'infertilità sono:
 - Terapie antineoplastiche (ciclofosfamide, clorambucile, ecc.)
 - Combinazioni di agenti antineoplastici e farmaci steroidei
 - Alcuni tipi di antibiotici
 - Integratori per la tiroide
 - Altro

2.33.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per condizioni mediche che riflettono problemi di fertilità
 - Termini per procedure relative alla fertilità
 - Termini per esami diagnostici (anormali) relativi a problemi di fertilità

- Esclusi:
 - Termini per disfunzione sessuale che non influenza direttamente la fertilità (es.: termini relativi alla libido)
 - Termini per condizioni che sono il risultato di anomalie cromosomiche o che non sembrano essere altrimenti associate a farmaco

NOTA – Per gli utenti che desiderano cercare dati su eventi/casi di disfunzione sessuale, notare che quasi tutti i termini pertinenti in MedDRA si trovano in due HLGTT, esattamente HLGTT *Disfunzioni sessuali, disturbi e patologie dell'identità sessuale* e HLGTT *Patologie della funzione sessuale e della fertilità*.

2.33.3 Elenco bibliografico per *Disturbi della fertilità (SMQ)*

- Puscheck, EE and Woodward, TL. Infertility. eMedicine, 21 dicembre 2010, <http://emedicine.medscape.com/article/274143-overview>.
- Buchanan, JF and Davis, LJ. Drug-induced infertility. Drug Intell Clin Pharm, 1984, 18(2): 122 – 32.

2.34 Condizioni infiammatorie e disfunzioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ)
(Introduzione settembre 2007)

2.34.1 Definizione

- Il fine di questo SMQ è di raccogliere e ordinare una serie di condizioni gastrointestinali aspecifiche
 - Creato sulla base dei sintomi frequentemente attribuiti ai farmaci (es.: nausea, vomito, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, diarrea e stipsi)
 - Si riferisce al tratto gastrointestinale dall’esofago al retto
- Per questo SMQ, “aspecifico” significa che le condizioni sono possibili manifestazioni di malattie multiple

2.34.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Qualsiasi condizione funzionale aspecifica che interessa una qualsiasi parte del tratto gastrointestinale
 - Manifestazioni infiammatorie aspecifiche che interessa una qualsiasi parte del tratto gastrointestinale
 - Manifestazioni disfunzionali aspecifiche che interessa una qualsiasi parte del tratto gastrointestinale
 - Disturbi relativi alle erosioni delle mucose
 - Termini dal SOC *Esami diagnostici*
 - Termini dal SOC *Procedure mediche e chirurgiche*
- Esclusi:
 - Qualsiasi disfunzione o infiammazione della cavità orofaringea
 - Condizioni infiammatorie o disfunzionali che sono entità indipendenti e ben definite dal punto di vista nosologico (vedere la NOTA sotto)
 - Gastroenterite infettiva

NOTA – Per la ricerca di casi con patologia più specifica, si possono prendere in considerazione i seguenti SMQ: *Pancreatite acuta (SMQ)*, *Perforazione, ulcerazione, emorragia e ostruzione gastrointestinale (SMQ)* e *Colite pseudomembranosa (SMQ)*.

NOTA – Il concetto di abuso di lassativi non è più parte di *Disfunzioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ)*; se un utente pensa che possa essere utile nell’identificazione di casi, LLT *Abuso di lassativi* può essere aggiunto alla ricerca.

2.34.3 Struttura gerarchica

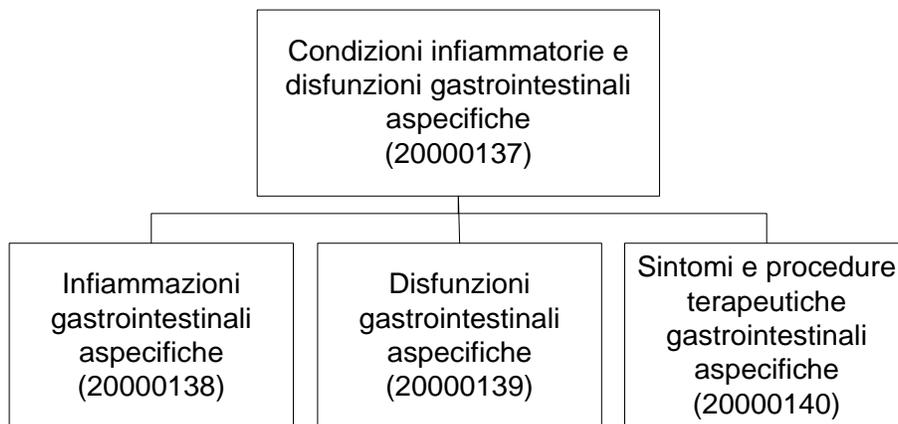


Figura 2-9. Struttura gerarchica di *Condizioni infiammatorie e disfunzioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ)*

2.34.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Condizioni infiammatorie e disfunzioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.34.5 Elenco bibliografico per *Condizioni infiammatorie e disfunzioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ)*

- Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition
- Medline database
- The Merck Manual
- Dorland's illustrated medical dictionary

2.35 Perforazione, ulcerazione, emorragia e ostruzione gastrointestinale (SMQ)
(Introduzione settembre 2007)

2.35.1 Definizione

- Perforazione gastrointestinale:
 - Perforazione: atto di forare o attraversare una struttura o foro prodotto attraverso una parte o materia
 - Perforazione gastrointestinale – perforazione di tutti gli strati del tratto gastrointestinale
 - Libera – in diretto contatto con l'intera cavità peritoneale
 - Coperta – localizzata dall'omento o altri organi
 - Caratterizzata da peritonite localizzata o diffusa
 - Manifestata come rigidità generalizzata della parete addominale, dolore intenso e ileo
 - La perforazione libera è confermata da presenza di gas libero nella cavità addominale (radiografia della regione diaframmatica con paziente in posizione eretta)
- Ulcerazione:
 - Difetto locale o escavazione della superficie di un organo o di un tessuto
 - Prodotta dal distacco del tessuto infiammatorio necrotico
- Emorragia gastrointestinale:
 - Emorragia – fuoriuscita di sangue da vasi o tessuti
 - Emorragia gastrointestinale – fuoriuscita di sangue da una qualsiasi parte del tratto gastrointestinale
- Ostruzione gastrointestinale:
 - Ostruzione – atto che ostacola o impedisce o stato o condizione di impedimento

Ostruzione gastrointestinale – impedimento del passaggio del contenuto gastrointestinale

2.35.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini relativi alla perforazione di qualsiasi parte del tratto gastrointestinale
 - Termini per ulcere di qualsiasi parte del tratto gastrointestinale

SMQ INDIVIDUALI

- Termini per ostruzione e stenosi di qualsiasi parte del tratto gastrointestinale: una possibile conseguenza della cicatrizzazione dovuta a ulcerazione
- Termini per emorragia di qualsiasi parte del tratto gastrointestinale
- Termini per procedure mediche e chirurgiche e per esami diagnostici relativi a perforazione, ulcerazione o emorragia
- Esclusi:
 - Termini relativi a tumori gastrointestinali incluse le ulcere maligne
 - Termini per disturbi del gusto
 - Termini relativi a lesioni dell'orofaringe (l'utente dovrebbe considerare *Patologie dell'orofaringe (SMQ)*)
 - Termini per malattie congenite

2.35.3 Struttura gerarchica

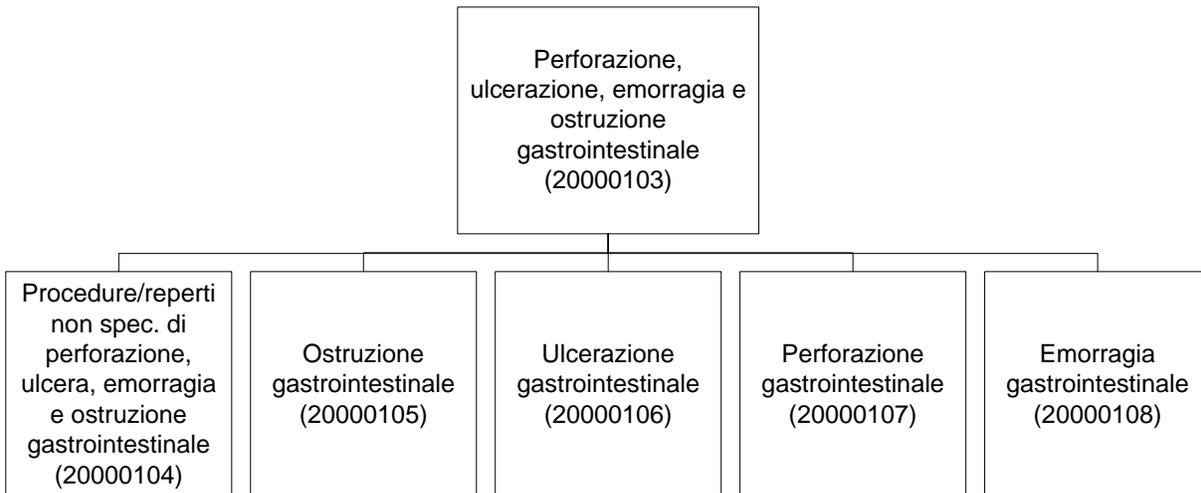


Figura 2-10. Struttura gerarchica di *Perforazione, ulcerazione, emorragia e ostruzione gastrointestinale (SMQ)*

Per recuperare tutti i casi rilevanti relativi a perforazione, ulcerazione, emorragia e ostruzione gastrointestinale potrebbe essere necessario mettere insieme tutti gli SMQ subordinati, ottenendo così una ricerca generale. Inoltre dovrebbe essere preso in considerazione *Patologie dell'orofaringe (SMQ)*.

2.35.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Perforazione, ulcerazione, emorragia e ostruzione gastrointestinale (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca generale e specifica. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di

ricerca generale e specifica (vedere la sezione 1.5.2.1). L'SMQ superordinato può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.35.5 Elenco bibliografico per *Perforazione, ulcerazione, emorragia e ostruzione gastrointestinale (SMQ)*

- Reporting Adverse Drug Reactions – Definitions of terms and criteria for their use. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 1999
- Dorland's Illustrated Medical Dictionary – Saunders 2003, 30th Edition

2.36 Crisi convulsive generalizzate in seguito a immunizzazione (SMQ) (Introduzione settembre 2012)

2.36.1 Definizione

- *Crisi convulsive generalizzate in seguito a immunizzazione (SMQ)* è stato sviluppato per occuparsi della manifestazione di questa forma di crisi convulsive come evento avverso in seguito a immunizzazione secondo la definizione dei casi Brighton Collaboration per “Crisi convulsive generalizzate in seguito a immunizzazione”
- Le “crisi epilettiche” sono scariche parossistiche anormali dei neuroni cerebrali a causa dell’ipereccitabilità corticale. Le categorie includono:
 - Convulsioni parziali (cioè convulsioni epilettiche focali o localizzate)

Convulsioni epilettiche generalizzate

- Convulsioni epilettiche generalizzate sono classificate come segue:
 - Atoniche
 - Toniche
 - Cloniche
 - Tonico-cloniche
 - Miocloniche
 - Assenze
- Le convulsioni sono caratterizzate da:
 - Contrazioni muscolari involontarie improvvise
 - Disturbi sensoriali
 - Disfunzione autonoma
 - Anomalie comportamentali
 - Alterazione o perdita della coscienza
- Crisi convulsive generalizzate: il paziente perde coscienza e presenta convulsioni in tutto il corpo
- La definizione di caso della Brighton Collaboration per quanto concerne la crisi convulsiva generalizzata come evento avverso in seguito a immunizzazione, descrive i seguenti livelli di certezza diagnostica:
 - Livello 1 di certezza diagnostica
 - Perdita improvvisa di coscienza testimoniata **E**

- Manifestazioni motorie generalizzate, toniche, cloniche, tonico-cloniche o atoniche
- Livello 2 di certezza diagnostica
 - Storia di perdite di coscienza **E**
 - Manifestazioni motorie generalizzate, toniche, cloniche, tonico-cloniche o atoniche
- Livello 3 di certezza diagnostica
 - Storia di perdite di coscienza **E**
 - Altre manifestazioni motorie generalizzate

2.36.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che descrivono soltanto forme di crisi convulsive generalizzate o che possono essere state usate per codificare un tale evento
 - Termini per segni e sintomi caratteristici di crisi convulsive generalizzate specialmente correlate al livello di coscienza e alle manifestazioni motorie generalizzate
 - Termini di eventi in linea con le definizioni della Brighton Collaboration (BC) e i criteri per crisi convulsive generalizzate

- Esclusi:
 - Termini per forme di crisi epilettiche in cui ci potrebbe essere perdita di coscienza ma senza manifestazioni motorie generalizzate
 - Termini per forme di epilessia in cui l'eziologia è stabilita e/o non correlata agli Eventi avversi a seguito di vaccinazioni (AEFI)

 - Termini per esami diagnostici e procedure correlati a crisi convulsive generalizzate. La giustificazione di questa esclusione è che la definizione BC indica che la crisi convulsiva generalizzata dopo l'immunizzazione è generalmente di breve durata e la diagnosi si basa frequentemente sulla sola anamnesi clinica. Inoltre, esami quali gli encefalogrammi (EEG) sono raramente disponibili, e, se disponibili, l'interpretazione è complessa (la sensibilità degli EEG della fase interictale è di circa 40%)

NOTA – In base ai test eseguiti su *Crisi convulsive generalizzate in seguito a immunizzazione (SMQ)*, **questo SMQ è considerato non adeguato per prodotti farmaceutici** in quanto diversi PT precedentemente “specifici” che sono rilevanti per questi prodotti non sono presenti in questo SMQ algoritmico.

2.36.3 Algoritmo

Al fine di applicare l'algoritmo per questo SMQ, un rapporto è considerato caso rilevante per ulteriore esame se:

- Include un termine della categoria A

OPPURE

- Include un termine della categoria B (termini relativi al livello di coscienza e ad altri eventi neurologici) e un termine della categoria C (termini per manifestazioni motorie ed effetti osservati di convulsioni generalizzate)

2.36.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche specifica e generale, *Crisi convulsive generalizzate in seguito a immunizzazione (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio delineare l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutto si recuperano casi rilevanti applicando il quesito SMQ come SMQ specifico/generale (vedere la sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per piccoli gruppi di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per *Crisi convulsive generalizzate in seguito a immunizzazione (SMQ)* è A oppure (B e C). I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.36.5 Elenco bibliografico per Crisi convulsive generalizzate in seguito a immunizzazione (SMQ)

- Ko, DY. Generalized tonic-clonic seizures.
<http://emedicine.medscape.com/article/1184608-overview>
- Bonhoeffer, J et al. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 22 (2004) 557–562

2.37 Glaucoma (SMQ)
(Introduzione marzo 2008)

2.37.1 Definizione

- Gruppo di malattie dell'occhio caratterizzate da un aumento della pressione intraoculare (PIO)
- Causa variazioni patologiche del disco ottico e difetti tipici nel campo visivo
- Una grave perdita della vista e la cecità possono essere evitate con un trattamento precoce
- Due tipi principali:
 - Glaucoma ad angolo chiuso: i canali di drenaggio all'interno dell'occhio sono fisicamente bloccati
 - Forma acuta: aumento improvviso della PIO a causa dell'accumulo di umore acqueo. Il danno al nervo ottico e la perdita della vista possono avvenire nell'arco di alcune ore
 - Forma cronica: può causare danni alla vista senza sintomatologia
 - Glaucoma ad angolo aperto: il sistema di drenaggio rimane aperto; può causare danni alla vista senza sintomatologia
 - Forma più comune di glaucoma
 - I sintomi includono perdita della vista periferica, cefalee croniche e leggere, vista sfocata e annebbiata, difficoltà all'adattamento al buio, aloni intorno alle luci
- Altri tipi:
 - Glaucoma a tensione normale (o bassa): il nervo ottico è danneggiato sebbene la PIO sia costantemente nell'intervallo normale
 - Glaucoma infantile: raro; inizia nell'infanzia o nell'adolescenza
 - Simile al glaucoma ad angolo aperto, presenta pochi o nessun sintomo precoce
 - Se lasciato senza trattamento può causare cecità
 - Si presume sia ereditario
 - Glaucoma congenito: di solito si manifesta subito dopo la nascita, sebbene possa anche presentarsi nel primo anno di vita
 - I segni includono lacrimazione, sensibilità alla luce e offuscamento della cornea
 - Più comune nei bambini; può interessare uno o entrambi gli occhi
 - Glaucoma secondario: aumento della PIO a causa del problema strutturale dell'occhio
 - Potrebbe essere dovuto a lesione dell'occhio o ad altra condizione medica

- Il trattamento mira alla causa sottostante e alla diminuzione della PIO
- Cause di glaucoma
 - Circa 100.000 casi di glaucoma negli USA presentano una mutazione del gene GLC1A (cromosoma 1); si ipotizza che una componente genetica possa essere coinvolta nella regolazione della pressione dell'occhio
 - Rischio aumentato con PIO elevata, anamnesi familiare, background etnico ed età avanzata
 - Gli americani di origini africane hanno tassi più alti di glaucoma che porta alla cecità
 - Il glaucoma ad angolo aperto primario è la causa principale di cecità fra gli afro-americani e la popolazione indigena dell'Alaska, con un tasso 6-8 volte più frequente rispetto ai bianchi, spesso in età più precoce
 - L'aumento della PIO dipende da un aumento di produzione di umore acqueo o da una diminuzione del drenaggio dello stesso; la pressione può danneggiare il nervo ottico
 - Altri fattori possono contribuire in quanto individui con PIO normale possono comunque perdere la vista a causa del glaucoma. Inoltre, alcuni individui con PIO elevata non sviluppano mai alcun danno al nervo ottico
- Altri sintomi includono forte dolore agli occhi, dolore alla faccia, pupilla non reattiva alla luce, rossore agli occhi, vista offuscata, nausea, vomito, dolore addominale e occhio protruso

2.37.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Tutti i PT inclusi nell'HLGT *Glaucoma e ipertensione oculare*
 - I termini per procedure diagnostiche e terapeutiche
 - I termini per complicanze correlate
 - Termini di ricerca specifica: solo termini diagnostici, segni e sintomi, reperti di laboratorio e termini procedurali che sono specifici o chiaramente correlati al glaucoma
 - Termini di ricerca generale: Segni, sintomi, diagnosi e risultati di test che non sono esclusivamente specifici del glaucoma ma possono avere un valore addizionale identificando casi potenziali
- Esclusi:
 - Termini congeniti, inclusi i termini per malattie genetiche ed ereditarie in cui il glaucoma fa parte della sindrome
 - Termini inclusi nel SOC *Esami diagnostici* con l'aggettivo 'normale' e quelli senza aggettivo

- Termini per fattori di rischio
- Termini per cause di glaucoma secondario diverso da quello dello sviluppo (es.: iriti, uveiti, cataratta, lesioni chimiche e fisiche dell'occhio)
- Termini per cefalea, nausea e vomito (troppo ampi)

NOTA - In base all'obiettivo della ricerca, potrebbe essere necessario utilizzare più di un SMQ relativo all'oftalmologia.

2.37.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Glaucoma (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.37.4 Elenco bibliografico per *Glaucoma (SMQ)*

- Dorland's Medical Dictionary
- Merck Manual, Sec.8, Ch.100, Glaucoma
<http://www.merckmanuals.com/professional/index.html>
- http://www.emedicinehealth.com/glaucoma_overview/article_em.htm
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Glaucoma.html>
- Edward B. Feinberg, MD, MPH, Glaucoma, Encyclopedia update 7/24/2004
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001620.htm#Definition>
- e-Medicine – Glaucoma, Secondary Congenital – Article by Inci Irak, MD last updated December 1, 2005 www.emedicine.com/oph/topic141.htm

2.38 Sindrome di Guillain-Barré (SMQ)
(Introduzione settembre 2007)

2.38.1 Definizione

- La sindrome di Guillain-Barré (SGB) è una polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (AIDP), immuno-mediata.
- Questa condizione segue comunemente una malattia virale o da micoplasma che interessa le vie respiratorie superiori o il tratto alimentare
- Altri eventi pregressi includono alcune vaccinazioni
- Le risposte immunologiche ai microrganismi potrebbero anche interagire con i tessuti neurali, inclusa la membrana superficiale delle cellule di Schwann (che evolve in AIDP) o la membrana assonale (forme assonali acute)
- La sindrome di Guillain-Barré è caratterizzata da:
 - Debolezza o paralisi che colpisce più di un arto, generalmente simmetricamente
 - Perdita dei riflessi tendinei
 - aumento della proteina del fluido cerebrospinale senza pleiocitosi
- Altre caratteristiche possono includere:
 - Coinvolgimento motorio e sensorio
 - Coinvolgimento dei nervi facciali o cranici
 - Evidenza elettrofisiologica di demielinizzazione
- La forma acuta della sindrome di Guillain-Barré ha un'evoluzione tipicamente rapida da ore a giorni, che raggiunge generalmente il livello massimo di debolezza entro quattro settimane
- La condizione è classificata come polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) se i sintomi del paziente continuano a progredire nell'arco di quattro settimane o se si verificano recidive. Il picco della disabilità nella CIDP si manifesta generalmente in due mesi.

2.38.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - PT *Sindrome di Guillain-Barré*, termini che riflettono sottotipi della SGB
 - Termini per paresi e paralisi (esclusi i termini congeniti e non simmetrici)
 - Termini relativi alla debolezza, debolezza muscolare e debolezza muscoloscheletrica
 - Patologie neurologiche e neuromuscolari correlate
 - Segni e sintomi neurologici inclusi i deficit sensoriali e motori

- Termini per esami che supportano la diagnosi di SGB
- Esclusi:
 - Termini congeniti
 - Termini per trauma e lesioni
 - Termini generali per dolore
 - Termini per emiparalisi/emiparesi
 - Procedure istopatologiche – nervo e muscolo (eccetto PT *Biopsia di nervo periferico anormale*)
 - Terapie per SGB

2.38.3 Algoritmo

NOTA - Casi di interesse possono essere recuperati senza l'algoritmo. Durante lo sviluppo di questo SMQ il gruppo di lavoro del CIOMS ha collaudato diversi algoritmi e nessuno di essi si è rivelato superiore. Proprio per questo, non sono inclusi algoritmi e categorie nei documenti dei dati. Tuttavia l'applicazione di un algoritmo potrebbe essere utile quando ci si aspetta di recuperare un alto numero di casi tramite i termini di ricerca generale. Gli utenti interessati a implementare un approccio algoritmico per questo SMQ devono fare riferimento alla documentazione del gruppo di lavoro del CIOMS (<https://www.meddra.org/standardised-meddra-queries>) per informazioni dettagliate su un algoritmo per questo SMQ, incluse le liste dei termini per categoria.

Nonostante la difficoltà incontrata dal gruppo di lavoro del CIOMS nel selezionare un algoritmo, il gruppo stesso ha chiesto al MSSO di documentare il seguente approccio consigliato.

I casi da selezionare per un ulteriore esame includono qualsiasi caso che soddisfi uno dei seguenti criteri:

- Almeno uno dei PT elencati nella categoria A (ambito di applicazione specifico) oppure
- Qualsiasi caso che riporti almeno due PT dalla categoria B oppure
- Qualsiasi caso che riporti almeno un PT dalla categoria B e almeno un PT dalla categoria C oppure
- Qualsiasi caso che riporti almeno un PT per ognuna delle categorie B, C e D.
- Alcuni farmaci con un alto numero di relazioni per termini quali parestesia, ipoestesia e debolezza muscolare attirano più interferenze con l'algoritmo 2B e 1B + 1D. Si consiglia per i prodotti come questi di usare l'algoritmo 1B + 1C + 1D in quanto può eliminare molte interferenze che riportano falsi successi.

Le categorie si definiscono come segue:

- Categoria A (ambito di applicazione specifico)

- PT *Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica*, PT *Polineuropatia demielinizzante*, PT *Sindrome di Guillain-Barré* e PT *Sindrome di Miller-Fisher*, che rappresentano la SGB e i suoi sottotipi
- Categoria B (ambito di applicazione generale)
 - Segni e sintomi molto comuni da casi ben documentati di SGB e le sue varianti (cioè Categoria A) in base al testing dei database delle industrie farmaceutiche e dell'ente normatore. Include anche termini di tipi specifici di parestesia e ipoestesia. La maggior parte dei termini si riferisce a parestesia, ipoestesia e neuropatie
- Categoria C (generale)
 - Segni e sintomi comuni da casi ben documentati di SGB e le sue varianti in base al testing
- Categoria D (generale)
 - Segni e sintomi ed esami diagnostici meno frequenti sulla base del testing e segni e sintomi ed esami diagnostici che si possono osservare nella SGB e le sue varianti ma che non sono stati osservati nei database collaudati

2.38.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Sindrome di Guillain-Barré (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.38.5 Elenco bibliografico per *Sindrome di Guillain-Barré (SMQ)*

- Textbook of Clinical Neurology, 2nd Edition, pp1085-1089, 2003
- Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition, pp 2379-2381, 2004
- Harrison's Internal Medicine, 16th Edition, pp 2513-2518, 2005
- Ferri F. Guillain-Barré syndrome. *Ferri's Clinical Advisor: Instant Diagnosis and Treatment*, 2006 ed. Available at <http://www.mdconsult.com/php/231760506-2/homepage>
- Cha-Kim A. Guillain-Barré syndrome. *eMedicine*. Available at <http://www.emedicine.com/pmr/topic48.htm>. Accessed May 22, 2006.
- Aarli JA. Role of Cytokines in Neurologic Disorders. *Current Medicinal Chemistry*. 2003; 10:1931-1937
- Stedman's Medical Dictionary. 26th edition. Williams & Wilkins. Baltimore, MD; 1995

2.39 Citopenie ematopoietiche (SMQ)

(Introduzione novembre 2005)

2.39.1 Definizione

- Come base per la definizione di questo SMQ non abbiamo potuto usare le definizioni e le classificazioni dell'insufficienza midollare ereditaria e acquisita fornite nei comuni testi di medicina
 - Infatti queste classificazioni non distinguono fra malattie ereditarie e condizioni acquisite
 - Includono una certa quantità di condizioni premaligne o maligne
- Ci sono definizioni del CIOMS di termini e criteri di uso per anemia aplastica, agranulocitosi, depressione midollare, granulocitopenia, leucopenia, neutropenia e pancitopenia; non è stato possibile, tuttavia, seguire rigidamente queste definizioni
 - Le definizioni includono segni e sintomi di condizioni citopeniche
 - Alcune sono aspecifiche e non sono considerate utili nemmeno per una ricerca SMQ generale
 - Inoltre le definizioni includono campi di variazione distinti di valori di laboratorio che non sono indicati in termini MedDRA

2.39.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono alle alterazioni dirette dell'ematopoiesi
 - Segni ematologici e diagnosi di depressione midollare
 - Risultati di test ematologici di depressione midollare
 - Procedure diagnostiche specifiche
 - Sono inclusi i termini con “neonatale” nella ricerca generale (il termine “neonatale” non consente di fare conclusioni sulle origini acquisita o ereditaria della condizione)
 - Alcuni termini contenenti “anormale” sono inclusi nelle ricerche generali
- Esclusi:
 - Segni e sintomi clinici
 - Procedure terapeutiche come il trapianto di midollo spinale o il trapianto di cellule staminali (poiché sono aspecifici)
 - Malattie midollari esclusivamente ereditarie (e perciò non farmaco-indotte)
 - Termini che si riferiscono all'anemia emolitica, anemia da anticorpi, anemia da deficienza di ferro e anemia megaloblastica

- L'agranulocitosi viene presa in considerazione in un SMQ separato
- In generale sono escluse condizioni maligne e premaligne ereditate.

NOTA - Nella versione 15.1, PT *Emoglobina diminuita* e PT *Emoglobina anormale* sono stati aggiunti come termini di ricerca generale a *Eritropenia ematopoietica (SMQ)*, sulla base di test eseguiti usando una grande varietà di dati farmacologici. Occorre però considerare che sebbene questi termini abbiano identificato con successo casi di interesse, sono stati frequentemente associati con segnalazioni non associate alle eritropenie ematopoietiche.

2.39.3 Struttura gerarchica

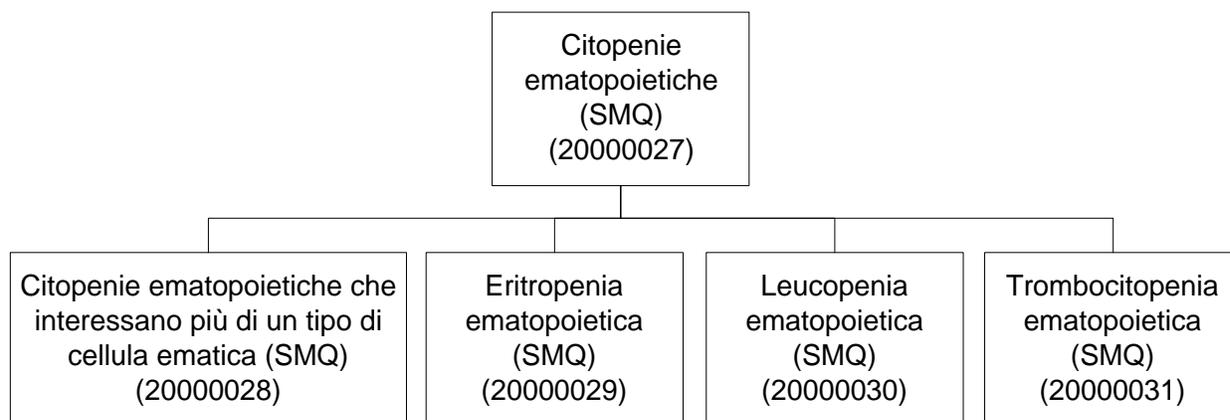


Figura 2-11. Struttura gerarchica di *Citopenie ematopoietiche (SMQ)*

2.39.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Citopenie ematopoietiche (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.39.5 Elenco bibliografico per *Citopenie ematopoietiche (SMQ)*

- CIOMS publication, "Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use"

2.40 Edema emodinamico, effusione e sovraccarico di fluidi (SMQ)
(Introduzione marzo 2008)

2.40.1 Definizione

- L'edema farmaco indotto è stato descritto per un certo numero di farmaci
- Meccanismi:
 - Sodio aumentato e riassorbimento dell'acqua da parte dei reni
 - Vasodilatatori potenti e calcio antagonisti (causano perdite capillari)
 - Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) che inibiscono la sintesi delle prostaglandine renali
 - Altri prodotti farmacologici associati ad edema periferico:
 - Antidepressivi
 - Estrogeni
 - Corticosteroidi
 - Inibitori della COX-2
- Definizione di edema:
 - Presenza di quantità insolitamente grandi di fluidi negli spazi tissutali intercellulari
 - Generalmente si riferisce a quantità dimostrabili di fluidi nei tessuti sottocutanei
 - Può essere localizzata (dovuta a ostruzione linfatica o venosa o ad aumento della permeabilità vascolare) o sistemica (dovuta ad insufficienza cardiaca o nefropatia)
 - Talvolta denominata da altri termini secondo la sede (ascite, idrotorace o idropericardio)
 - Un edema abnorme generalizzato è chiamato anasarca
 - Sinonimi: idrope
- Definizione di effusione:
 - Fuoriuscita di fluido da vasi linfatici o ematici in una cavità o nei tessuti
 - Risulta da forze idrostatiche alterate

2.40.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini coerenti con la definizione, inclusi i termini per cavità e sedi corporee specifiche

- Termini per terapia o trattamento dell'edema
- Termini per condizioni di sovraccarico di volume o di fluidi
- Termini per effusioni e edemi associati a somministrazione o dispositivo
- Esclusi:
 - Termini correlati a edema associato a procedura
 - Eccezione: edema associato a somministrazione o dispositivo (es.: PT *Edema in sede di catetere* è **incluso**)
 - Termini per edema con associazione remota o improbabile alla terapia con prodotto
 - Termini per effusione, gonfiore ed edema relative all'occhio
 - PT *Malattia venosa periferica*
 - Edema angioneurotico in quanto causato da un fenomeno immuno-mediato ampiamente descritto.
 - Molti dei termini che si trovano nell'SMQ esistente *Angioedema (SMQ)*, in modo particolare quelli relativamente caratteristici di questa condizione

2.40.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Edema emodinamico, effusioni e sovraccarico di fluidi (SMQ) ha soltanto termini di ricerca specifica. Quindi le ricerche generale e specifica producono esattamente gli stessi risultati. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.40.4 Elenco bibliografico per *Edema emodinamico, effusioni e sovraccarico di fluidi (SMQ)*

- Schroth, BE. Evaluation and management of peripheral edema. J Amer Acad Phys Assist , www.jaapa.com/
- Harrison's Internal Medicine
- Dorland's Medical Dictionary
- Stedman's Medical Dictionary 27th Edition, 2000

2.41 Patologie emolitiche (SMQ)

(Introduzione aprile 2005)

2.41.1 Definizione

- Un disturbo emolitico viene definito come anemia con segni di distruzione prematura degli eritrociti e iperplasia eritroide compensatoria.
- L'anemia emolitica è caratterizzata da
 - Aumento dei valori dei reticulociti
 - Aumento della bilirubina sierica non coniugata
 - Diminuzione (o assenza) di aptoglobina sierica
- Le cause possono essere raggruppate come segue:
 - Anomalie interne degli eritrociti (es.: difetti enzimatici, emoglobinopatie)
 - Anomalie della membrana degli eritrociti (es.: sferocitosi ereditaria, emoglobinuria parossistica notturna, anemia acantocitica)
 - Fattori estrinseci (es.: splenomegalia, anticorpi farmaco-indotti, emolisi microangiopatici, infezioni, tossine)

2.41.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Ambito di applicazione specifico: i termini che indicano emolisi, cioè le parole “emolisi” o “emolitico” sono generalmente inclusi. Sono anche inclusi le incompatibilità dei gruppi sanguigni, i segni immunologici o i risultati di test indicativi per l'emolisi. Sono anche incluse le condizioni descritte sopra associate a “neonato”.
- Ambito di applicazione generale: sono inclusi alcuni termini addizionali di referti di laboratorio che sono potenzialmente, ma non necessariamente, dovuti a emolisi.
- Sintomi non specifici di anemia, come l'affaticamento, sono generalmente esclusi.
- Sono esclusi altri segni, sintomi e referti di esami diagnostici non specifici dell'anemia emolitica, come ittero, murmure di flusso, aumento di LDH, anemia (non altrimenti specificata) e bilirubinemia (non altrimenti specificata).
- Sono anche esclusi i vari tipi di emoglobinopatie. L'emolisi in queste circostanze è una delle espressioni cliniche dovute a emoglobinopatia sottostante piuttosto che a effetti della terapia farmacologica.
- Sono esclusi i fattori predisponenti, come le anomalie enzimatiche eritrocitiche ereditarie e i difetti della membrana cellulare. Tuttavia, i termini relativi al deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi non sono esclusi perché l'anemia emolitica è una manifestazione molto frequente di questa condizione.

- Sono esclusi i termini relativi a infezione e intossicazione che non hanno “emolisi” o “emolitico” esplicitamente definito.

2.41.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie emolitiche (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1

2.41.4 Elenco bibliografico per *Patologie emolitiche (SMQ)*

- Reporting Adverse Drug Reactions. Definitions and criteria for their use. CIOMS publication, Ginevra, 1999

2.42 Emorragie (SMQ) (Introduzione marzo 2006)

2.42.1 Definizione

- L'emorragia è la fuoriuscita di sangue dai vasi, sanguinamento.
- Le piccole emorragie sono classificate secondo la dimensione come petecchia (molto piccola), porpora (fino ad 1 cm), ecchimosi (più grande).
- Un largo accumulo di sangue all'interno del tessuto viene chiamato ematoma.

2.42.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono esplicitamente a emorragia, ematoma, sanguinamento, ecchimosi, porpora, petecchie, trattamento per ematoma/sanguinamento/emorragia e rottura di vasi sanguigni, inclusi il cuore e le sue camere.
 - *PT Sangue nelle urine* è stato incluso in *Termini di emorragia (escl termini di laboratorio) (SMQ)* e in *Termini di laboratorio per emorragia (SMQ)* sebbene possa essere interpretato come un test di laboratorio senza affermare esplicitamente che era presente sangue nelle urine.
 - Questo termine viene solitamente usato per descrivere la scoperta di sangue nelle urine.
- Esclusi:
 - Termini che si riferiscono ad ostruzioni gastrointestinali
 - Termini che si riferiscono ad ulcere e perforazioni senza esplicita menzione di sanguinamento
 - Termini per valori normali di test di laboratorio, eccetto il *PT Sangue nelle urine* poiché potrebbe essere un segno di sangue nelle urine invece di un termine di test senza aggettivo qualificativo (vedere sopra)
 - Termini per febbre emorragica in quanto questa è di eziologia infettiva e non è associata a reazioni avverse a farmaci

2.42.3 Struttura gerarchica

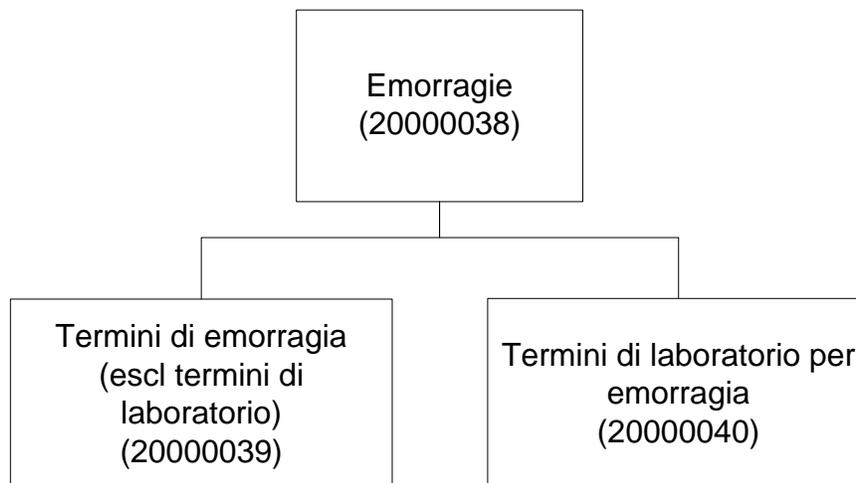


Figura 2-12. Struttura gerarchica di *Emorragie* (SMQ)

Questo SMQ ha due livelli gerarchici che consistono in una ricerca totale per emorragie (primo livello) e due SMQ subordinati (secondo livello), cioè:

- *Termini di emorragia (escl termini di laboratorio) (SMQ)*
- *Termini di laboratorio per emorragia (SMQ)*

2.42.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Emorragie (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.42.5 Elenco bibliografico per *Emorragie* (SMQ)

- Dorland's illustrated medical dictionary, Saunders, Philadelphia, 2000

2.43 Patologie dell'udito e del vestibolo (SMQ) (Introduzione marzo 2009)

2.43.1 Definizione

- Questo SMQ intende includere i disturbi dell'orecchio che possono essere farmaco-correlati
- Due SMQ subordinati creati per due funzioni dell'orecchio:
 - Udito
 - Equilibrio
- L'udito può essere compromesso, disturbato o accentuato
 - La perdita dell'udito e l'udito anormale non sono separati in questo SMQ in quanto queste condizioni si sovrappongono in alcuni pazienti
- In questo SMQ i termini inclusi sono disturbi del vestibolo in generale che hanno origine dall'orecchio interno
- Definizione: udito – abilità di percepire suoni; sensazione di suono opposto a vibrazione
 - La compromissione dell'udito può essere causata da:
 - una lesione nel canale uditivo esterno o nell'orecchio medio (perdita dell'udito conduttivo); **oppure**
 - una lesione dell'orecchio interno o dell'VIII nervo cranico (neurosensoriale)
 - La perdita uditiva neurosensoriale può essere ulteriormente differenziata come:
 - sensoria (coclea); **oppure**
 - neurale (VIII nervo cranico)
- Definizione: vestibolare – relativo al vestibolo dell'orecchio
 - I disturbi del vestibolo (orecchio interno) possono causare:
 - capogiri, vertigini, perdita dell'equilibrio, variazioni dell'udito, nausea, stanchezza, ansia, difficoltà di concentrazione e altri sintomi

2.43.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per disturbi dell'udito di qualsiasi tipo (perdita ma anche accentuazione/iperacusia)
 - Termini per disturbi dell'equilibrio che hanno origine nell'orecchio interno
 - Termini che riguardano le diagnosi sono inclusi come termini di ricerca specifica

- Termini per segni, sintomi e procedure sono generalmente inclusi nella ricerca generale
- Esclusi:
 - Termini per cause congenite
 - Termini per infezioni/cause infettive
 - Termini per tumori
 - Termini per disturbi del SNC che causano problemi di udito (es.: accidente cerebrovascolare) o problemi di equilibrio (es.: disturbi cerebellari)
 - Termini per condizioni causate da traumi fisici

NOTA - Sebbene i capogiri abbiano molte cause e chiaramente possano contribuire a recuperare interferenze, è stato suggerito di lasciare PT *Capogiro* nella ricerca generale (dell'SMQ subordinato *Patologie del vestibolo (SMQ)*) in quanto "vertigine" e "capogiro" possono essere intercambiabili.

2.43.3 Struttura gerarchica

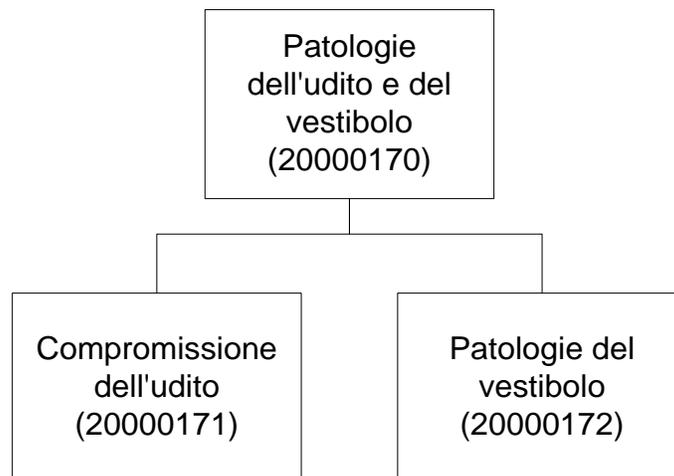


Figura 2-13. Struttura gerarchica di *Patologie dell'udito e del vestibolo (SMQ)*

2.43.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie dell'udito e del vestibolo (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.43.5 Elenco bibliografico per *Patologie dell'udito e del vestibolo (SMQ)*

- Stedman's Medical Dictionary, 27th edition, 2000
- Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th edition, 1999

SMQ INDIVIDUALI

- Vestibular Disorders Association, www.vestibular.org
- Otorhino-Laryngology, James B Snow, Jr., 1979

2.44 Patologie epatiche (SMQ)
(Introduzione aprile 2005)

2.44.1 Definizione

Patologie epatiche (SMQ) è relativamente complicato in quanto include eventi che riguardano l'intero organo. Esso comprende:

- Una ricerca completa di tutti i termini riguardanti il fegato, indipendentemente dal fatto che possano esserci possibili relazioni a effetti causati da farmaci
- Un certo numero di SMQ subordinate su temi specifici correlate al fegato
- Ricerche di termini per disturbi del fegato potenzialmente farmaco-indotti.

Codice SMQ	Termine SMQ
20000008	<i>Esami, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ)</i>
20000009	<i>Colestasi e ittero di origine epatica (SMQ)</i>
20000010	<i>Epatite non infettiva (SMQ)</i>
20000011	<i>Tumori del fegato maligni e non specificati (SMQ)</i>
20000208	<i>Tumori epatici maligni (SMQ)</i>
20000209	<i>Tumori epatici a malignità non specificata (SMQ)</i>
20000012	<i>Tumori del fegato benigni (incl cisti e polipi) (SMQ)</i>
20000013	<i>Insufficienza epatica, fibrosi, cirrosi e altre condizioni correlate a danni del fegato (SMQ)</i>
20000014	<i>Patologie congenite, familiari, neonatali e genetiche del fegato (SMQ)</i>
20000015	<i>Alterazioni emorragiche e della coagulazione correlate al fegato (SMQ)</i>
20000016	<i>Infezioni epatiche (SMQ)</i>
20000017	<i>Patologie epatiche specificamente riportate come correlate ad abuso di alcool (SMQ)</i>
20000018	<i>Patologie epatiche correlate a gravidanza (SMQ)</i>

Tabella 2-3. Argomenti delle *Patologie epatiche (SMQ)*

Ognuno di questi argomenti è un SMQ indipendente. Alcuni di loro sono ulteriormente raggruppati sulla base della loro relazione agli eventi avversi ad un farmaco (fare riferimento alla sezione “Struttura gerarchica” presentata qui sotto).

2.44.2 Criteri di inclusione/esclusione

- *Patologie epatiche (SMQ)*, SMQ di livello superiore, include tutti i termini relativi al fegato.
- L'*SMQ Patologie epatiche (SMQ)* raccoglie soltanto termini collegati ai SOC primari ma molti termini degli altri SOC hanno anche collegamenti secondari al SOC *Patologie epatobiliari*.
- Il termine “epatite” è spesso abusato nei rapporti di reazioni avverse quando ci si riferisce a qualsiasi tipo di danno epatico, sia o meno che siano state confermate lesioni istologiche. Questo problema non può ovviamente essere risolto da nessun SMQ e richiede un'analisi dei rapporti scritti e dei dati di laboratorio.
- *Esami, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ)*: molti dei termini di questo SMQ subordinato appartengono all'HLGT *Indagini epatobiliari* nel SOC *Esami diagnostici*. Tuttavia, molti termini di questo HLGT sono correlati ad esami come tali (senza un aggettivo qualificativo come “aumentato”) o ad esami con esito normale; questi termini non sono inclusi in questa ricerca. Inoltre questo SMQ contiene tutti i termini dell'HLT *Segni e sintomi epatobiliari* nel SOC *Patologie epatobiliari* e alcuni PT da altri SOC.
- *Colestasi e ittero di origine epatica (SMQ)*: questa ricerca include tutte le condizioni associate a ittero o colestasi di possibile origine epatica e quindi esclude i termini PT che indicano ittero causato da condizioni extraepatiche. Varie eziologie sono escluse.
- *Tumori del fegato maligni e non specificati (SMQ)*: tutti i termini di questo SMQ subordinato appartengono all'HLGT *Tumori epatobiliari maligni e non specificati* nel SOC *Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)*. Sono esclusi i tumori metastatici del fegato.
- *Tumori del fegato benigni (incl cisti e polipi) (SMQ)*: tutti i termini di questo SMQ subordinato appartengono al SOC *Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)*.
- *Insufficienza epatica, fibrosi, cirrosi e altre condizioni correlate a danni del fegato (SMQ)*: questo SMQ subordinato non è inteso per essere generalmente usato da solo ma in associazione con *Epatite non infettiva (SMQ)*.
- PT *Lesione del fegato* è incluso in *Insufficienza epatica, fibrosi, cirrosi e altre condizioni correlate a danni del fegato (SMQ)*. Questo termine è stato aggiunto alla versione 10.0 degli SMQ MedDRA. L'espressione "lesione del fegato" è spesso interpretata come causata da agenti chimici, come risultato di esposizione a farmaco; in alcuni casi, però, potrebbe essere usato per denotare trauma al fegato. Gli utenti dovrebbero esaminare attentamente i tipi di casi recuperati dal PT per determinare se la lesione del fegato è di natura traumatica o non traumatica.
- *Alterazioni emorragiche e della coagulazione correlate al fegato (SMQ)*: questo SMQ subordinato include diminuzioni dei livelli del fattore di coagulazione che possono essere dovuti ad una riduzione della funzionalità epatica e le variazioni

SMQ INDIVIDUALI

dei parametri di coagulazione del sangue dipendenti da questi fattori. I termini in questo SMQ subordinato provengono dal SOC *Esami diagnostici*.

- *Patologie epatiche specificamente riportate come correlate ad abuso di alcool (SMQ)*: questo SMQ contiene termini correlati a patologie associate all'alcool. Queste non sono state incluse in nessuno degli altri SMQ subordinati in quanto i termini correlati all'alcool non sono generalmente ricercati quando si cercano lesioni del fegato indotte da farmaci. Eventi possibilmente correlati ad alcool che possono anche avere altre cause (es.: la cirrosi) non sono stati inclusi in questo SMQ subordinato.
- *Patologie epatiche correlate a gravidanza (SMQ)*: questa ricerca contiene termini specificamente correlati a patologie associate alla gravidanza. Queste non sono state incluse in nessuno degli altri SMQ subordinati in quanto non vengono generalmente ricercate quando si cercano lesioni del fegato indotte da farmaci.
- Sono esclusi i termini unicamente associati alla colecisti e al dotto biliare.
- Sono esclusi i termini di esami diagnostici che non indicano un risultato o un esito normale.
- Sono esclusi i termini di condizioni epatiche causate da trauma.

2.44.3 Struttura gerarchica

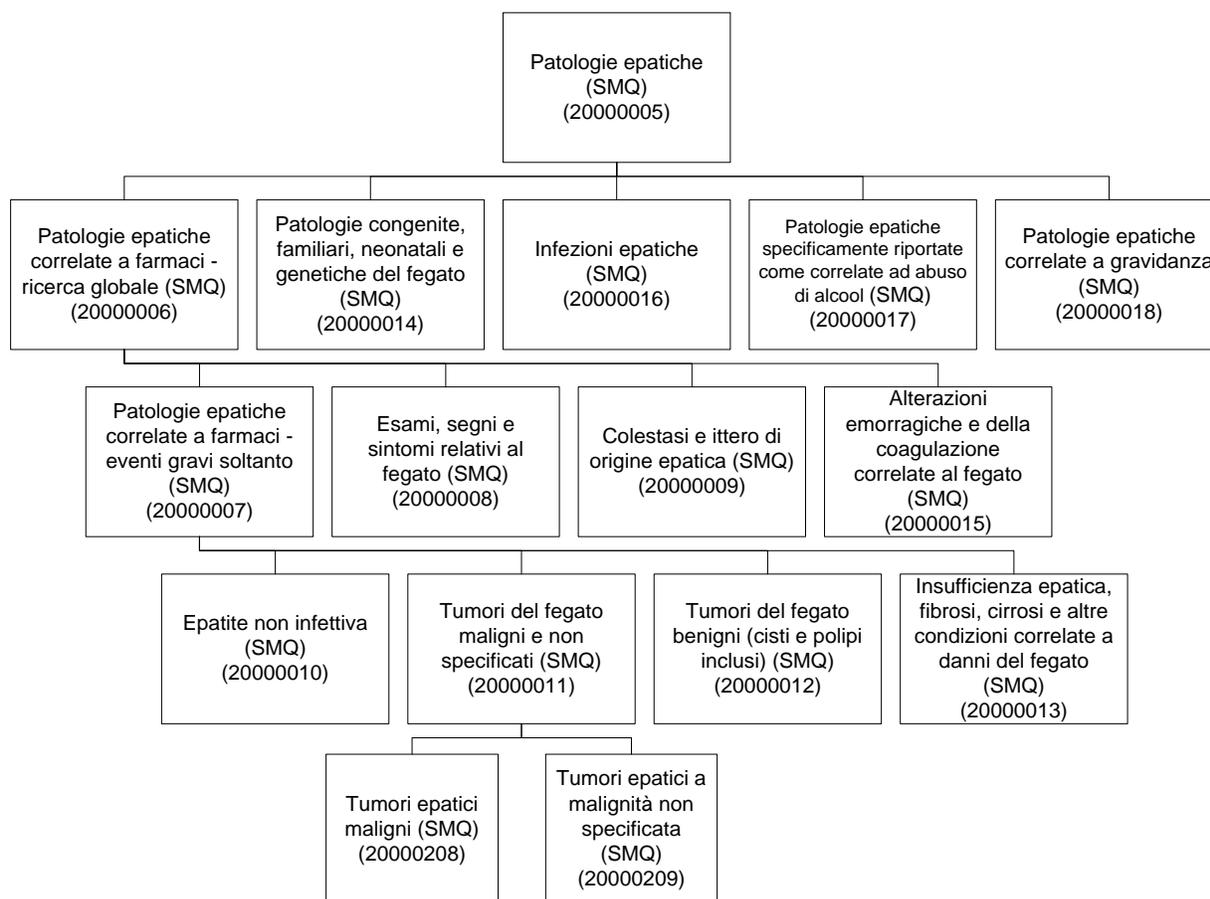


Figura 2-14. Struttura gerarchica di *Patologie epatiche (SMQ)*

Patologie epatiche (SMQ) consiste in una serie di SMQ legati gerarchicamente uno all'altro:

- L'SMQ principale, *Patologie epatiche (SMQ)*, è una ricerca completa di tutti i termini relativi al fegato, indipendentemente dal fatto che possano esserci relazioni a effetti dovuti a farmaci.
- *Patologie epatiche correlate a farmaci - ricerca globale (SMQ)* esclude gli eventi non associati a farmaci, come gli eventi congeniti, associati a infezioni, alcool e gravidanza, dall'inizio della ricerca di *Patologie epatiche (SMQ)*.
- Sotto *Patologie epatiche correlate a farmaci - ricerca globale (SMQ)*, un SMQ subordinato sulla tossicità grave a livello del fegato farmaco-indotta è rappresentato da *Patologie epatiche correlate a farmaci - eventi gravi soltanto (SMQ)*.

2.44.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie epatiche (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca generale e specifica.

I seguenti otto SMQ subordinati includono termini di ricerca generale e specifica. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

- *Colestasi e ittero di origine epatica (SMQ)*
- *Patologie congenite, familiari, neonatali e genetiche del fegato (SMQ)*
- *Patologie epatiche correlate a farmaci - ricerca globale (SMQ)*
- *Patologie epatiche correlate a farmaci - eventi gravi soltanto (SMQ)*
- *Insufficienza epatica, fibrosi, cirrosi e altre condizioni correlate a danni del fegato (SMQ)*
- *Epatite non infettiva (SMQ)*
- *Infezioni epatiche (SMQ)*
- *Esami, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ)*

I seguenti cinque SMQ subordinati includono termini di ricerca specifica soltanto. Quindi la ricerca generale e specifica producono esattamente lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella sezione 1.5.2.1.

- *Patologie epatiche specificamente riportate come correlate ad abuso di alcool (SMQ)*
- *Tumori del fegato benigni (incl cisti e polipi) (SMQ)*
- *Tumori del fegato maligni e non specificati (SMQ)*
- *Alterazioni emorragiche e della coagulazione correlate al fegato (SMQ)*
- *Patologie epatiche correlate a gravidanza (SMQ)*

Poiché i termini per gli esami diagnostici, i segni e i sintomi sono raggruppati nell'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ)*, gli SMQ subordinati di *Patologie epatiche (SMQ)* che contengono soltanto termini per risultati di esami diagnostici e patognomonici non sono quesiti indipendenti. Ad esempio, per trovare casi rilevanti di “infezioni epatiche” quelli recuperati dall'SMQ subordinato *Infezioni epatiche (SMQ)* potrebbero non essere sufficienti. I casi recuperati da termini per risultati di esami come i termini per i test di funzionalità epatica (che si trovano nell'SMQ subordinato *Esami, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ)*) potrebbero dover essere inclusi per ottenere un insieme completo di casi rilevanti. Proprio come per *Patologie biliari (SMQ)*, è richiesto un certo livello di intervento manuale quando si applicano gli SMQ subordinati. Occorre anche usare una valutazione di carattere medico.

2.44.5 Elenco bibliografico per *Patologie epatiche (SMQ)*

- Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, Mc Graw Hill, 2005, pp 1660-1236

2.45 Ostilità/aggressione (SMQ)

(Introduzione settembre 2007)

2.45.1 Definizione

- Aggressione: forma di comportamento che porta ad autoaffermazione, può originare da impulsi innati e/o da risposta a frustrazione, si può manifestare da comportamento distruttivo e aggressivo, da atteggiamento nascosto di ostilità e ostruzionismo o da un impulso autoespressivo sano all'autorità.
- Ostilità: tendenza caratterizzata dalla collera nei confronti di una persona o un gruppo e dal tentativo di far loro del male

2.45.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - PT che denotano alto rischio per ostilità o aggressione
 - PT contenenti LLT con alto rischio per ostilità o aggressione
 - Sintomi/sindromi altamente associati con ostilità/ aggressione che è comunemente una parte della malattia (es.: PT correlati al disturbo bipolare)
- Esclusi:
 - PT relativi a suicidio e autolesionismo, e PT relativi a demenza e delirio sono stati esclusi a causa della disponibilità di SMQ per queste condizioni
 - PT relativi a psicosi che non sono altamente associati con ostilità/aggressione. (Esiste un SMQ separato *Psicosi e disturbi psicotici (SMQ)*).
 - PT relativi ad alcol e droghe illecite in quanto probabilmente non sono causati da farmaci
 - Sindromi metaboliche (ipertiroidismo, ecc.) che potrebbero causare ostilità/aggressione sono state escluse in quanto troppo aspecifiche
 - Termini che denotano il paziente come vittima di crimine o di comportamento aggressivo (dove era chiaro che il paziente fosse la vittima)
 - Termini con "abusato" (inglese "abused") piuttosto che i termini di "abuso" (inglese "abuse") poiché sono esclusi perché non sono autoinflitti. Tuttavia in alcuni database potrebbe essere necessario includere questi termini in quanto certe pratiche di codificazione possono includere "abusato" (inglese "abused") al posto di "abuso" (inglese "abuse").
 - Termini che non sono specifici all'aggressione

2.45.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Ostilità/aggressione (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.45.4 Elenco bibliografico per *Ostilità/aggressione (SMQ)*

- Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th Edition, 2000
- The On-Line Medical Dictionary, CancerWEB project, Dec 1998

2.46 Iperglicemia/nuova insorgenza di diabete mellito (SMQ) (Introduzione marzo 2006)

2.46.1 Definizione

- La diagnosi di diabete mellito viene eseguita generalmente in base al reperto di laboratorio di un elevato livello di glucosio plasmatico a digiuno o tramite identificazione casuale di un incremento del glucosio plasmatico accompagnato dai sintomi classici dell'iperglicemia.
- L'iperglicemia diabetica è il risultato di una ridotta secrezione di insulina, di una ridotta utilizzazione del glucosio o di un incremento della produzione glucidica.
- Diabete mellito di tipo I:
 - Comprende circa il 10% dei casi
 - Deficienza insulinica da distruzione delle cellule beta autoimmunitaria (tipo IA) o idiopatica (tipo IB)
- Diabete mellito di tipo II:
 - Comprende circa il 90% dei casi
 - Alterazione eterogenea del metabolismo glucidico caratterizzata da insulino-resistenza di diversa gravità, insufficienza della secrezione insulinica e incremento della produzione epatica del glucosio
- Entrambi i tipi sono soggetti a suscettibilità genetica:
 - Nel tipo I, interazione con alcuni fattori ambientali
 - Nel tipo II, sono coinvolti fattori di rischio (es. obesità)
- Eziologie meno frequenti:
 - Difetti genetici specifici della secrezione o azione insulinica
 - Malattie del pancreas esocrino (es. pancreatite cronica)
 - Endocrinopatie secernenti ormoni ad azione contraria all'insulina (es. sindrome di Cushing)
 - Infezioni virali (es. da citomegalovirus)
 - Certi farmaci o prodotti chimici
 - Associazione con altre sindromi genetiche (es. sindrome di Down)
 - Complicazione della gravidanza in circa il 4%
- Farmaci sospettati di indurre iperglicemia e che potrebbero provocare una nuova insorgenza di diabete mellito.
 - Può manifestarsi come tipo I o II
 - Meccanismi:

- Diminuzione della produzione insulinica, inibizione della secrezione insulinica, e riduzione del volume delle cellule beta (es. ciclosporine)
- Distruzione autoimmune delle cellule beta e incremento degli anticorpi anti insulina (es. interleuchina-2)
- Glucogenesi stimolata dagli ormoni e ridotta sensibilità all'insulina (es. glucocorticosteroidi)
- Ridotta sensibilità insulinica (es. inibitori delle proteasi)
- Spesso queste condizioni sono reversibili con l'interruzione della terapia, o possono essere controllate da antidiabetici orali o con la somministrazione dell'insulina.
- Sintomatologia comune: polidipsia, polifagia, poliuria, and perdita di peso
- Altre anomalie metaboliche: ipercolesterolemia, e/o ipertrigliceridemia
- Concentrazioni insuliniche:
 - Ridotta nel tipo I
 - Inizialmente elevata nel tipo II; quindi in decremento con il progredire della malattia
- Complicazioni acute:
 - Chetoacidosi diabetica (DKA) particolarmente nel diabete di tipo I
 - Stato iperosmolare non chetosico (NKHS) specialmente nel diabete di tipo II
 - Entrambi DKA e NKHS possono provocare sintomi neurologici fino al coma.
- Complicazioni a lungo termine sono quelle di tipo microvascolare (es. retinopatia), macrovascolare (es. coronaropatia) e neuropatico (es. parestesie).
 - Gli effetti microvascolari sembrano legati al grado di iperglicemia.
 - Gli effetti macrovascolari potrebbero essere legati alla iperglicemia cronica e altre possibili condizioni concomitanti (es. ipertensione).

2.46.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che rappresentano manifestazioni acute del diabete mellito/iperglicemia
 - Altri termini che rappresentano:
 - Diabete mellito e le sue complicazioni più importanti
 - Anomalie del metabolismo dell'insulina o del glucosio previste in pazienti con diabete mellito o iperglicemia
 - Termini con radici quali “diabet-,” “glucosio,” “insulina,” “chetoni,” e “chetosi”

- La maggior parte dei termini collegati all'HLGT *Disturbi del metabolismo del glucosio (incl diabete mellito)*
- Termini di ricerca specifica erano quelli considerati molto specificamente collegati ad una nuova diagnosi o manifestazioni, segni o sintomi di diabete mellito di nuova insorgenza.
- Termini di ricerca generale, che possono anche indicare diabete di nuova insorgenza, ma sono meno specifici
- Esclusi:
 - Termini che rappresentano complicazioni a lungo termine

2.46.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Iperglicemia/nuova insorgenza di diabete mellito (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.46.4 Elenco bibliografico per *Iperglicemia/nuova insorgenza di diabete mellito (SMQ)*

- Oki JC and Isley WL. Diabetes mellitus. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (5th Ed). DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al (Eds). McGraw-Hill: New York, 2002. pg. 1335-1358.
- Powers AC. Diabetes mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine (15th Ed). Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al (Eds). McGraw-Hill: New York, 2001. pg. 2109-2137.
- Vanrenterghem YFC. Which calcineurin inhibitor is preferred in renal transplantation: tacrolimus or cyclosporine? Curr Opin Nephrol Hypertension 1999; 8(6):669-674.
- Fraenkel PG, Rutkove SB, Matheson JK et al. Induction of myasthenia gravis, myositis, and insulin-dependent diabetes mellitus by high-dose interleukin-2 in a patient with renal cell cancer. J Immunother 2002; 25(4):373-378.
- Costa J. Corticotrophins and corticosteroids. Meyler's Side Effects of Drugs (14th Ed). Dukes MNG (Ed). Elsevier:Amsterdam, 2000. pg. 1364-1395.
- Coates P. Miscellaneous hormones. Meyler's Side Effects of Drugs (14th Ed). Dukes MNG (Ed). Elsevier:Amsterdam, 2000. pg. 1520-1526.
- Heck AM, Yanovski LA, and Calis KA. Pituitary gland disorders. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (5th Ed). DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al (Eds). McGraw-Hill: New York, 2002. pg. 1395-1411.
- Currier J. Management of metabolic complications of therapy. AIDS 2002; 16(Suppl 4):S171-S176.
- Fantry LE. Protease inhibitor-associated diabetes mellitus: a potential cause of morbidity and mortality. JAIDS 2003; 32: 243-244.

SMQ INDIVIDUALI

- Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus. *CNS Drugs* 2002; 16(2):77-89.
- Citrome LL. The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second-generation antipsychotic agents. *Drugs of Today* 2004; 40(5):445-464.
- Melkersson K and Dahl M-L. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64(7):701-723.

2.47 Ipersensibilità (SMQ) (Introduzione marzo 2013)

2.47.1 Definizione

- Scopo di questo SMQ:
 - Supportare le ricerche nei database per trovare reazioni allergiche/ipersensibilità potenzialmente correlate a farmaci/vaccini in connessione con i Piani di gestione del rischio, i Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza dei farmaci (PSUR) e altre attività di sorveglianza
 - Creato per reperire tutti i tipi di casi possibilmente correlati a ipersensibilità/reazioni allergiche
 - Non intende differenziare fra i diversi tipi di reazioni di ipersensibilità come la classificazione di Coombs
- Esistono già diversi SMQ che si riferiscono a condizioni allergiche specifiche (es.: *Reazione anafilattica (SMQ)*, *Angioedema (SMQ)*)
- Il termine “ipersensibilità” è spesso usato in maniera molto generale per descrivere un vasto numero di condizioni correlate ad una risposta esagerata da parte dell'organismo a un agente estraneo
 - Un uso più ristretto si riferisce a reazioni allergiche di tutti i tipi
- Molti termini inclusi in *Ipersensibilità (SMQ)* non consentono differenziazione fra ipersensibilità/reazioni allergiche e altre cause per un dato evento e quindi è richiesta un'ulteriore analisi dei casi recuperati dall'SMQ

2.47.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Tutti i termini che indicano condizioni allergiche o di ipersensibilità potenzialmente correlate a farmaco/vaccino e altri prodotti medicali
 - Specifico = condizioni per cui l'allergia è una delle cause principali
 - Generale = condizioni per le quali altre cause sono più probabili
 - Termini di risultati di esami diagnostici che indicano allergia/ipersensibilità

NOTA - In alcuni casi, per eventi con apparenza fenomenologica simile, alcuni PT sono stati inclusi come termini di applicazione generale o specifica e alcuni non sono stati inclusi affatto, in base alla possibilità di una relazione alla somministrazione di farmaco/vaccino.

- Esclusi:
 - Termini di patologie autoimmuni

SMQ INDIVIDUALI

- Se tuttavia queste condizioni sono necessarie ai fini di una ricerca, l'utente può fare riferimento all'HLGT *Patologie autoimmuni* che fornisce un gruppo completo di tali termini.
- Termini che si riferiscono a rigetto da trapianto che, se necessari, sono inclusi nell'HLT *Rigetti di trapianto*.
- Termini che si riferiscono a reazioni idiosincratice.
 - Se questi fossero necessari (reazioni che rappresentano una reazione anormale a un farmaco, non una reazione causata da allergia), l'utente può fare riferimento al PT *Reazione idiosincrasica da farmaco*
 - Termini sulle allergie correlate ad altre cause come (es.: per animali, cibo, ecc.)
 - Termini relativi alla profilassi
 - Termini relativi all'orticaria da cause diverse da farmaci/vaccini

2.47.3 Elenco bibliografico per *Ipersensibilità (SMQ)*

- [Nessuno]

2.48 Ipertensione (SMQ) (Introduzione settembre 2008)

2.48.1 Definizione

- L'ipertensione si definisce come pressione arteriosa elevata
- Cause:
 - Sconosciute (ipertensione essenziale o idiopatica)
 - Associate ad altre malattie primarie (ipertensione secondaria)
- Vari criteri per l'intervallo soglia vanno da 140 mm Hg sistolica e 90 mm Hg diastolica a 200 mm Hg sistolica e 110 mm Hg diastolica
- Secondo le linee guida sull'ipertensione ESH/ESC 2003 e NHLBI, la pressione ottimale è inferiore a 120/80 mm Hg. Si definisce preipertensione una pressione di 120-139/80-89 mm Hg.
- Definizioni più nuove caratterizzano l'ipertensione come una complessa sindrome cardiovascolare progressiva
- La maggior parte dei pazienti è asintomatica; l'ipertensione si definisce soltanto misurando la pressione
- Segni e sintomi:
 - Cefalea (soltanto nell'ipertensione grave)
 - Altri possibili problemi correlati: Capogiro, faccia arrossata, affaticamento precoce, palpitazioni e nervosismo
 - Segnalazioni riferibili a effetti vascolari: Epistassi, ematuria e annebbiamento della vista
 - Presentazioni comuni di emergenze ipertensive: Dolore al torace, dispnea e deficit neurologico
 - Presentazioni neurologiche: cefalea occipitale, emorragia o infarto cerebrale, disturbo visivo o encefalopatia ipertensiva
- Nessuna variazione patologica primaria si manifesta nell'ipertensione primaria. Si sviluppano poi sclerosi arteriolari generalizzate in modo particolare nei reni.
- L'ipertensione è un importante fattore di rischio per gli eventi cardiovascolari, quali infarto del miocardio e ictus. Sono essenziali una diagnosi e un trattamento precoci.

2.48.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Tutti i termini che si riferiscono a quanto viene definito ipertensione primaria/essenziale/idiopatica

- Forme secondarie di ipertensione, ad esempio causata da malattia vascolare renale o parenchimale o ipertensione dovuta a cause endocrine se indicate come tali
- PT *Sindrome metabolica* perché l'ipertensione è parte della definizione
- Patologie ipertensive correlate alla gravidanza
- Valori anormali coinvolti nell'attivazione del sistema renina-angiotensina
- Valori anormali dei neurotrasmettitori/ormoni simpaticomimetici
- Marker diagnostici e termini procedurali terapeutici per l'ipertensione
- Termini che si riferiscono a danni degli organi finali purché comprendano il termine "ipertensivo" come parte del concetto. Per trovare un gruppo completo di termini di potenziali danni di organi finali occorre applicare SMQ più specifici, es.: *Cardiopatía ischemica (SMQ)*, *Condizioni associate a emorragie e accidenti cerebrovascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)*
- Esclusi:
 - Condizioni/patologie congenite che possono essere associate all'ipertensione o causare l'ipertensione
 - Ipertensione polmonare, ipertensione portale, ipertensione intracranica, ipertensione intraoculare e i loro segni e sintomi specifici
 - Condizioni mediche che includono conseguenze a lungo termine sugli organi che possono essere causati da ipertensione, es.: infarto miocardico, ictus, aterosclerosi, a meno che "ipertensivo" non faccia parte del concetto.
 - Manifestazioni neurologiche dell'encefalopatia ipertensiva nell'ipertensione maligna, es.: edema cerebrale, convulsioni, coma
 - Fattori di rischio cardiovascolari, es.: obesità centrale, diabete mellito, fumo, iperlipidemia e molti altri
 - Segni e sintomi dell'ipertensione comunemente osservati, es.: cefalea e capogiro
 - Termini che si riferiscono a cause potenziali di ipertensione secondaria

NOTA - Gli utenti di questo SMQ dovrebbero prendere in considerazione una ricerca per eziologia, segni e sintomi e termini conseguenti esclusi da questo SMQ (vedere la Tabella 2 nella documentazione originale del gruppo di lavoro del CIOMS) se l'ipertensione potrebbe essere un segno de novo. Gli utenti devono anche considerare di usare altri SMQ, quali *Cardiopatía ischemica (SMQ)* e *Condizioni associate a emorragie e accidenti cerebrovascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)* per identificare le conseguenze dell'ipertensione.

2.48.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Ipertensione (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.48.4 Elenco bibliografico per *I*pertensione (SMQ)

- Journal of Hypertension 2003, Vol 21 No 10
- Journal of Hypertension 1999, Vol 17 No 2
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Ed (2005). Part 8, Sect. 4
- Dorland's Medical Dictionary, 30th Edition, 2003

2.49 Ipoglicemia (SMQ)
(Introduzione marzo 2016)**2.49.1 Definizione**

- L'ipoglicemia è caratterizzata da valori di glucosio plasmatico (generalmente inferiori a 50 mg/dl) che possono causare segni o sintomi (es. variazioni dello stato mentale). L'ipoglicemia generalmente è causata da anomalie nei meccanismi coinvolti nella omeostasi del glucosio.
 - La diagnosi di ipoglicemia si basa sulla triade di Whipple che include generalmente glicemia bassa, presenza di sintomi e inversione di questi sintomi quando i livelli di zuccheri nel sangue vengono riportati ai valori normali.
 - La vera prevalenza è il 5-10% di pazienti che presenta sintomi che indicano ipoglicemia.
 - I sintomi ipoglicemici sono relativi all'attivazione simpatica e alla disfunzione cerebrale causati dai livelli bassi di glucosio. Questo determina sudorazione, palpitazioni, tremore, ansietà e fame. La riduzione della disponibilità di glucosio per il cervello (neuroglicopenia) può causare confusione, difficoltà di concentrazione, irritabilità, allucinazioni, compromissione focale, coma e alla fine morte.
- Le varie forme e cause dell'ipoglicemia includono:
 - Farmaci come etanolo, aloperidolo, pentamidina, chinino, salicilati, sulfonamidi (o sulfamidici) e agenti ipoglicemici orali sono stati associati all'ipoglicemia come anche tanti altri farmaci.
 - Uso e abuso furtivo di sulfaniluree – ipoglicemia autoindotta che può essere osservata negli operatori sanitari o nei parenti che si occupano di membri familiari affetti da diabete.
 - Insulina esogena – ad esempio, tumori del pancreas causati da insulina (tumori delle cellule insulari) e tumori delle cellule non beta.
 - Ipoglicemia reattiva – idiopatica, dovuta a problemi alimentari (ad esempio pazienti con previa chirurgia dell'apparato digerente superiore), o a deficit enzimatici congeniti (ad esempio intolleranza ereditaria al fruttosio).
 - Ipoglicemia a digiuno
 - Nesidioblastosi è un termine medico per ipoglicemia iperinsulinemica attribuita alla funzione eccessiva delle cellule beta pancreatiche con apparenza microscopica anormale. Più recentemente il termine

nesidioblastosi è stato usato per descrivere una forma di iperinsulinismo acquisito con iperplasia delle cellule beta negli adulti, specialmente dopo un intervento gastrointestinale.

- Potrebbero anche essere coinvolti deficit enzimatici ereditari e difetti nell'ossidazione degli acidi grassi.

- Altre cause dell'ipoglicemia includono:
 - Ipoglicemia autoimmune
 - Malattie critiche
 - Esercizio fisico (pazienti diabetici)
 - Gravidanza
 - Glicosuria renale
 - Ipoglicemia chetotica dell'infanzia
 - Insufficienza surrenale
 - Ipopituitarismo
 - Inedia
 - Artefatto di test di laboratorio

- La terapia per l'ipoglicemia è il glucosio. Altri farmaci possono essere usati in base alla causa sottostante o ai sintomi che l'accompagnano.

2.49.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per varie forme di ipoglicemia che generalmente includono la parola 'ipoglicemia' o una variazione di 'ipoglicemia' nel termine

 - Termini per referti di laboratorio rilevanti che supportano la diagnosi di ipoglicemia

 - Termini per segni e sintomi caratteristici dell'ipoglicemia

 - Termini per interventi terapeutici rilevanti che possono indicare un caso di ipoglicemia

- Esclusi:
 - Termini per eziologie di ipoglicemia

 - Termini per forme congenite di ipoglicemia

 - Termini che si riferiscono principalmente al diabete mellito

 - Termini che si riferiscono a sintomi non specifici che si manifestano con l'ipoglicemia ma non sono altamente caratteristici e potrebbero potenzialmente creare interferenze (es.: concetti come comportamento anormale, malessere e stanchezza)

2.49.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca
Ipoglicemia (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

La ricerca di ambito generale deve essere applicata con cautela perché la natura generalmente aspecifica dei segni e dei sintomi dell'ipoglicemia può causare interferenze di fondo. Durante il testing i termini di ambito generale hanno dimostrato una scarsa differenziazione fra i controlli positivi e negativi.

2.49.4 Elenco bibliografico per *Ipoglicemia (SMQ)*

- Hamdy, O. Hypoglycaemia. Medscape Reference.
<http://emedicine.medscape.com/article/122122-overview#showall>
- Merck Manual, 17th ed.

2.50 Ipokaliemia (SMQ)
(Introduzione marzo 2019)**2.50.1 Definizione**

- L'ipokaliemia è una concentrazione di potassio (K) plasmatico inferiore a 3,5 mEq/l causata da una carenza dei depositi corporei totali di potassio o da un anormale spostamento del potassio all'interno delle cellule.⁽¹⁾
- Cause:
 - Riduzione dell'assunzione di potassio
 - Perdite eccessive di potassio dai reni o dal tratto gastrointestinale
 - Tra i farmaci che causano ipokaliemia sono inclusi diuretici, lassativi, antimicrobici, mineralcorticoidi e glucocorticoidi, agonisti dei recettori beta-2.^(1,2)
- I segni clinici dipendono dal grado di deplezione del potassio e possono includere
 - Debolezza muscolare, crampi muscolari, fascicolazioni
 - Ileo paralitico
 - Ipoventilazione e ipotensione (quando l'ipokaliemia è grave)
- I cambiamenti nell'ECG generalmente avvengono quando il potassio sierico è < 3 mEq/L, e includono
 - Sottolivellamento del tratto ST, depressione dell'onda T e onda U prominente
 - In presenza di un'ipokaliemia marcata, l'onda T diventa progressivamente più piccola mentre l'onda U diventa sempre più grande
- L'ipokaliemia può causare aritmie che includono
 - Contrazioni atriali e ventricolari premature, tachiaritmie atriali e ventricolari e blocco atrioventricolare di II e III grado
 - Infine può manifestarsi fibrillazione ventricolare
- Terapia
 - Terapia sostitutiva di potassio orale, da 20 a 80 mEq/die a meno che i pazienti abbiano cambiamenti nell'ECG o sintomi gravi.
 - Per le aritmie ipokaliemiche, viene somministrato cloruro di potassio per via endovenosa attraverso la vena centrale, ad un massimo di 40 mEq/h e soltanto con monitoraggio cardiaco continuo; l'infusione IV di routine non deve superare 10 mEq/h.

2.50.2 Criteri di inclusione/esclusione

- **Inclusi:**
 - Termini che si riferiscono direttamente all'ipokaliemia o alla deplezione di potassio
 - Esami diagnostici che si riferiscono direttamente a valori ridotti o anormali di potassio sia nel sangue che nelle urine.
 - Esami associati ai diversi stati di ipokaliemia, come gli esami ECG tipici dei livelli bassi di potassio
 - Aritmie cardiache caratteristiche dell'ipokaliemia
 - Altri segni e sintomi frequentemente associati a livelli bassi di potassio come l'ipotensione e l'ipoventilazione
- **Esclusi:**
 - Cause di ipokaliemia molto specifiche e strettamente correlate (come la sindrome di Fanconi e l'acidosi renale tubulare
 - Segni e sintomi relativi a muscoli non specifici e anomalie del tono
 - Termini per esami diagnostici senza aggettivo
 - Segni e sintomi poco correlati a livelli bassi di potassio
 - Forme congenite di ipokaliemia

2.50.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Ipokaliemia (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.50.4 Elenco bibliografico per *Ipokaliemia (SMQ)*

1. Merck Manual, Professional version; March 2018
2. Kardalas E. et al. Hypokalemia : a clinical update ; Endocr Connect 2018 Apr; 7 (4): R135 – R 146. Published online 2018 Mar 14. doi: [10.1530/EC-18-0109](https://doi.org/10.1530/EC-18-0109)

2.51 Iponatremia/SIADH (SMQ)

(Introduzione settembre 2007)

2.51.1 Definizione

- L'iponatremia è stata riferita in associazione con una varietà di condizioni mediche quali:
 - l'insufficienza adrenale, l'insufficienza cardiaca congestizia, la cirrosi epatica, la sindrome nefrosica, l'ipotiroidismo, la polidipsia psicogena, l'iperglicemia, l'insufficienza renale acuta e cronica, il vomito, la diarrea e la SIADH
- L'iponatremia può essere:
 - Ipovolemica: associata a deplezione di sodio e acqua (dovuta a vomito o diarrea)
 - Ipervolemica: associata a eccesso di fluido ed edema (dovuta a insufficienza cardiaca congestizia o sindrome nefrosica)
 - Isovolemica: associata a normale o modesta espansione del volume extracellulare (la causa più comune è la SIADH)
- La SIADH è associata a varie condizioni mediche come:
 - Tumori (in particolare carcinomi), patologie del sistema nervoso centrale (ictus, emorragia intracranica o ematoma intracranico, encefalite o meningite o psicosi acuta) e patologie polmonari (polmonite, tubercolosi, asma, malattia polmonare ostruttiva cronica)
- L'iponatremia come la SIADH è anche associata a certi farmaci come:
 - Farmaci attivi per il SNC: antidepressivi triciclici, inibitori della monoaminossidasi (MAOI), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), trazodone, anticonvulsivanti (in particolare carbamazepina) e neurolettici
 - Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e acetaminofene
 - Diuretici tiazidici e furosemide
 - Sulfoniluree (in particolare clorpropamide)
 - Inibitori enzimatici di conversione dell'angiotensina
 - Molti agenti antineoplastici (in particolare ciclofosfamide)
- L'iponatremia di solito si definisce come sodio sierico < 135 mEq/l
 - Se si manifesta in forma leggera o graduale, può essere asintomatica
 - Se si manifesta in forma grave (sodio sierico <120 mEq/l) o rapida, i segni e i sintomi che si presentano suggeriscono intossicazione da acqua

- Sintomi di edema cerebrale: cefalea, confusione mentale, disorientamento, encefalopatia, tremore, alterazioni dell'andatura, convulsioni e coma
- Altri sintomi sono: nausea, vomito e debolezza muscolari o crampi
- Altre anomalie di laboratorio (oltre alla diminuzione di sodio sierico): riduzione dell'osmolarità plasmatici, aumento o riduzione dell'osmolarità urinaria, e aumento o riduzione della concentrazione di sodio urinario
- La diagnosi di SIADH si basa sull'esclusione di altre cause di iponatremia

2.51.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per i seguenti concetti:
 - Iponatremia
 - SIADH
 - Indici di laboratorio per riduzione delle concentrazioni di sodio sierico
 - Indici di laboratorio per riduzione di osmolarità sierica
 - Indici di laboratorio per variazioni della concentrazione di sodio urinario
 - Indici di laboratorio per variazioni di osmolarità urinaria
 - La ricerca specifica include PT specificamente correlati a iponatremia, SIADH e sodio sierico anormale o ridotto o concentrazioni di ormoni antidiuretici
 - La ricerca generale include PT ulteriori per anomalie degli elettroliti del sangue o osmolarità o anomalie del sodio urinario o osmolarità che suggeriscono iponatremia e/o SIADH
- Esclusi:
 - Vedere la NOTA sotto riguardante i casi recuperate da questo SMQ.

NOTA - La diagnosi di iponatremia e/o di SIADH dipende dalla presenza di anomalie rilevanti negli esami di laboratorio. Siccome questi test di laboratorio sono probabilmente stati eseguiti come parte della diagnosi differenziale e successivamente segnalati se anormali per le manifestazioni più gravi di queste condizioni nel SNC (quali convulsioni o coma), casi che riportano tali manifestazioni gravi ma che non riportano allo stesso tempo risultati anormali rilevanti di esami di laboratorio sono esclusi da questo SMQ. In modo simile, casi che riportano manifestazioni meno gravi (quali nausea, vomito, confusione e cefalea) ma che non riportano allo stesso tempo risultati anormali rilevanti di esami di laboratorio sono anch'essi esclusi da questo SMQ, poiché, se i sintomi meno severi sono i soli eventi segnalati non sono probabilmente informativi e contengono informazioni insufficienti per valutare un possibile ruolo della iponatremia e/o SIADH nell'eziologia degli eventi segnalati.

2.51.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Iponatremia/SIADH (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.51.4 Elenco bibliografico per *Iponatremia/SIADH (SMQ)*

- Foote EF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and diabetes insipidus. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Tisdale JE and Miller DA (Eds). American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda, MD, 2005. pg. 611-624
- Joy MS and Hladik GA. Disorders of sodium, water, calcium, and phosphorus homeostasis. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (5th Ed). DiPiro JT, Talbert RL, and Yee GC et al (Eds). McGraw-Hill: New York, NY. 2002. pg. 953-979
- Robertson GL. Disorders of the neurohypophysis. Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Ed). Kasper DL, Braunwald E, and Fauci AS et al (Eds). McGraw-Hill: New York, NY. 2005. pg. 2097-2104
- Singer GG and Brenner BM. Fluid and electrolyte disturbances. Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Ed). Kasper DL, Braunwald E, and Fauci AS et al (Eds). McGraw-Hill: New York, NY. 2005. pg. 252-263

2.52 Episodio ipotónico-iporesponsivo (SMQ)
(Introduzione settembre 2011)

2.52.1 Definizione

- L'episodio ipotónico-iporesponsivo è caratterizzato da:
 - Insorgenza improvvisa di riduzione del tono muscolare
 - Iporeattività (a stimoli verbali o di altro tipo)
 - Variazione nel colore della pelle (pallore, cianosi)

- Si è manifestato dopo l'immunizzazione con i seguenti vaccini:
 - Differite
 - Tetano
 - *Haemophilus influenzae* tipo b
 - Epatite B

- La maggior parte delle segnalazioni è avvenuta dopo la somministrazione di vaccini con una componente antipertossica

- Più frequentemente è associato con:
 - Vaccini a cellula intera rispetto a quelli acellulari
 - Durante l'immunizzazione primaria, generalmente dopo la prima dose

- Non è chiaro se i fenomeni osservati siano correlati a:
 - Caratteristiche del vaccino
 - Un fenomeno immunologico
 - Componenti tossici presenti nel vaccino
 - Combinazione di fattori

- Nel sistema di sorveglianza dei vaccini in USA (VAERS) si è notato che un numero leggermente superiore di femmine (53%) rispetto ai maschi ha manifestato episodi ipotónici-iporesponsivi, mentre il sistema di sorveglianza dei vaccini nei Paesi Bassi ha notato un numero maggiore di casi nei maschi

- Il tempo di insorgenza dei segni dopo l'immunizzazione è generalmente di tre - quattro ore, ma potrebbe variare da immediatamente fino a un massimo di 48 ore dopo l'immunizzazione

- L'episodio di solito dura da sei a trenta minuti

- Un massimo di un terzo dei casi descrive anche presenza di piresia.

- Il gruppo di lavoro Brighton Collaboration (BC) per l'episodio ipotónico-iporesponsivo, cercando di sviluppare una definizione di caso per l'episodio

ipotonico-iporesponsivo, ha descritto algoritmi diagnostici con tre livelli di certezza basati su osservazioni cliniche al momento dell'episodio:

Parametro	Livello di certezza diagnostica				
	Livello 1	Livello 2		Livello 3	
Responsività	Iporesponsivo o non responsivo	Iporesponsivo o non responsivo	Iporesponsivo o non responsivo	Iporesponsivo o non responsivo	Non noto
Tono muscolare	Ipotonia	Ipotonia	Non noto	Normale	Ipotonia
Variazioni cutanee	Pallore o cianosi	Non noto	Pallore o cianosi	Pallore o cianosi	Pallore o cianosi

Tabella 2-4. Livelli algoritmici di certezza diagnostica per gli episodi ipotonici-iporesponsivi

2.52.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per l'entità diagnostica stessa
 - Termini per segni e sintomi direttamente o indirettamente derivati dalla definizione del BC per episodio ipotonico-iporesponsivo come la cianosi
- Esclusi:
 - Termini che non sono collegati alla diagnosi di episodio ipotonico-iporesponsivo

NOTA - La definizione del BC dichiara specificamente che non esistono studi di laboratorio che possono essere usati per confermare la diagnosi di episodio ipotonico-iporesponsivo . Questi non possono però essere considerati come esclusi definitivamente dall'SMQ in quanto sviluppi futuri nella diagnosi e nel trattamento dell'episodio ipotonico-iporesponsivo potrebbero includere studi di laboratorio.

NOTA - Sulla base dei risultati dei test del gruppo di lavoro del CIOMS per gli SMQ, l'algoritmo BC di livello 1 è quello raccomandato sul quale basare questo SMQ

2.52.3 Algoritmo

Le categorie algoritmiche per *Episodio ipotonico-iporesponsivo (SMQ)* sono definite come segue:

- Categoria A: termini specifici
- Categoria B: ipotonia

- Categoria C: iporesponsività
- Categoria D: pallore/cianosi

Al fine di applicare l'algoritmo per questo SMQ, un rapporto è considerato caso rilevante per ulteriore esame se:

Si definisce caso di interesse quando:

- Include un termine della categoria A (ambito di ricerca specifico)

OPPURE

- Include almeno un termine dalla categoria B + categoria C + categoria D

Gli utenti potrebbero scegliere di usare ulteriori algoritmi.

2.52.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche specifica e generale, *Episodio ipotonico-iporesponsivo (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio delineare l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutto si recuperano casi rilevanti applicando il quesito SMQ come SMQ specifico/generale (vedere la sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per piccoli gruppi di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per *Episodio ipotonico-iporesponsivo (SMQ)* è A oppure (B e C e D). I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.52.5 Elenco bibliografico per Episodio ipotonico-iporesponsivo (SMQ)

- Buettcher, M et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2007; 25: 5875 – 5881.
- DuVernoy, TS, Braun, MM and the VAERS Working Group. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics* 2000; 106(4): e52.
- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*. 1981;68(5):650-659.
- Daptacel® [foglio illustrativo]. Toronto, Ontario, Canada: Sanofi Pasteur Limited; 2008.
- Recombivax® [foglio illustrativo]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2007.

2.53 Malattie immuno-mediate/autoimmuni (SMQ)

(Introduzione settembre 2020)

2.53.1 Definizione

- Le malattie immuno-mediate sono caratterizzate da disregolazione immunitaria causata da infiammazione diretta contro i tessuti propri del corpo che comporta il danno dei tessuti stessi
- Le malattie autoimmuni coinvolgono specificamente lo sviluppo di un'iper-reattività immunitaria con anticorpi e cellule T antigene-specifiche diretti contro gli antigeni nativi.
- L'eziologia delle malattie immuno-mediate non è chiara, ma include:
 - Fattori genetici
 - Infezione
 - Trauma
 - Farmaci che influenzano il sistema immunitario
- La patofisiologia dell'infiammazione immuno-mediata può coinvolgere combinazioni di:
 - Cellule T autoreattive
 - Autoanticorpi
 - Citochine infiammatorie
 - Attivazione del complemento
- Non tutte le malattie immuno-mediate hanno un meccanismo autoimmune specifico che può essere dimostrato
- Gli agenti immunoterapici del cancro come le citochine e gli anticorpi monoclonali sono stati associati ad eventi avversi immuno-mediati che sono di natura infiammatoria o autoimmune. I meccanismi possono rappresentare:
 - Un disturbo immuno-mediato de novo
 - L'esacerbazione di una condizione preesistente
- Le malattie immuno-mediate rappresentano anche un problema potenziale per i vaccini che usano adiuvanti nuovi e innovativi per amplificare la risposta immunitaria
- Le tossicità sono diverse e qualsiasi sistema di organi potrebbe essere potenzialmente influenzato
 - Gli eventi più comuni sono rappresentati da reazioni cutanee e del tratto gastrointestinale e respiratorio
 - Le reazioni meno comuni includono eventi neurologici e disfunzione endocrina

- Il trattamento di eventi immuno-mediati causati da immunoterapia include:
 - Immunosoppressione con corticosteroidi
 - Agenti immunomodulatori specifici come gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)

2.53.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono a disturbi immuno-mediati e autoimmuni che potrebbero essere potenzialmente associati ad agenti immunoterapici e vaccini
 - Condizioni in cui esiste una forte evidenza, anche se non completamente confermata di un processo patofisiologico autoimmune o immuno-mediato (es. artrite reumatoide, eritema nodoso)
 - Le neuropatie craniche sono incluse a causa della potenziale associazione con la somministrazione di vaccini. Sono incluse come termini di ambito generale.
 - Controparti senza aggettivo per condizioni "autoimmuni" o "immuno-mediate", es. PT *Epatite* è incluso come controparte del PT *Epatite autoimmune* e PT *Epatite immuno-mediata*. Questi termini senza aggettivo sono generalmente termini di ambito generale in quanto potrebbero non necessariamente rappresentare disturbi immuno-mediati/autoimmuni. Tuttavia potrebbero essere utili per scaricare casi potenziali in cui ci sia stata mancanza di specificità nella segnalazione o nella codificazione di concetti appropriati immuno-mediati,
 - Termini ematologici senza aggettivo che potrebbero fungere da controparti non sono invece inclusi in quanto potrebbero introdurre potenziali interferenze (es. PT *Neutropenia*)
 - Termini di esami di laboratorio rilevanti per processi immuno-mediati inclusi autoanticorpi e proteine immuno-mediate. Sono inclusi come termini di ambito generale.
- Esclusi:
 - Segni e sintomi associati a disturbi immuno-mediati e autoimmuni sono generalmente esclusi a causa della loro natura non specifica e perché possono creare interferenze, come i concetti di diarrea e orticaria.
 - Condizioni immuno-mediate post-infezione
 - Termini che classificano la severità delle malattie
 - Disturbi di ipersensibilità, angioedema o reazioni anafilattiche in cui non possono essere dimostrati meccanismi autoimmuni.
 - Reazioni cutanee localizzate

- Malattie autoimmuni congenite

2.53.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Malattie immuno-mediate/autoimmuni (SMQ) include caratteristiche di termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.53.4 Lista della bibliografia per *Malattie immuno-mediate/autoimmuni (SMQ)*

- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768.
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-574.
- Da Silva, FT, De Keyser, F, Lambert, PH, Robinson, WH, Westhovens, R, and Sindic, C. Optimal approaches to data collection and analysis of potential immune mediated disorders in clinical trials of new vaccines. *Vaccine*. 2013; 31: 1870-1876.
- Kieseier B, Mathey E, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; 31 (4).
- Kuek A, Hazleman BL, Östör AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007 Apr; 83(978): 251–260. doi: 10.1136/pgmj.2006.052688.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017; 5:95.
- Stone J, and DeAngelis L. Cancer treatment-induced neurotoxicity: a focus on newer treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13 (2): 92-105.
- Thompson JA, Schneider B, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy related toxicities, Version 1.2019. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2019; 17 (3): 255-289.

2.54 Polmonite infettiva (SMQ)
(Introduzione settembre 2017)

2.54.1 Definizione

- La polmonite è un'inflammazione acuta dei polmoni causata da infezione
 - La polmonite è la più comune infezione fatale acquisita in ospedale e la più comune causa generale di morte nei paesi in via di sviluppo
 - Si stima che negli USA ogni anno da due a tre milioni di persone sviluppano una polmonite e di queste circa 60.000 ne muoiono
 - Negli USA la polmonite insieme all'influenza è l'ottava causa principale di morte ed è la principale causa infettiva di morte

- Cause, sintomi, terapia, misure preventive e prognosi di polmonite infettiva variano in base a:
 - Se l'infezione è batterica, virale, micotica o parassitaria
 - Se è acquisita in comunità, ospedale o altro luogo associato ad assistenza sanitaria
 - Se si sviluppa in un paziente immunocompetente o immunocompromesso

- Manifestazioni cliniche:
 - Può variare da indolente a fulminante nella presentazione e da leggera a fatale in gravità
 - Il paziente si presenta spesso febbrile con tachicardia o può avere una storia di brividi e/o sudorazione profusa
 - La tosse potrebbe essere non produttiva o produttiva e potrebbe essere presente dolore pleurico
 - Altri sintomi potrebbero includere affaticamento, cefalea, mialgia, artralgia e sintomi gastrointestinali
 - Complicazioni comuni di polmonite grave includono insufficienza respiratoria, shock settico e insufficienza multiorgano, coagulopatia ed esacerbazione di malattie concomitanti
 - La malattia nel paziente anziano potrebbe non essere ovvia in quanto potrebbe manifestarsi inizialmente come nuova insorgenza o confusione ingravescente con poche altre manifestazioni.

- La diagnosi iniziale è generalmente basata sulla radiografia del torace e su reperti clinici

- Altre modalità diagnostiche:
 - Colorazione di Gram e coltura dell'espettorato
 - Coltura del sangue
 - Ricerca dell'antigene urinario per la rilevazione dell'antigene pneumococcico e della legionella
 - Test di reazione a catena della polimerasi per l'infezione respiratoria virale
 - Sierologia - aumento nei titoli degli anticorpi IgM patogeni specifici

- Biomarker, ad esempio proteina C-reattiva e calcitonina
- Il trattamento più comune prevede agenti antimicrobici appropriati e misure di supporto

2.54.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che rappresentano le polmoniti infettive (con e senza la parola "polmonite"), inclusi i termini tipicamente associati ad un paziente immunocompromesso
 - Termini di infezione non sede specifica di patogeni che spesso causano polmonite (es. PT *Infezione pneumococcica*), inclusi quelli che generalmente causano infezioni dell'ospite immunocompromesso
 - I patogeni che prevalentemente causano polmonite sono inclusi nella ricerca specifica. Altri patogeni che potrebbero essere associati con la polmonite sono inclusi nella ricerca generale
 - Segni e sintomi specifici di polmonite
 - Risultati positivi di test sotto l'HLGT *Indagini microbiologiche e sierologiche* relativi a patogeni che spesso causano la polmonite
 - Termini che si riferiscono alla diagnostica per immagini, gas ematici, auscultazione o altri termini di test di laboratorio che hanno una stretta connessione alla polmonite infettiva
- Esclusi:
 - Polmonite immuno-mediata ed eosinofila (che può essere identificata usando *Polmonite eosinofila (SMQ)*)
 - Le polmoniti che risultano da lesioni, radiazioni, tossicità e procedure mediche, eccetto PT *Polmonite post-procedurale*, in quanto le polmoniti post-operatorie e post-procedurali sono generalmente un tipo di polmonite acquisita in ospedale causata da un'infezione. PT *Polmonite da aspirazione* è anche escluso.
 - Termini di infezione non sede specifica di patogeni che causano raramente la polmonite
 - Termini relativi alla bronchite

- Segni e sintomi non specifici di polmonite (malessere, brividi, rigidità, febbre, dispnea)
- Termini congeniti
- Esami diagnostici non precisi e non specifici per polmonite

2.54.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Polmonite infettiva (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.54.4 Elenco bibliografico per Polmonite infettiva (SMQ)

- *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19^a edizione
- *Merck Manual*, 19^a edizione

2.55 Malattia polmonare interstiziale (SMQ)
(Introduzione marzo 2006)

2.55.1 Definizione

- Le malattie polmonari interstiziali sono un gruppo eterogeneo di condizioni che coinvolgono le pareti alveolari e il tessuto perialveolare.
 - Non sono maligne e non sono causate da alcun agente infettivo definito
- La risposta iniziale è l'infiammazione degli spazi aerei e le pareti alveolari.
 - Quando è cronica, l'infiammazione si estende all'interstizio e al sistema vascolare fino a produrre fibrosi interstiziale.
- La cicatrizzazione e la distorsione del tessuto polmonare causa un significativo sconvolgimento dello scambio dei gas e della funzionalità ventilatoria.
- L'infiammazione può anche coinvolgere le vie aeree.
 - La bronchiolite obliterante associata alla polmonite in via di organizzazione (BOOP) è probabilmente parte dello spettro della malattia polmonare interstiziale.
- Le malattie polmonari interstiziali sono difficili da classificare perché si conoscono circa 180 malattie caratterizzate da coinvolgimento polmonare interstiziale (sia come malattia primaria che come parte di un processo che coinvolge diversi organi, es.: malattie del collagene vascolare).
- Le malattie polmonari interstiziali possono essere classificate in due gruppi:
 - Cause conosciute
 - Cause sconosciute
- Ognuno di questi gruppi può essere diviso in sottogruppi:
 - Presenza di evidenza istologica di granulomi nelle aree interstiziali o vascolari
 - Assenza di granulomi

2.55.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono a malattie polmonari caratterizzate da alveoliti, infiammazioni interstiziali e fibrosi.
 - Malattie polmonari interstiziali con causa conosciuta e causa sconosciuta.
 - Malattie polmonari interstiziali con granulomi (es.: sarcoidosi) e quelle senza granulomi (es.: la sindrome di Goodpasture).
 - Termini di ricerca specifica includono quelli che indicano in modo specifico una reazione polmonare interstiziale o il possibile aggravamento di una malattia polmonare interstiziale sotto trattamento con un farmaco sospetto).

SMQ INDIVIDUALI

- Includere le malattie polmonari interstiziali con possibile componente allergica e le reazioni polmonari interstiziali alle radiazioni
- Ci si aspetterebbe di includere anche le reazioni polmonari interstiziali a radiazioni in quanto queste potrebbero significare un'aumentata sensibilità alla tossicità radioattiva insieme all'esposizione a farmaci e sarebbe ancora considerata come reazione avversa
- I termini di ricerca generale includono quelli che si riferiscono a malattia polmonare interstiziale anche se non ci si aspetta che siano eventi correlati a farmaci (es.: termini sulla sindrome da stress respiratorio dell'adulto e sindrome emorragica polmonare, che sono indicativi di malattia polmonare interstiziale).
- Esclusi:
 - Segni e sintomi di malattia polmonare interstiziale
 - Termini correlati a infezioni ed esposizione occupazionale
 - Termini non collegati a tossicità allergica o diretta di un trattamento medico sospetto
 - Termini relativi a radiografie del torace anormali
 - Termini riguardanti edema polmonare non cardiogenico
 - Sono escluse le seguenti condizioni a meno che il testo non indichi il coinvolgimento di reazione polmonare interstiziale: amiloidosi, malattie polmonari interstiziali ereditate, malattia gastrointestinale o epatica, GVHD, malattie polmonari interstiziali indotte da polvere inorganica

2.55.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Malattia polmonare interstiziale (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.56 Colite ischemica (SMQ)
(Introduzione marzo 2008)

2.56.1 Definizione

- La colite ischemica è una lesione dell'intestino crasso che risulta dall'interruzione dell'apporto ematico
- Causata da riduzione temporanea del flusso ematico al colon
- La maggior parte dei pazienti è di età avanzata, ma si manifesta anche in gruppi di età inferiore associata con uso di contraccettivi orali, vasculite e stati di ipercoagulabilità
- Il quadro clinico dipende dal grado e dal tasso di sviluppo dell'ischemia
 - Colite ischemica acuta fulminante:
 - Forte dolore all'addome inferiore, sanguinamento rettale e ipotensione
 - Dilatazione del colon (casi gravi)
 - Segni di peritonite (casi gravi)
 - Colite ischemica subacuta:
 - Variante clinica più comune
 - Produce livelli più bassi di dolore e sanguinamento (che si manifestano per diversi giorni o settimane)
- La colite ischemica è la seconda causa più comune di sanguinamento gastrointestinale inferiore
- La diagnosi può essere fatta tramite colonscopia
- Generalmente si sviluppa in assenza di occlusione dei grandi vasi
- Fattori associati:
 - Riduzione della gittata cardiaca
 - Aritmia
 - Trauma
 - Intervento chirurgico (es.: intervento del distretto aorto-iliaco)
 - Vasculite
 - Patologie della coagulazione
 - Malattia polmonare ostruttiva cronica
 - Sindrome dell'intestino irritabile
 - Farmaci specifici

- Più dei due terzi dei pazienti rispondono a misure conservative (fluidi per endovena, riposo intestinale, antibiotici). Raramente è necessario un intervento chirurgico.

2.56.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per colite ischemica e altre forme di colite
 - Termini che indicano condizioni associate che si sviluppano generalmente come conseguenza della colite ischemica
 - Termini per esami diagnostici correlati
- Esclusi:
 - Termini relativi a stenosi e restringimenti gastrointestinali
 - Termini per sintomi clinici aspecifici di colite ischemica
 - PT *Melena*
 - Si riferisce al sanguinamento intestinale superiore
 - Ha creato troppe interferenze durante il collaudo del database

(NOTA - Nella ricerca generale, i termini che descrivono emorragia tendevano a recuperare casi che rappresentano interferenze specialmente per uno dei prodotti di controllo che si è verificato positivo. L'interferenza può essere considerevole se il composto viene usato in pazienti con malattia gastrointestinale.)

2.56.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Colite ischemica (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.56.4 Elenco bibliografico per *Colite ischemica (SMQ)*

- Satyaprasad V Alapati SV, Mihas AA. When to suspect ischemic colitis. *Postgrad Med* 1999;105 (4)
- Michel Huguier et al. Ischemic colitis; *Am J Surg* 2006; 192: 679 – 684
- Higgins PDR, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19; 729 – 738
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 11th edition 1987; 1297

2.57 Cardiopatia ischemica (SMQ)
(Introduzione marzo 2006)

2.57.1 Definizione

- L'ischemia miocardica si riferisce alla mancanza di ossigeno a causa dell'inadeguata perfusione del miocardio; causa uno squilibrio fra il supporto e la domanda di ossigeno.
- La causa più comune dell'ischemia miocardica è la malattia aterosclerotica ostruttiva delle arterie coronarie epicardiche.

2.57.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Tutti i tipi di condizioni relativi all'ischemia miocardica
- Esclusi:
 - Termini che rappresentano fattori di rischio conosciuti per ischemia miocardica
 - Il PT *Aspartato aminotransferasi anormale* e il PT *Aspartato aminotransferasi aumentata* sono esclusi in quanto hanno recuperato un alto numero di casi irrilevanti nel collaudo di Fase I

NOTA - La versione originale delle ricerche generali includeva il PT *Aspartato aminotransferasi anormale* e PT *Aspartato aminotransferasi aumentata*. Questi termini sono stati tolti sulla base dei risultati dei test (hanno recuperato un alto numero di casi irrilevanti). Se si esaminano dati più vecchi (cioè prima del 2000), si potrebbe prendere in considerazione l'inclusione di questi termini nella ricerca.

2.57.3 Struttura gerarchica

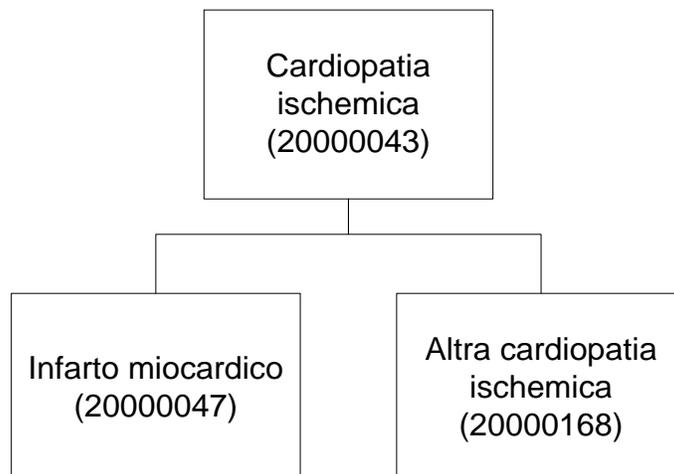


Figura 2-15. Struttura gerarchica di *Cardiopatia ischemica (SMQ)*

A differenza di *Infarto miocardico (SMQ)*, *Altra cardiopatia ischemica (SMQ)* non è un argomento SMQ indipendente. Deve essere usato soltanto come parte dell' SMQ di ordine superiore – *Cardiopatia ischemica (SMQ)*.

2.57.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Cardiopatia ischemica (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L' SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.57.5 Elenco bibliografico per *Cardiopatia ischemica (SMQ)*

- Harrison's textbook of Internal Medicine

2.58 Mancanza di efficacia/effetto (SMQ) (Introduzione novembre 2005)

2.58.1 Definizione

- “Efficacia” viene definita come segue:
 - La capacità di un intervento di produrre un effetto benefico in mani esperte e in circostanze ideali
 - In farmacologia, la capacità di un farmaco, agente biologico o dispositivo di produrre l'effetto terapeutico desiderato
 - Indipendente da potenza (quantità di prodotto necessaria per raggiungere l'effetto desiderato)
- “Effetto” viene definito come il risultato prodotto da un'azione
- Il termine Mancanza di efficacia/effetto è quindi l'evidenza che un prodotto ha un effetto inferiore a quello previsto
- Potrebbero esistere sottopopolazioni con un rischio più elevato per la mancanza di efficacia/effetto; per poter identificare questi casi, occorre considerare tipi di eventi che possono essere segnalati in tali situazioni per il prodotto e l'indicazione specifici
- Alcune aziende potrebbero aver introdotto nei propri database degli indicatori che permettono di identificare i casi nei quali si sia osservata una mancata efficacia del prodotto

2.58.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che includono “generico” che si applicano ad una sezione trasversale ampia di prodotti o classi di prodotti
 - Questo SMQ può essere applicato a farmaci, agenti biologici da componenti ematici/emoderivati (es.: globuli rossi isolati, immunoglobuline), dispositivi, tessuti cellulari e agenti terapeutici genetici
 - ‘Altri termini specifici per prodotto’ che riguardano vaccini, dispositivi e prodotti o classi di prodotto definiti precisamente
- Esclusi:
 - Termini che si riferiscono a prodotti o classi di prodotti definiti molto precisamente (es.: antipertensivi, fattori antiemofilici)
 - Agli utenti interessati a recuperare casi di mancanza di efficacia/effetto per vaccini, prodotti definiti in modo specifico o classi di prodotti si raccomanda di esaminare la sezione appropriata nel documento del gruppo di lavoro CIOMS per *Mancanza di efficacia/effetto (SMQ)*.

2.58.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Mancanza di efficacia/effetto (SMQ) comprende soltanto termini di ricerca specifica. Tuttavia, sia la ricerca specifica che la ricerca generale producono lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1

2.58.4 Elenco bibliografico per *Mancanza di efficacia/effetto (SMQ)*

- Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th Edition; 2003. pp 590-2

2.59 Patologie lacrimali (SMQ)
(Introduzione settembre 2009)

2.59.1 Definizione

- Patologie che colpiscono la ghiandola lacrimale e il sistema di drenaggio:
 - Disfunzione secretoria (insufficienza lacrimale)
 - Blocco del dotto naso-lacrimale
 - Occlusione/stenosi del punto lacrimale
 - Tumori della ghiandola lacrimale
 - Infiammazioni e infezioni
- Manifestazioni cliniche:
 - Produzione eccessiva di lacrime
 - Occhi secchi
- Cause:
 - Malattie sistemiche, es.: artrite reumatoide
 - Farmaci (es: diuretici) che possono anche esacerbare i sintomi di occhio secco

2.59.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini di procedure dell'apparato lacrimale
 - Termini di tumori della ghiandola e del dotto lacrimale
 - Termini di malattie e disturbi della ghiandola e del dotto lacrimale
 - Termini che indicano infiammazioni e infezioni dell'apparato lacrimale
- Esclusi:
 - Termini per sintomi non specifici di dacriocistite acuta, come febbre e leucocitosi
 - Termini per condizioni lacrimali congenite
 - Termini che indicano traumi del sistema lacrimale

2.59.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie lacrimali (SMQ) comprende soltanto termini di ricerca specifica. Quindi la ricerca generale e la ricerca specifica danno lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.59.4 Elenco bibliografico per *Patologie lacrimali (SMQ)*

- Elkington, AR and Khaw, PT. Eyelid and lacrimal disorders. BMJ. 1988 August 13; 297(6646): 473–477
- Westfall, CT. Lacrimal disease. Curr Opin Ophthalmol, 1995, 6;V: 100 – 104
- Thampy, H. Eyelid and lacrimal disorders.
http://www.firstinmedicine.com/summarysheets_files/Ophthalmology/Eyelid%20and%20Lacrimal%20Disorders.pdf (l'url specifico non è attualmente accessibile)
- Disorders of the lacrimal apparatus. Merck Manual, 17th edition, 1999

2.60 Acidosi lattica (SMQ)
(Introduzione novembre 2005)

2.60.1 Definizione

- L'acidosi lattica è una forma di acidosi metabolica da elevata deficienza anionica (caduta del pH nel sangue e riduzione di HCO_3 accompagnate da un aumento compensatorio della ventilazione (specialmente la respirazione di Kussmaul) che causa una diminuzione del PCO_2
- La contrattilità cardiaca intrinseca potrebbe essere depressa, ma la funzione inotropica può essere normale a causa del rilascio di catecolamina
- Possono verificarsi vasodilatazione arteriosa periferica e vasocostrizione centrale; la diminuzione di compliance vascolare polmonare e centrale predispone all'edema polmonare
- La funzione del sistema nervoso centrale è depressa, con cefalea, letargia, stupore e in alcuni casi persino coma
- Si potrebbe verificare intolleranza al glucosio
- Caratterizzata da un aumento di L-lattato plasmatico che potrebbe essere secondario a scarsa perfusione tissutale (tipo A) o a disturbi aerobici (tipo B; include farmaci e tossine)
- L'acidosi è raramente significativa purché il lattato ematico non ecceda 5 mmol/l
- Presentazione clinica nell'acidosi lattica di tipo B:
 - Sintomi elencati in ordine di frequenza: iperventilazione o dispnea, stupore o coma, vomito, sonnolenza e dolore addominale
 - L'insorgenza dei sintomi e dei segni è generalmente rapida e accompagnata dal deterioramento del livello di coscienza (da lieve confusione a coma; potrebbe essere accompagnata da letargia profonda)
 - La diagnosi definitiva dipende dall'identificazione del lattato come l'anione organico che causa l'acidosi

2.60.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini rilevanti dal SOC *Esami diagnostici* contenenti la parola "anormale" nella ricerca generale
 - PT *Acidosi metabolica* o PT *Acidosi* nella ricerca generale
- Esclusi:
 - Termini inclusi nel SOC *Esami diagnostici* con l'aggettivo qualificativo "normale" e quelli senza aggettivo qualificativo

- I PT che indicano chiaramente che il tipo di acidosi non è un'acidosi lattica, ma di diversa eziologia
- Termini per eventi fetali o neonatali
- I PT che indicano un disturbo ereditario
- Termini che rappresentano altre cause conosciute di acidosi lattica (come i termini per shock, anemia, malignità, ecc.)

2.60.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Acidosi lattica (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1

2.60.4 Elenco bibliografico per *Acidosi lattica (SMQ)*

- Braunwald E, Fauci A, Kasper D. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition, 2001 pp 285-9
- Weatherall D, Ledingham J and Warrell D. Oxford Textbook of Medicine. Third edition, 1996; volume 2 pp 1541-44

2.61 Patologie del cristallino (SMQ)
(Introduzione settembre 2008)

2.61.1 Definizione

- La causa più comune di riduzione della vista (in modo particolare le cataratte)
- Responsabile di circa il 35% dei casi di compromissione della vista
- Cataratte
 - Possono risultare da diversi processi (principalmente correlati all'età)
 - Generalmente progrediscono lentamente, ma spesso rilevate quando raggiungono un certo livello di gravità o durante un esame oftalmologico
 - I sintomi sono spesso impercettibili (es.: visione gialla) e spesso una cataratta anatomicamente grave non è associata ad una perdita funzionale della vista della stessa gravità
 - I sintomi possono includere bagliore, vista offuscata, percezione alterata del colore, cambio di rifrazione e diplopia monoculare
- Un'"apparizione improvvisa" segnalata come effetto indesiderato potrebbe realmente essere il risultato di una condizione pre-esistente.
- Occorre prestare attenzione nella valutazione di un'associazione apparente fra queste lesioni e la terapia farmacologica.
- Definizioni (da sorgenti diverse):
 - Afachia: assenza di cristallino; può essere congenita o verificarsi a causa di un trauma, ma la causa più comune è l'estrazione di una cataratta
- Cataratta:
 - Mancanza acquisita o congenita della chiarezza del cristallino
 - Offuscamento del cristallino
 - Opacità del cristallino o della capsula dell'occhio che causa compromissione della vista o cecità

2.61.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per complicazioni conseguenti
- Termini procedurali terapeutici e complicanze relative
- PT selezionati collegati a HLT *Alterazione strutturale, deposito e degenerazione del cristallino (escl cataratte)*, HLT *Procedure terapeutiche sul cristallino* e HLT *Condizioni da cataratta*
- Esclusi:

- Termini per disturbi congeniti con la cataratta come parte della sindrome.
- Termini nel SOC *Circostanze sociali*
- Termini per complicazioni infettive in seguito a intervento per cataratta
- Termini per disturbi di rifrazione e di accomodazione
- Termini relativi a traumi

NOTA - In base all'obiettivo della ricerca, potrebbe essere necessario utilizzare più di un SMQ relativo all'oftalmologia.

2.61.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie del cristallino (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.61.4 Elenco bibliografico per *Patologie del cristallino (SMQ)*

- West S Epidemiology of cataract: accomplishments over 25 years and future directions. *Ophthalmic Epidemiol* 2007 Jul-Aug;14(4):173-8
- Abraham AG; Condon NG; West Gower E The new epidemiology of cataract. *Ophthalmol Clin North Am* 2006 Dec;19(4):415-25
- Robman L; Taylor H External factors in the development of cataract *Eye* 2005 Oct;19(10):1074-82

2.61 Lipodistrofia (SMQ)
(Introduzione settembre 2009)

2.62.1 Definizione

- Lipodistrofia associata a HIV:
- Accumulo anormale di grasso centrale (lipoipertrofia) e perdita localizzata di tessuto adiposo (lipoatrofia)
- Alcuni pazienti hanno soltanto lipoipertrofia o soltanto lipoatrofia; altri hanno una presentazione clinica mista (meno comune)
- La lipoipertrofia e la lipoatrofia sono entità distinte con fattori di rischio diversi e processi metabolici sottostanti differenti
- Lipoipertrofia:
 - Cuscinetto di grasso dorsocervicale ingrandito
 - Espansione della circonferenza del collo
 - Ingrandimento dei seni
 - Accumulo di adipe viscerale addominale
- Lipoatrofia:
 - Perdita di tessuto adiposo periferico
 - Perdita di tessuto sottocutaneo nella faccia, nelle braccia, nelle gambe e nelle natiche
 - Il coinvolgimento della faccia è il più comune, conferendo al paziente uno stigma sociale
- Ulteriori caratteristiche della sindrome lipodistrofica da HIV:
- Iperlipidemia
- Resistenza insulinica
- Iperinsulinemia
- Iperglicemia
- Rischio aumentato di sviluppo di diabete mellito e aterosclerosi
- I meccanismi di sviluppo di questa sindrome non sono completamente conosciuti
- I farmaci inibitori della HIV-1 proteasi e gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa sono implicati come segue:
 - Produzione diminuita di uptake di acido retinoico e trigliceridi
 - Inibizione della DNA (mtDNA) polimerasi mitocondriale gamma
 - Inibizione del metabolismo lipidico

- Prevenzione dello sviluppo di adipociti
- Esistono evidenze che suggeriscono una diminuita sensibilità insulinica, disfunzione delle cellule beta, una soglia più bassa dell'espressione dei recettori degli estrogeni nel tessuto adiposo
- HIV-1 – in assenza di un trattamento antiretrovirale altamente attivo (HAART) – potrebbe causare dislipidemia e lipodistrofia per mezzo di vari meccanismi
- Il consumo di energia a riposo e l'ossidazione lipidica sono più elevati nei pazienti HIV positivi trattati con HAART con vs. senza lipodistrofia
- I sintomi includono:
 - Aumento della circonferenza addominale (aumento del girovita)
 - Gonfiore/distensione
 - Accumulo di grasso sul dorso del collo (gobba di bisonte)/aumento delle dimensioni del collo
 - Aumento delle dimensioni delle mammelle (inclusa la ginecomastia) con o senza dolore alle mammelle
- Altri accumuli di grasso:
 - Circoscritto (lipomi)
 - Generale (es.: aumento delle dimensioni del torso)
- Evidenze di lipoatrofia:
 - Diminuzione marcata di adipe nei cuscinetti adiposi nasolabiali e buccali
 - Magrezza delle estremità con vene prominenti
 - Perdita del volume nella regione subgluteale
- Evidenze da esami di laboratorio:
 - Ipertrigliceridemia
 - Ipercolesterolemia
 - Bassi livelli di lipoproteine ad alta densità
 - Iperglicemia

2.62.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che indicano condizioni di lipodistrofia, lipoatrofia e lipoipertrofia
 - Termini per segni e sintomi di lipodistrofia
 - Termini per condizioni metaboliche correlate caratteristiche di lipodistrofia nei pazienti con HIV; vedere i criteri di esclusione per le eccezioni.

- Termini per referti di esami di laboratorio (e condizioni cliniche associate) caratteristici di lipodistrofia nei pazienti con HIV; notare che sono inclusi anche i termini di esami di laboratorio con l'aggettivo "anormale"
- Termini per procedure associate a lipodistrofia
- Esclusi:
 - Termini per condizioni congenite
 - PT *Sindrome cachettica da HIV* in quanto questo è un sintomo distinto non collegato a lipodistrofia associata a HIV
 - Termini che indicano conseguenze metaboliche associate alla lipodistrofia, come termini relativi ad aterosclerosi
 - Termini per diabete mellito e iperglicemia (in base ai risultati del collaudo)

2.62.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Lipodistrofia (SMQ) comprende soltanto termini di ricerca specifica. Quindi le ricerche generale e specifica producono esattamente gli stessi risultati. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

Sebbene i termini clinici e relativi agli esami diagnostici inclusi in *Lipodistrofia (SMQ)* rappresentino soprattutto concetti specifici rilevanti all'identificazione di casi di lipodistrofia, il termine di ambito generale incluso PT *Dislipidemia* si è dimostrato importante nel recuperare rapporti di interesse nella fase di prova dello sviluppo di questo SMQ. Se si desidera condurre una ricerca personalizzata usando *Lipodistrofia (SMQ)* che includa concetti ulteriori relativi ai disturbi del metabolismo dei lipidi, gli utenti possono considerare l'inclusione di termini selezionati da *Dislipidemia (SMQ)* oppure *Dislipidemia (SMQ)* nella sua interezza.

2.62.4 Elenco bibliografico per *Lipodistrofia (SMQ)*

- Robles, DT. *Lipodystrophy, HIV*. eMedicine, 24 June 2008
<http://www.emedicine.com/derm/topic877.htm>
- WHO/Forum for Collaborative HIV Research Joint Meeting: ARV Drugs Adverse Events, Case Definition, Grading, Laboratory Diagnosis and Treatment Monitoring, Background Document (Draft), 28 – 29 February 2008

2.63 Malignità (SMQ) (Introduzione marzo 2007)

2.63.1 Definizione

- Per una definizione di tumori maligni, è stata fornita una bibliografia di testi rilevanti (ad esempio, DeVita et al 2005, Peckham et al 1995)
- *Malignità (SMQ)* include termini per tutti i tipi di tumori maligni o non specificati; condizioni correlate alla malignità; procedure diagnostiche e terapeutiche correlate alla malignità; marcatori tumorali. [Nota - Le patologie premaligne si trovano in un SMQ separato: *Patologie premaligne (SMQ)*.]
- Questo SMQ consiste in dieci SMQ subordinati che possono essere usati separatamente o in combinazione:
- *Malignità (SMQ)* è suddiviso in quattro SMQ subordinati:
 - *Tumori maligni o non specificati (SMQ)*
 - *Condizioni correlate alla malignità (SMQ)*
 - *Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate alla malignità (SMQ)*
 - *Marcatori tumorali (SMQ)*
- L'SMQ subordinato *Tumori maligni o non specificati (SMQ)* contiene tutti i termini MedDRA per tumori maligni o non specificati, ed è ulteriormente suddiviso in due SMQ subordinati:
 - *Tumori maligni (SMQ)*
 - *Tumori a malignità non specificata (SMQ)*
- L'SMQ subordinato *Tumori maligni (SMQ)* ha come subordinati:
 - *Tumori maligni ematologici (SMQ)*
 - *Tumori maligni non ematologici (SMQ)*
- L'SMQ subordinato *Tumori a malignità non specificata (SMQ)* ha come subordinati:
 - *Tumori ematologici a malignità non specificata (SMQ)*
 - *Tumori non ematologici a malignità non specificata (SMQ)*

2.63.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - *Tumori maligni o non specificati (SMQ)*
 - Tutti i termini MedDRA per tumori maligni o non specificati
 - *Condizioni correlate alla malignità (SMQ)*
 - Termini per condizioni correlate alla malignità

SMQ INDIVIDUALI

- *Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate alla malignità (SMQ)*
 - o Termini che indicano procedure terapeutiche e diagnostiche usate per trattare le malignità
 - o Alcune di queste procedure sono anche usate per il trattamento di condizioni non maligne
- *Marcatori tumorali (SMQ)*
 - o Termini MedDRA correlati ai marcatori tumorali
 - o Per il Gruppo europeo sui marcatori tumorali, fare riferimento al sito web <http://ar.iiarjournals.org/content/27/4A/1901>
- Esclusi:
 - Termini che indicano cisti
 - Termini correlati a tumori benigni
 - Per *Tumori maligni o non specificati (SMQ)*
 - o I termini per condizioni correlate alla malignità sono esclusi da questo SMQ subordinato.
 - o I termini per i nevi sono esclusi.

NOTA - Nella versione 20.0 sono stati aggiunti quattro SMQ subordinati a *Malignità (SMQ)* per migliorare le opzioni di specificità nell'identificazione dei casi: *Tumori maligni ematologici (SMQ)* e *Tumori maligni non ematologici (SMQ)* sono stati aggiunti come SMQ subordinati a *Tumori maligni (SMQ)*; *Tumori ematologici a malignità non specificata (SMQ)* e *Tumori non ematologici a malignità non specificata (SMQ)* sono stati aggiunti come subordinati a *Tumori a malignità non specificata (SMQ)*.

NOTA - L'SMQ subordinato *Tumori maligni o non specificati (SMQ)* appresenta tutte le sedi anatomiche. Esistono altri SMQ e SMQ subordinati per i tumori maligni e non specificati relativi a parti anatomiche specifiche, come *Tumori della prostata maligni e non specificati (SMQ)*, SMQ subordinato *Tumori del fegato maligni e non specificati (SMQ)*.

NOTA - *Condizioni correlate alla malignità (SMQ)* insieme ai termini in *Tumori maligni o non specificati (SMQ)* e *Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate alla malignità (SMQ)* identificheranno casi che si riferiscono a malignità e casi di malignità correlati a condizioni o procedure segnalate per malignità pre-esistenti.

NOTA – L'SMQ subordinato *Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate alla malignità (SMQ)* include PT che descrivono i trattamenti di chemioterapia o radioterapia. Occorre comunque tenere presente che esistono LLT in MedDRA relativi a eventi avversi associati a chemioterapia o radioterapia che non sono però inclusi in questo SMQ subordinato perché questi LLT non sono collegati a PT relativi a chemioterapia o radioterapia. Seguono alcuni esempi:

SOC	PT	LLT
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Appetito ridotto</i>	<i>Anoressia post chemioterapia</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Anemia</i>	<i>Anemia post chemioterapia</i>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Diarrea</i>	<i>Diarrea post-chemioterapia</i>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Vomito</i>	<i>Vomito post-radioterapia</i>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Immunodeficienza secondaria</i>	<i>Immunodeficienza secondaria a chemioterapia</i>

Tabella 2-5. Termini non inclusi nell'SMQ subordinato *Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate alla malignità (SMQ)*

2.63.3 Struttura gerarchica

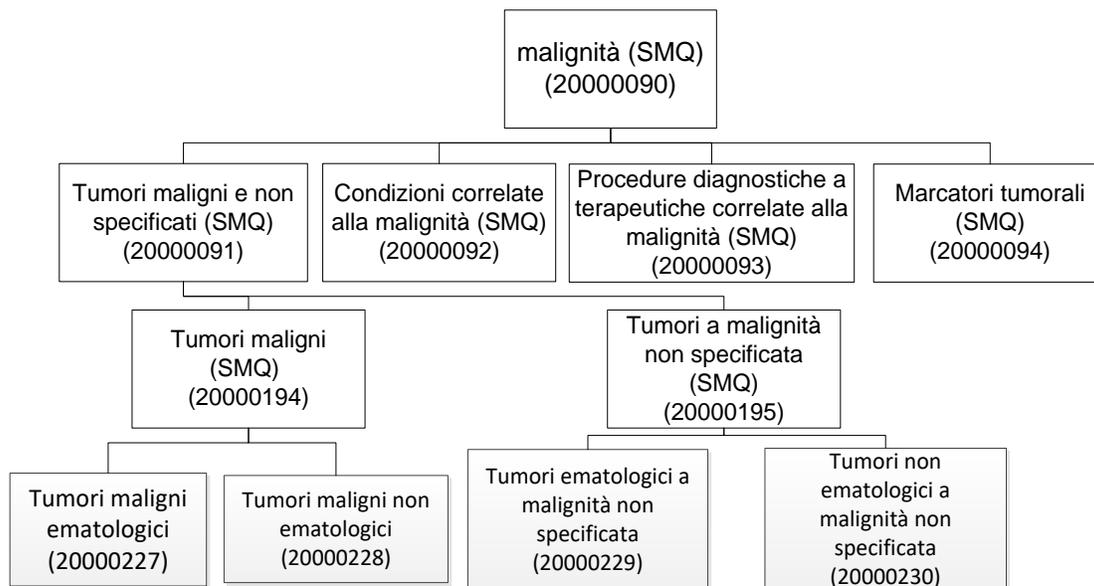


Figura 2-16. Struttura gerarchica di *Malignità (SMQ)*

2.63.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Malignità (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica soltanto. Quindi i risultati delle ricerche generale e specifica sono gli stessi per l'SMQ di ordine superiore e tutti gli SMQ subordinati. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.63.5 Elenco bibliografico per *Malignità (SMQ)*

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition, 2005
- Peckham, M; Pinedo, H,.Veronesi, U. Oxford Textbook of Oncology. 1995
- European Group on Tumour Markers (EGTM). <http://egtm.eu/>

2.64 Linfomi maligni (SMQ) (Introduzione marzo 2013)

2.64.1 Definizione

- Linfoma = gruppo eterogeneo di neoplasie generalmente suddivise in linfoma non Hodgkin (NHL) e linfoma di Hodgkin

- NHL
 - Circa l'85% dei linfomi
 - L'età media alla diagnosi è intorno ai sessanta anni
 - Alcune forme di NHL, come il linfoma di Burkitt e il linfoma linfoblastico, si manifestano in pazienti più giovani.
 - Classificato da alcuni sistemi differenti (es.: Working Formulation, REAL classification) sulla base della morfologia e del comportamento clinico
 - Diversi esami di imaging e di laboratorio vengono utilizzati per valutare e classificare lo stadio del NHL
 - La terapia dipende dallo stadio, dal grado, dal tipo e da diversi fattori riferibili al paziente (sintomi, età, ecc.)
 - Può essere causato da:
 - traslocazioni cromosomiche
 - infezioni (virus Epstein-Barr [EBV] e virus dell'epatite C)
 - fattori ambientali (esposizione a radiazioni e chemioterapia)
 - stati di immunodeficienza
 - infiammazione cronica
 - La presentazione clinica dipende dall'ubicazione della malattia e dalle caratteristiche biologiche (es. basso grado rispetto ad alto grado di malignità).
 - Adenopatia periferica e sintomi B (febbre, sudorazione notturna, perdita di peso) sono caratteristiche di alcune forme di NHL.

- Linfoma di Hodgkin
 - Presenta reperti istologici, comportamento biologico e caratteristiche cliniche diverse dal NHL
 - Generalmente si consiglia la biopsia escissionale del linfonodo per stabilire la diagnosi
 - Vengono usati diversi esami di imaging per determinare lo stadio della malattia
 - Sono caratteristici la linfoadenopatia e i sintomi costituzionali B
 - Trattato con chemioterapia multiagente, più o meno radioterapia
 - L'eziologia del linfoma di Hodgkin non è ancora stata stabilita
 - Potrebbero essere coinvolti determinati agenti infettivi, come ad esempio EBV
 - I pazienti infetti da HIV hanno un'incidenza maggiore.
 - La predisposizione genetica potrebbe anche avere il suo ruolo.

2.64.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che descrivono vari tipi di linfomi non Hodgkin
 - Termini che si riferiscono a varie forme della malattia di Hodgkin/linfoma di Hodgkin
 - Termini di esami diagnostici rilevanti che hanno almeno la potenzialità di recuperare casi di interesse con poche interferenze; questi termini sono di solito termini con ambito di applicazione generale
- Esclusi:
 - Termini per condizioni congenite
 - Termini per i disordini linfoproliferativi eccetto alcuni disturbi come PT *Disturbo linfoproliferativo post-trapianto* a causa della sua relazione alla terapia immunosoppressiva e per il suo potenziale sviluppo in linfoma
 - Termini per segni e sintomi di linfoma aspecifici. Quasi tutti i segni e sintomi di linfoma sono aspecifici. Il segno più caratteristico di linfoma – linfadenopatia – può manifestarsi con diverse condizioni non neoplastiche. I sintomi sono tipicamente costituzionali, es.: “sintomi B” come perdita di peso, febbre, sudorazione notturna, ecc.
 - Termini per istiocitosi

2.64.3 Elenco bibliografico per *Linfomi maligni (SMQ)*

- Vinjamaram, S. Non-Hodgkin lymphoma.
<http://emedicine.medscape.com/article/203399-overview>
- Dessain, SK. Hodgkin lymphoma.
<http://emedicine.medscape.com/article/201886-overview>

2.65 Errori di terapia (SMQ) (Introduzione marzo 2016)

2.65.1 Definizione

- Gli errori di terapia sono definiti come qualsiasi evento accidentale e prevenibile che potrebbe portare all'uso inappropriato di farmaci o che potrebbe causare danno al paziente quando il farmaco si trova sotto il controllo di un operatore sanitario, di un paziente o di un consumatore.
 - Questi eventi possono essere correlati a pratica professionale, prodotti sanitari, procedure e sistemi, inclusi la prescrizione, la comunicazione riguardante l'ordine, l'etichetta del prodotto, il confezionamento e la nomenclatura, la formulazione, la preparazione, la distribuzione, l'amministrazione, l'educazione, il monitoraggio e l'uso.
 - Un errore di terapia può portare ad una reazione avversa causata dal farmaco (errore di terapia con ADR - Adverse Drug Reaction) oppure potrebbe non causare nessuna conseguenza clinica (errore di terapia senza ADR).
 - Un errore di terapia può essere intercettato anche prima che il paziente sia esposto alla terapia errata.
 - Un errore di terapia potenziale è una situazione che non coinvolge un paziente e rappresenta circostanze o informazioni in grado di portare al verificarsi di un errore terapeutico.
- Gli errori terapeutici causano un ampio numero di ADR ogni anno:
 - creano un carico consistente alla sanità pubblica rappresentando il 18,7–56% di tutti gli eventi avversi a farmaci fra i pazienti ospedalizzati.
 - possono causare un danno non intenzionale
 - possono essere evitati
- Gli errori di terapia sono causati da individui diversi (ad esempio, operatori sanitari, badanti, pazienti) e da ragioni legate al prodotto, ad esempio:
 - errore di comunicazione negli ordini dei farmaci a causa di una scrittura poco leggibile
 - confusione fra farmaci di nomi simili
 - design della confezione poco chiaro
 - confusione con le unità di dosaggio
 - istruzioni poco chiare
- Gli errori terapeutici possono avere un impatto su:
 - pazienti
 - operatori sanitari

- produttori farmaceutici
- enti normativi
- agenzie che forniscono assicurazioni sanitarie
- organizzazioni nazionali di sicurezza dei pazienti

2.65.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono a un errore di terapia secondo la definizione descritta sopra. Questi termini sono inclusi come termini di ambito specifico.
 - Termini che non rappresentano specificamente un errore terapeutico ma hanno un potenziale significativo per identificare errori terapeutici per la loro frequente associazione con essi, come ad esempio termini sui problemi di etichetta dei prodotti e termini sull'esposizione ai prodotti. Questi termini sono generalmente inclusi come termini di ambito generale.
- Esclusi:
 -
 - Termini di uso intenzionale/deliberato: per definizione questi non sono errori di terapia
 - Termini sulla contaminazione dei prodotti
 - Termini sulla trasmissione di agenti infettivi
 - Termini sull'uso off label
 - Termini relativi all'interazione dei farmaci
 - Termini che si riferiscono a prodotti contraffatti
 - Termini relativi all'incompatibilità dei farmaci
 - Termini sull'esposizione che non si riferiscono all'esposizione al prodotto o farmaco
 - Termini per concetti aspecifici e generali che potrebbero produrre 'interferenze' sostanziali nel recupero dei casi, es. avvelenamento

2.65.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca
Errori di terapia (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.65.4 Elenco bibliografico per *Errori di terapia (SMQ)*

- Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices Expert Group on Safe Medication Practices (2006).
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI –Management and reporting of adverse reactions to medicinal products.
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER), the Division of Medication Error Prevention and Analysis (DMEPA):
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/medicationerrors/>
- Guidance for Industry. Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research December 2012 Drug Safety.
- European Medicine Agency: Medication errors.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000570.jsp
- Health Canada's role in the Management and Prevention of Harmful Medication Incidents. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/cmiprs-scdpim-eng.php#a1>
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (US); 2001. About medication errors. <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Accessed December 1, 2017.

2.66 Sindrome mielodisplastica (SMQ)
(Introduzione settembre 2013)

2.66.1 Definizione

- Sindrome mielodisplastica (SMD) = gruppo eterogeneo di malattie clonali correlate dell'ematopoiesi
- Caratterizzate da:
 - Midollo osseo ipercellulare o ipocellulare
 - Morfologia cellulare anomala
 - Maturazione anormale
 - Citopenie del sangue periferico
 - Produzione di cellule ematiche inefficace
- Tutte e tre le linee cellulari mieloidi (eritrociti, granulociti e megacariociti) possono essere coinvolte.
- Considerata una condizione premaligna
 - In un sottogruppo di pazienti spesso progredisce a leucemia mieloide acuta (LMA)
- Può manifestarsi con:
 - Anemia
 - Trombocitopenia
 - Neutropenia
- L'approccio diagnostico include:
 - Conta ematica completa con conta differenziale, striscio di sangue periferico
 - Studi del midollo osseo
- Terapia:
 - Terapia di supporto, incluse le trasfusioni
 - Possibile stimolazione del midollo osseo
 - Chemioterapia citotossica
 - Il trapianto di midollo osseo ha un ruolo limitato
- Può essere causata da esposizione a:
 - Chemioterapia citotossica
 - Radiazioni
 - Infezione virale
 - Sostanze chimiche genotossiche (come il benzene)
- Può essere **primaria** (cioè senza esposizione nota) o **secondaria** (cioè correlata alle esposizioni descritte sopra)
- La citogenetica include i pazienti con:
 - Cariotipo normale
 - Anomalia cromosomica bilanciata e generazione di oncogeni di fusione
 - Cariotipi complessi (generalmente più di tre anomalie)
- Può manifestarsi ad ogni età ma colpisce principalmente gli anziani
- Classificazione francese-americana-britannica:
 - Anemia refrattaria (AR)
 - Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA)

- Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB, 6-20% mieloblasti)
- AREB in trasformazione a LAM (AREB-t; 21-30% mieloblasti)
- Leucemia mielomonocitica cronica (LMMC)
- Classificazione OMS 2008:
 - Citopenia refrattaria con displasia unilineare
 - ARSA
 - AREB
 - Citopenia refrattaria con displasia multilineare
 - SMD con delezione isolata di 5q
 - SMD non classificabile
 - SMD pediatrica

2.66.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per malattie/disordini presenti nelle classificazioni internazionali di SMD
 - Termini che si riferiscono a referti di laboratorio altamente specifici per SMD, inclusi alcuni termini relativi al midollo osseo
 - Termini per altre condizioni associate correlate all'espressione clinica delle sindromi mielodisplastiche, anche se non collegate ad un risultato di esame di laboratorio singolo o specifico (es. PT *Pancitopenia*)
 - Termini per procedure terapeutiche altamente specifiche per SMD
- Esclusi:
 - Termini per segni, sintomi e procedure non specifiche relative alla citopenia trilineare della SMD (es. termini relativi alla stanchezza per anemia, contusione per trombocitopenia, termini relativi alle infezioni per neutropenia, ecc.)
 - Termini relativi alle trasfusioni

NOTA - *Sindrome mielodisplastica (SMQ)* si concentra su casi che rappresentano questa condizione con una certa sicurezza; quindi concetti generali che potrebbero rappresentare elementi della SMD – es. la leucopenia – ma che potrebbero anche rappresentare una miriade di condizioni non correlate sono specificamente esclusi da questo SMQ. L'utente potrebbe inizialmente voler applicare *Sindrome mielodisplastica (SMQ)* alla ricerca di casi di interesse; in seguito un'opzione potrebbe essere usare anche *Citopenie ematopoietiche (SMQ)* per allargare la cerchia di casi che rappresentano le citopenie e che potrebbero anche descrivere alcune forme di SMD.

2.66.3 Elenco bibliografico per *Sindrome mielodisplastica (SMQ)*

- Besa, EC, Woermann, UJ, Krishnan, K. Myelodysplastic syndrome. eMedicine, 10 October 2011; <http://emedicine.medscape.com/article/207347-overview>
- Tefferi, A and Vardiman, JW. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2009, 361(19): 1872 - 1885

2.67 Sindrome neurolettica maligna (SMQ) (Introduzione marzo 2006)

2.67.1 Definizione

- La sindrome neurolettica maligna è una patologia rara ma potenzialmente fatale, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, coscienza alterata e disfunzione autonoma come complicazione del trattamento con farmaci neurolettici.
- Il meccanismo secondo il quale la sindrome neurolettica maligna si manifesta sembra essere collegato all'attività antidopaminergica dei farmaci neurolettici.
- Sintomi simili alla sindrome neurolettica maligna sono stati segnalati:
 - In pazienti non schizofrenici trattati con farmaci antidopaminergici (come la reserpina)
 - In seguito alla sospensione di farmaci agonisti indiretti sui recettori della dopamina in pazienti con il morbo di Parkinson
 - In associazione con intossicazione da agenti anticolinergici, anfetamine, litio carbonato, cocaina e fenciclidina
- La diagnosi è generalmente basata sullo sviluppo di una grave rigidità muscolare e di un'alta temperatura in pazienti trattati con farmaci neurolettici, condizioni accompagnate da una certa combinazione di disfunzione autonoma (diaforesi, incontinenza, tachicardia, pressione del sangue elevata o labile), disfagia, tremore, mioclono, variazioni dello stato di coscienza da confusione a coma, mutismo, leucocitosi ed evidenza di laboratorio di lesione muscolare come creatina fosfochinasi elevata (CPK)
- Non appare esserci alcuna differenza rilevante nella presentazione clinica riportata con i tradizionali neurolettici e gli agenti antipsicotici atipici più nuovi.

2.67.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - I termini PT correlati alla sindrome neurolettica maligna e alle sue maggiori manifestazioni come febbre, rigidità, mioclono, tremore, lesione muscolare, stato di coscienza alterato, disfunzione autonoma, leucocitosi e CPK aumentata.
- Esclusi:
 - Non è stato usato alcun criterio di esclusione particolare.

2.67.3 Algoritmo

I casi da selezionare per un ulteriore esame dovrebbero includere tutti i casi che riportano almeno uno dei PT elencati nella categoria A (ambito di applicazione specifico) o qualsiasi caso che riporti una combinazione di almeno un PT da ognuno dei tre gruppi di PT elencati nelle categorie B, C e D (ambito di applicazione generale).

- Categoria A* (ambito di applicazione specifico)
 - PT *Sindrome neurolettica maligna*, PT *Sindrome da serotonina* o PT *Ipertermia maligna* che rappresenta segnalazioni specifiche della sindrome neurolettica maligna o delle condizioni simili come sindrome da serotonina o ipertermia maligna (che possono essere facilmente diagnosticate erroneamente come sindrome neurolettica maligna).
- Categoria B, C e D* (ambito di applicazione generale): le definizioni di categoria B, C e D sono come segue:
 - Categoria B (PT correlati alla febbre)
 - Categoria C (PT correlati alla rigidità o lesioni muscolari)
 - Categoria D (altri PT rilevanti correlati alla sindrome neurolettica maligna, inclusi i risultati di esami diagnostici)

Notare che la categoria A corrisponde alla categoria 1 descritta nella documentazione del CIOMS. Le categorie B, C e D corrispondono rispettivamente alla categoria 2 dei termini di ricerca correlati alla febbre, alla categoria 2 dei termini di ricerca correlati alla rigidità/lesioni muscolari e alla categoria 2 degli altri termini di ricerca rilevanti correlati alla sindrome neurolettica maligna.

2.67.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche specifica e generale, *Sindrome neurolettica maligna (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio rifinire l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutti si recuperano casi rilevanti applicando l'SMQ come ricerca specifica e generale (vedere la Sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per gruppi piccoli di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per *Sindrome neurolettica maligna (SMQ)* è A oppure (B e C e D). I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.67.5 Elenco bibliografico per *Sindrome neurolettica maligna (SMQ)*

- Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Amer J Psychiatry* 1985; 142(10):1137-1145
- Caroff SN and Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Medical Clinics of North America* 1993; 77(1):185-202
- Neuroleptic malignant syndrome. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed)*. American Psychiatric Association: Washington DC, 1994, pg. 739-742

- Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome: recognition, prevention and management. *Drug Safety* 1998; 19(1):73-82
- Neuroleptic malignant syndrome. *Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for Their Use*. Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I *et al* (Eds). Council for International Organizations of Medical Sciences: Geneva, 1999, pg. 31-32
- Simpson GM, Pi EH, and Sramek JJ. Neuroleptic and antipsychotic drugs. *Meyler's Side Effects of Drugs (14th Ed)*. Dukes MNG and Aronson JK (Eds). Elsevier: New York, 2000, pg. 139-163
- Crismon ML and Dorson PG. Schizophrenia. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (5th Ed)*. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC *et al* (Eds). McGraw-Hill: New York, 2002, pg. 1219-1242
- Hasan S and Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Amer J Psychiatry* 1998; 155(8):1113-1116
- Caroff SN, Mann SC, and Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30(5):314-321
- Ananth J, Parameswaran S, and Gunatilake S *et al*. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4):464-470

2.68 Diarrea non infettiva (SMQ)

(Introduzione settembre 2013)

2.68.1 Definizione

- *Diarrea non infettiva (SMQ)* ha il fine di includere casi che possono essere farmaco-correlati.
 - Può includere diarrea associata ad antibiotici non causata da *Clostridioides difficile* o da altri patogeni infettivi
- La definizione è la seguente:
 - Aumento della frequenza di defecazione (> 3 in 24 ore), e/o
 - Riduzione della consistenza delle feci, e/o
 - Aumento del peso delle feci (> 200 g in 24 ore)
- Effetto collaterale comune di molte classi di farmaci
- Rappresenta un'alta percentuale di tutti gli effetti indesiderati dei farmaci
- Centinaia di farmaci sono inclusi fra quelli che causano diarrea. I più frequenti sono:
 - Antibiotici
 - Lassativi
 - Antipertensivi
 - Prodotti che contengono lattulosio e sorbitolo
 - Antineoplastici
 - Farmaci antiretrovirali
 - Formulazioni contenenti magnesio
 - Antiaritmici
 - Farmaci antinfiammatori non steroidei
 - Colchicina
 - Antiacidi o agenti che riducono l'acido
 - Analoghi delle prostaglandine
 - Molti integratori
- Meccanismi della diarrea non infettiva:
 - Non infiammatoria (es.: diarrea osmotica o secretoria)
 - Infiammatoria (es.: effetti citotossici di agenti che causano mucosite intestinale)

2.68.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che indicano diarrea
 - Termini di condizioni infiammatorie gastrointestinali principalmente associate alla diarrea, come enterite, colite, infiammazione del cieco, digiunite, concetti relativi alle gastroenteriti
 - Termini di segni gastrointestinali per la diarrea, es. incontinenza anale
 - Termini di concetti di esami di laboratorio che indicano l'eziologia non infettiva della diarrea

- Termini di concetti terapeutici per la diarrea
- Esclusi:
 - Termini con eziologia infettiva
 - Termini che indicano sindromi di malassorbimento e intolleranza comunemente associate con la diarrea
 - Termini per concetti diagnostici/eziologici per cui la diarrea è un segno comune, es. diverticolite, PT che indicano una malattia intestinale infiammatoria

2.68.3 Elenco bibliografico per *Diarrea non infettiva (SMQ)*

- Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. Drug Safety, 2000; 22(1):53-72

2.69 Encefalite non infettiva (SMQ)
(Introduzione settembre 2007)

2.69.1 Definizione

- L'encefalite è definita come infiammazione del cervello
- Di solito ha un'eziologia infettiva
- Può anche essere farmaco-indotta (enfasi di questo SMQ)
- Si possono presentare disturbi misti come encefalomielite, encefalomieloradicolite o encefalomielopatia con sintomi sovrapposti
- I segni e i sintomi includono:
 - Malattia febbrile acuta caratteristica della meningite
 - Confusione
 - Anomalie comportamentali, inclusa la psicosi evidente
 - Livello alterato di coscienza
 - Convulsioni generalizzate o focali
 - Disturbi neurologici focali incluse afasia, atassia, emiparesi, movimenti involontari, deficit del nervo cranico
- Il coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi può risultare in irregolarità della temperatura, diabete insipido o sviluppo di SIADH
- Il profilo caratteristico del fluido cerebrospinale consiste in pleiocitosi linfocitica, concentrazione delle proteine leggermente elevata e concentrazione di glucosio normale
- Possono anche verificarsi anomalie negli esami di RM, TAC e EEG

2.69.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini relativi a irritabilità, confusione, stupore, coma, convulsioni, neuropatie craniche, coscienza alterata, cambiamenti di personalità e paresi (in una ricerca generale in quanto ci si aspetta che creino interferenza)
 - PT per vari sintomi psichiatrici che potrebbero essere segnalati con l'encefalite
 - PT che contengono "neonatale" (in cui non può essere esclusa una possibile causa farmaco-indotta)
 - PT per delirio (possibile conseguenza dell'encefalite)
 - Termini per esami diagnostici con un aggettivo
 - Termini per crisi epilettiche eccetto quelli con eziologia nota

- Termini correlati a segni focali del sistema nervoso centrale, come atassia, afasia e cecità corticale
- Esclusi:
 - PT che indicano un'origine infettiva
 - Non esistono termini MedDRA per encefalomieloradicolite
 - PT *Encefalite lupoide* (non probabile relazione a farmaco)
 - PT che indicano patologie congenite o ereditarie
 - PT aspecifici che si riferiscono a malessere, febbre, cefalea, nausea, vomito, disidratazione, anomalie del sonno, umore/ansia (con l'eccezione di PT *Umore alterato*), affezione, collasso vascolare e shock
 - PT che indicano coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi nell'encefalite (come i PT relativi agli squilibri di temperatura, al diabete insipido o allo sviluppo della SIADH)
 - Termini di esami diagnostici senza aggettivo
 - Termini contenenti la parola "normale"

2.69.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Encefalite non infettiva (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.69.4 Elenco bibliografico per *Encefalite non infettiva (SMQ)*

- Andreoli T, Behrman R, Bhattacharya B et al. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th edition, dated 2003. Saunders, Philadelphia
- Beehrs M and Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th edition; 1999: 1431-42
- Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition, 2005, page 2480-83

2.70 Encefalopatia non infettiva/delirio (SMQ)

(Introduzione settembre 2007)

2.70.1 Definizione

- L'encefalopatia e il delirio hanno di solito eziologie infettive e metaboliche
- Possono anche essere farmaco-indotte (enfasi di questo SMQ). Nel caso di disturbi metabolici, è possibile che un farmaco contribuisca o causi l'anomalia metabolica soggiacente.
- Encefalopatia e delirio possono essere segnalati simultaneamente, tuttavia il delirio può avere un ambito di applicazione più specifico
- Encefalopatia
 - Definita come qualsiasi malattia degenerativa o diffusa del cervello che altera la funzione o la struttura cerebrale
 - Alcune sotto-forme includono:
 - Biliare
 - Demielinizzante
 - Di Wernicke
 - Secondaria a infezioni (es. HIV, citomegalovirus)
 - Secondaria a infezioni e secondaria a disturbi metabolici farmaco-indotti come encefalopatia epatica, iperammoniemia, ipoglicemia, iponatremia, uremia
 - La leucoencefalopatia (encefalopatia con lesioni della materia bianca) può essere secondaria all'ipertensione farmaco-indotta
 - Il segno distintivo è uno stato mentale alterato
 - Altri sintomi includono letargia, fluttuazione del livello di coscienza, nistagmo, tremore, demenza, crisi epilettiche, mioclono e debolezza muscolare
 - È comune l'edema cerebrale
- Delirio (stato confusionale acuto)
 - Il delirio è uno stato clinico caratterizzato da disturbi fluttuanti della cognizione, dell'umore, dell'attenzione, del risveglio e dell'autocoscienza
 - Può essere dovuto a malattie cerebrali primarie o secondarie ad altre malattie. Le cause includono:
 - Metabolica
 - Tossica (farmaci)
 - Strutturale (occlusione vascolare e infarto cerebrale)
 - Emorragia intracerebrale

- Tumori primari o metastatici del cervello
- Infezioni
- I segni e i sintomi includono oscuramento della coscienza con disorientamento, cambiamenti della personalità e dell'umore, illusioni, allucinazioni (generalmente visive), paranoia, astinenza, agitazione e linguaggio disordinato

2.70.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini relativi a irritabilità, confusione, sonnolenza, stupore, coma, convulsioni, coscienza alterata e cambiamenti della personalità (nella ricerca generale in quanto ci si aspetta che causino interferenze)
 - PT che contengono i termini “encefalopatia” o “delirio”
 - PT *Sintomo psichiatrico* (il collaudo ha mostrato che in alcune culture viene usato per codificare il delirio)
 - PT contenenti “neonatale” (non può essere esclusa una possibile causa farmaco indotta)
 - PT *Neuropatia mielo-ottica subacuta* clinica segnalata in Giappone, sono implicate gli idrossichinoloni come fattore eziologico
 - Termini diagnostici con un aggettivo
 - Termini per convulsioni eccetto quelli con eziologia nota
 - Concetti di coma e incoscienza eccetto quelli con eziologia nota (vedere i criteri di esclusione)
- Esclusi:
 - PT che indicano un'origine infettiva
 - PT *Encefalite lupoide* che contiene LLT *Encefalopatia da LES* (improbabile relazione a farmaco)
 - PT che indicano una patologia congenita/ereditata/genetica
 - PT aspecifici correlati a malessere, febbre, cefalea, nausea, vomito, disidratazione, alterazioni del sonno, umori/ansia (con l'eccezione del PT *Umore alterato*), affetto, collasso vascolare e shock
 - PT che si riferiscono a possibili cause di encefalopatie (quali iperammoniemia, ipoglicemia, iponatremia, uremia, ipertensione, ecc.) sono esclusi
 - PT *Crisi ipoglicemica*
 - Termini di esami diagnostici senza aggettivo
 - Termini contenenti la parola “normale”

- Concetti di coma e incoscienza con eziologia nota

2.70.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Encefalopatia non infettiva/delirio (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.70.4 Elenco bibliografico per *Encefalopatia non infettiva/delirio (SMQ)*

- Jain K. Drug induced neurological disorders. 2001; 2nd edition: p. 23
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2006
- Encephalopathy. Gale Encyclopedia of Neurological Disorders 2005. From the Thomson Gale Group Inc.
- Beehrs M and Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th edition; 1999: 362-3
- Beehrs M and Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th edition; 1999: Chapter 171

2.71 Meningite non infettiva (SMQ)

(Introduzione settembre 2007)

2.71.1 Definizione

- La meningite è definita come infiammazione delle meningi
- Di solito ha un'eziologia infettiva
- Può anche essere farmaco-indotta (enfasi di questo SMQ)
- Meningite asettica:
 - Caratterizzata da pleocitosi mononucleare del FCS e da assenza di batteri all'analisi o coltura
 - Può essere causata da virus
 - Complicanza rara ma ben conosciuta della terapia farmacologica
 - La meningite asettica farmaco-indotta ha una presentazione distinta con febbre, rigidità del collo, cefalea, confusione, nausea e vomito
 - Le categorie principali di agenti causativi sono i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), gli antimicrobici, le immunoglobuline endovena, gli anticorpi monoclonali e i vaccini
- Meningite cronica:
 - Infiammazione meningea che dura più di un mese
 - Gli agenti causativi includono farmaci chemioterapici che sono iniettati direttamente nel FCS (es.: metotrexato), farmaci usati nel trapianto di organi (es.: ciclosporina e OKT3) e anche i FANS
 - I sintomi sono simili a quelli della meningite batterica acuta ma si sviluppano più lentamente e gradualmente, la febbre è spesso meno alta. Includono cefalea, confusione, mal di schiena, debolezza, intorpidimento e paralisi facciale
- Si possono presentare disturbi misti come encefalomyelite, encefalomyelioradicolite o encefalomyelopatia con sintomi sovrapposti.

2.71.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini correlati a irritabilità, confusione, stupore, coma, convulsioni, neuropatie craniche, coscienza alterata e paresi del nervo cranico o facciale (nella ricerca generale in quanto ci si aspetta che causino interferenze)
 - PT contenenti "neonatale" in quanto non può essere esclusa una possibile causa farmaco-indotta
 - PT *Agitazione* e PT *Agitazione neonatale* (possono essere segnalati in neonati o bambini come segno di meningite)

- Sono inclusi i termini sulle crisi epilettiche eccetto quelli con eziologie esplicite non correlate alla meningite, (vedere i criteri di esclusione sotto)
- Esclusi:
 - PT che indicano un'origine infettiva
 - Non esistono termini MedDRA per encefalomieloradicolite
 - PT che indicano patologie congenite/ereditate
 - PT correlati a tumori
 - PT aspecifici relativi a malessere, febbre, cefalea, nausea, vomito e disidratazione

2.71.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Meningite non infettiva (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.71.4 Elenco bibliografico per *Meningite non infettiva (SMQ)*

- Andreoli T, Behrman R, Bhattacharya B et al. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th edition, dated 2003. Saunders, Philadelphia
- Beehrs M and Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th edition; 1999: 1431-42
- Nettis E, Calogiuri E, Colanardi M, et al. Drug-induced aseptic meningitis. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. 2003 Jun;3(2):143-9

2.72 Miocardite/pericardite non infettiva (SMQ)

(Introduzione marzo 2022)

2.72.1 Definizione

- La miocardite è definita come infiammazione del miocardio.
- La pericardite è definita come infiammazione del pericardio.
- La miocardite e la pericardite possono essere acute, subacute o croniche.
- Sia la miocardite sia la pericardite possono avere varie eziologie, tra cui infezioni (virali, batteriche o fungine), tossine (come piombo, esposizione a radiazioni, veleni di insetti/animali), malattie autoimmuni e reazioni di ipersensibilità (a farmaci, vaccini e farmaci biologici).
- Lo scopo principale di questo SMQ è di identificare casi di miocardite e/o pericardite non infettiva che potrebbero essere correlati all'esposizione a farmaci, vaccini e farmaci biologici. Esempi di prodotti sospettati di essere associati a tali casi sono:
 - Farmaci (fenotiazine, antidepressivi triciclici, litio)
 - Vaccini (preparazioni anti-SARS-CoV-2 a mRNA, coniugato anti-meningococco C, anti-epatite B, antitetanico tossoide)
 - Farmaci biologici (diversi anticorpi monoclonali)
- I segni e i sintomi di miocardite includono:
 - Segni e sintomi non specifici che includono dolore toracico, palpitazioni, dispnea da sforzo, diaforesi e morte improvvisa
 - Esame istopatologico del tessuto miocardico anormale
 - Anomalie riscontrate alla RM cardiaca, ecocardiogramma e/o ECG (inclusi depressione del segmento PR, soprslivellamento del tratto ST, blocco della conduzione, tachiaritmie parossistiche e sostenute)
 - Parametri di laboratorio anormali inclusi biomarcatori miocardici elevati.
- I segni e i sintomi di pericardite includono:
 - Segni e sintomi non specifici come dolore toracico, palpitazioni, dispnea da sforzo, diaforesi e morte improvvisa
 - Referti anomali all'esame obiettivo che includono frizione pericardica, attrito pericardico e polso paradossso
 - Esame istopatologico del tessuto pericardico anormale
 - Anomalie riscontrate alla RM cardiaca, ecocardiogramma, ECG (inclusi depressione del segmento PR, soprslivellamento del tratto ST, inversione dell'onda T, tracciamento di bassi voltaggi), imaging di medicina nucleare e/o ingrossamento del cuore alla radiografia toracica.

2.72.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono a segni e sintomi potenziali di miocardite e/o pericardite in un contesto di esposizione a farmaci, vaccini e farmaci biologici.
 - Termini per esami e referti diagnostici suggestivi di miocardite e/o pericardite, con particolare attenzione all'imaging cardiaco, ecocardiogramma, elettrocardiogramma, istopatologia dei tessuti e biomarcatori miocardici
 - Termini per terapie e procedure usate per trattare miocardite e/o pericardite
- Esclusi:
 - Termini che indicano una eziologia infettiva
 - Termini che indicano un'eziologia da radiazioni, metalli pesanti o veleno di insetti/animali
 - Termini che indicano una patologia congenita/ereditaria
 - Termini per sintomi e segni clinici non specifici che sono considerati talmente generali da creare troppe interferenze con questo SMQ (termini come dolore toracico, febbre, stanchezza, edema, respiro affannoso e diaforesi)
 - Termini per esami e referti diagnostici non specifici che sono considerati talmente generali da creare troppe interferenze con questo SMQ (come termini di test ed esami diagnostici anormali che possono verificarsi in altre condizioni diverse da miocardite e pericardite)
 - Termini di esami diagnostici senza aggettivi
 - Termini che contengono la parola "normale"

2.72.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Miocardite/pericardite non infettiva (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

Miocardite/pericardite non infettiva (SMQ) è stato sviluppato dall'MSSO MedDRA e da un gruppo di esperti internazionali della regolamentazione e del settore, sulla base di un giudizio medico.

Gli utenti potrebbero considerare di unire *Miocardite/pericardite non infettiva (SMQ)* con *Aritmie cardiache (SMQ)* per eseguire una ricerca più comprensiva per referti di elettrocardiogramma e aritmie associati a miocardite e pericardite.

2.72.4 Elenco bibliografico per *Miocardite/pericardite non infettiva (SMQ)*

- Bozkurt B, Kamat I and Hoetz PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* 144 (2021) 471-484
- Brighton Collaboration myocarditis/pericarditis case definition (accessed online on 14 December 2021)
<https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>

- Butta C, Zappia L, Laterra G and Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 25 (2020) 125-134
- Daniels PR, Berry GJ, Tazelaar HD and Cooper LT. Giant cell myocarditis as a manifestation of drug hypersensitivity. *Cardiovascular Pathology* 9 (2000) 287-291
- Imazio M and LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA* 314 (2015) 1498-1506
- Masek KP and Levis JT. ECG Diagnosis: Acute pericarditis. *The Permanente Journal* 17(4), (2013)
- Mevorach D, Anis E, Cedar N et al. Myocarditis after BNT161b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*, October 6, 2021
- Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* (2021) (accessed on 14 December 2021)
<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01630-0>
- Taliercio CP, Olney BA and Lie JT. Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clinic Proceedings* 60 (1985) 463-468
- Witberg G, Barda N, Hoss S et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *New England Journal of Medicine*, October 6, 2021

2.73 Infezioni oculari (SMQ) (Introduzione settembre 2010)

2.73.1 Definizione

- Tre forme principali:
 - Interessano la cornea e la congiuntiva
 - Endoftalmite (infezione all'interno dell'occhio)
 - Infezione degli annessi e dell'orbita oculare
- Trattamento delle infezioni dell'occhio
 - Si basa sulla gravità dei sintomi e sull'importanza del possibile esito
 - Una grave congiuntivite richiede un trattamento aggressivo con antibiotici ad ampio spettro
 - La perdita della vista può avvenire nonostante il trattamento
 - I pazienti che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico recente sono a rischio di sviluppare l'endoftalmite
- Numerosi organismi batterici, virali e fungini possono causare le infezioni oculari

2.73.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Tutti i termini direttamente correlati all'infezione dell'occhio o che la descrivono – sono generalmente termini specifici. Include le infezioni delle strutture orbitali e periorbitali: congiuntiva, palpebre e ciglia, sistema lacrimale, cornea, episclera, iride, retina e nervo ottico
 - Termini che potrebbero non essere infezioni reali ma che potrebbero rappresentare infezioni oculari (es.: PT *Uveite*) – sono generalmente termini specifici
- Esclusi:
 - Termini per disturbi oculari dovuti a cause non infettive (es.: allergia, condizioni autoimmuni, lesioni)
 - Termini per condizioni congenite e neonatali dell'occhio
 - Termini per sintomi aspecifici dell'occhio

2.73.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Infezioni oculari (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.73.4 Elenco bibliografico per *Infezioni oculari (SMQ)*

- Donahue SP, Khoury JM, and Kowalski RP. Common ocular infections. A prescriber's guide. *Drugs*. 1996 Oct;52(4):526-40
- Sherwal, BL and Verma, AK. Epidemiology of ocular infection due to bacteria and fungus – a prospective study. *JK Science* Vol. 10 No.3, July-September 2008

2.74 Disturbi della motilità oculare (SMQ)
(Introduzione settembre 2010)

2.74.1 Definizione

- Disturbi della motilità oculare
 - Paralisi dello sguardo
 - Oftalmoplegia internucleare
 - Lesioni del nervo oculomotore
 - Lesioni del nervo trocleare
 - Lesioni del nervo abducente
 - Oftalmoplegia diabetica
 - Oftalmoplegia dolorosa
 - Miastenia gravis
 - Miopatie oculari
- Muscoli extraoculari che controllano i movimenti dell'occhio:
 - Retto mediale e laterale
 - Retto inferiore e superiore
 - Obliquo superiore e inferiore
- Paralisi dei nervi cranici
 - Paralisi del nervo oculomotore
 - Può essere causata da lesione cerebrale, aneurisma, emorragia, tumore o diabete
 - L'occhio interessato si gira verso l'esterno quando l'occhio non interessato guarda dritto davanti: ciò causa visione doppia
 - Paralisi del nervo trocleare
 - Spesso non ha una causa identificata ma potrebbe essere dovuta a lesione alla testa
 - Potrebbero essere affetti entrambi gli occhi o soltanto uno
 - L'occhio interessato non è in grado di rivolgersi verso l'interno o verso il basso. Ne risulta visione doppia
 - Paralisi del nervo abducente
 - Può avere diverse cause fra cui lesioni alla testa, tumori, sclerosi multipla, aneurismi, infezioni del SNC, ecc.
 - L'occhio interessato non è in grado di rivolgersi verso l'esterno

2.74.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che descrivono i disturbi dei movimenti dell'occhio come l'oftalmoplegia
 - Termini che descrivono patologie dei nervi cranici rilevanti
 - Termini per segni e sintomi di disturbi della motilità oculare (termini di ricerca generale) come la diplopia
- Esclusi:
 - Termini aspecifici relativi alla compromissione della visione

NOTA - Il gruppo di lavoro del CIOMS per gli SMQ ha notato che gli utenti di *Disturbi della motilità oculare (SMQ)* potrebbero voler controllare anche *Sindrome extrapiramidale (SMQ)*, in particolare per i vecchi database in cui la codificazione potrebbe non essere sufficientemente specifica per utilizzare termini che includono "occhio".

2.74.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Disturbi della motilità oculare (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.74.4 Elenco bibliografico per *Disturbi della motilità oculare (SMQ)*

- Clinical Neurology, 7th edition. Simon, R, Greenberg, D and Aminoff, M. Ch. 4, Disturbances of vision
- Merck Manual. Palsies of Cranial Nerves That Control Eye Movement. <http://www.merck.com/mmhe/sec06/ch096/ch096d.html>

2.75 Infezioni opportunistiche (SMQ)

(Introduzione marzo 2020)

2.75.1 Definizione

- Un'infezione opportunistica è l'infezione provocata da un organismo che generalmente non causa malattia in un individuo con un sistema immunitario intatto ma diventa patogeno in un ospite immunocompromesso.
- Non esiste una chiara definizione di infezioni opportunistiche che sia ampiamente accettata per tutti gli stati immunocompromessi, ma esiste un fattore di rischio comune associato all'infezione opportunistica rappresentato dalla funzione immunitaria compromessa. La funzione immunitaria compromessa può essere il risultato di un deficit immunitario congenito o acquisito, di certe malignità, di chemioterapia citotossica, di una terapia immunosoppressiva, di immunomodulatori biologici, di condizioni mediche croniche come diabete o fibrosi cistica, di danno meccanico alla cute o alla mucosa causato da infiammazione (es. colite ulcerativa) o lesioni (es. gravi ustioni).
- Gli agenti eziologici che portano alle infezioni opportunistiche possono essere diversi a seconda della causa dell'immunocompromissione. La maggioranza delle infezioni gravi che si manifestano in questo ambito è simile a quelle che si osservano nella popolazione generale, alcune infezioni sono invece più comunemente associate all'immunosoppressione (o al grado di immunosoppressione), si manifestano più gravemente in coloro che sono immunocompromessi o comportano considerazioni cliniche o di sanità pubblica (come la tubercolosi) che le distinguono dalle infezioni che si osservano nella popolazione generale.
- Le infezioni opportunistiche possono essere marcatori di tipi specifici di immunosoppressione e possono fungere da indicatori clinici di specifici difetti immunologici soggiacenti (es. *Pneumocystis jirovecii* e HIV).

2.75.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Infezioni causate da un patogeno insolito (non comune o non esistente nell'ospite immunocompetente), altamente caratteristico di uno stato immunocompromesso (es. polmonite da *Pneumocystis jirovecii* in paziente infetto da HIV)
 - Infezioni causate da patogeni comuni per l'ospite immunocompetente, ma con ubicazione anatomica, gravità, resistenza al trattamento o tasso di recidive raramente osservato nell'ospite normale (es. Herpes zoster disseminato in paziente con linfoma)
 - Patogeni elencati in linee guida per la prevenzione delle infezioni opportunistiche riconosciute a livello internazionale di stati immunocompromessi rilevanti dal punto di vista clinico, quali infezione da

- HIV, trapianto di midollo o organo solido, oppure immunosoppressione indotta da trattamento (come da terapie biologiche o per il cancro di malattie infiammatorie immuno-mediate)
- Termini relativi a esami diagnostici rilevanti associati con questi organismi. Questi termini che si riferiscono ad esami diagnostici sono generalmente di applicazione generale sebbene alcuni test di laboratorio usati per identificare patogeni opportunistici altamente caratteristici facciano parte di un ambito di applicazione specifico.
 - Infezioni neonatali con caratteristiche definite sopra
 - In generale, le infezioni superficiali della cute, orecchio esterno, cornea, mucosa della bocca, orofaringe, vescica e organi genitali, tendono a far parte dell'ambito di applicazione "generale", mentre le infezioni profonde o disseminate sono per la maggior parte incluse nell'ambito di applicazione "specifico".
 - Esclusi:
 - Stati di immunodeficienza secondaria che sono la causa o contribuiscono all'insorgenza delle infezioni opportunistiche, come leucemie, linfomi, stati di depressione midollare, diabete, ustioni estese, malnutrizione, ecc.
 - Condizioni congenite (es. sindrome di immunodeficienza primaria)
 - Termini relativi ad esami diagnostici non specifici

2.75.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Infezioni opportunistiche (SMQ) include caratteristiche di termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.75.4 Elenco bibliografico per Infezioni opportunistiche (SMQ)

- Schreier R. eMedicine [Internet]. Infections in the immunocompromised host. <https://emedicine.medscape.com/article/973120-overview>. (Accessed 1 August 2019).
- Winthrop KL, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:2107-2116.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients, Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation *MMWR*. 2000 Oct 20; 49 (RR10): 1-128.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007 Dec 20; 357: 2601-2614. doi: 10.1056/NEJMra064928
- Tomblyn M et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Bio Bone*

Marrow Transplant. 2009 Oct; 15, (10): 1143-238. doi:
10.1016/j.bbmt.2009.06.019

- U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/0>. (Accessed 1 August 2019).

2.76 Patologie del nervo ottico (SMQ)

(Introduzione settembre 2008)

2.76.1 Definizione

- Il nervo ottico trasmette gli impulsi generati dai fotorecettori retinici al cervello
- Un danno in qualsiasi punto del nervo ottico o ad aree del cervello che riguardano la percezione visiva può risultare in perdita della vista
- Non esiste una definizione generale per patologie del nervo ottico; l'SMQ si concentra sulla neuropatia ottica, neurite ottica (infiammazione) e papilledema (gonfiore del nervo ottico)
- Cause di neuropatia ottica:
 - Tossine, incluso piombo, metanolo, glicol etilene, tabacco o arsenico
 - Compromissione dell'apporto sanguigno
 - Deficit nutrizionali, specialmente di vitamina B12
 - Farmaci, inclusi cloramfenicolo, isoniazide, etambutolo e digossina
- Caratteristiche della perdita della vista:
 - Potrebbe essere rapida (minuti o ore) o graduale nell'arco di 2-7 giorni
 - A seconda della causa possono essere interessati tutti e due gli occhi o soltanto uno
 - La vista può variare da quasi normale a cecità completa
 - Nella neuropatia ottica causata da tossine o deficit nutrizionale sono generalmente affetti entrambi gli occhi

Una piccola area di perdita della vista al centro del campo visivo si espande lentamente e può progredire fino alla completa cecità

2.76.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Ricerca specifica
 - Tutti i termini che contengono “ottico”
 - Termini correlati al disco ottico
 - Termini per malattie che colpiscono frequentemente il nervo ottico, come la sclerosi multipla
 - Ricerca generale
 - Termini per segni e sintomi di disturbo visivo

- Termini relativi a infiammazione dei vasi cerebrali
- Termini aspecifici relativi ai nervi cranici o a procedure chirurgiche non specifiche relative all'occhio e all'orbita
- Esclusi:
 - Anomalie cerebrali aspecifiche rilevate da tecniche di imaging
 - Termini congeniti

NOTA - In base all'obiettivo della ricerca, potrebbe essere necessario utilizzare più di un SMQ relativo all'oftalmologia.

2.76.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie del nervo ottico (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.76.4 Elenco bibliografico per *Patologie del nervo ottico (SMQ)*

- Merck Manual Online, published by Merck Research Laboratories
<http://www.merckmanuals.com/professional/index.html>

2.77 Patologie dell'orofaringe (SMQ) (Introduzione settembre 2007)

2.77.1 Definizione

- L'orofaringe include la cavità orale circoscritta da:
 - Parte buccale delle labbra
 - Palato
 - Pavimento della bocca
 - Parete posteriore faringea

2.77.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini correlati a lesioni e a disturbi che si riferiscono completamente o in parte a parte della cavità orale o della faringe
 - Tumori dell'orofaringe, cisti e lesioni pre-neoplastiche
 - Infezioni orofaringee
 - Disturbi gengivali
 - Per l'SMQ subordinato *Patologie gengivali (SMQ)*
 - Tutti i termini che includono “gengivale” ma che non implicano chiaramente infezione o tumori, come PT *Alterazione del colore delle gengive*, PT *Ipertrofia gengivale*
 - Termini correlati alle gengive come PT *Distruzione periodontale* e PT *Periodontite*
 - Per l'SMQ subordinato *Condizioni allergiche dell'orofaringe (SMQ)*
 - Termini per condizioni allergiche che possono essere osservate all'interno della cavità orale come gli edemi
 - Per l'SMQ subordinato *Tumori dell'orofaringe (SMQ)*
 - Termini per tumori che si manifestano nella cavità orale
 - Per l'SMQ subordinato *Infezioni dell'orofaringe (SMQ)*
 - Termini per infezioni che possono manifestarsi all'interno della cavità orale, come quelle causate da virus e batteri
 - L'SMQ subordinato *Condizioni dell'orofaringe (escl tumori, infezioni e allergie) (SMQ)* include lesioni non chiaramente riferibili a specifiche infezioni, tumori o reazioni allergiche ma sono dovute alla seguente eziologia
 - Lesioni
 - Ulcere

- Ipoestesia
- Emorragie
- Disturbi aspecifici
- Esclusi:
 - Termini correlati alle lesioni o ai disturbi della laringe e delle strutture al di sotto della laringe
 - Termini correlati alle lesioni o ai disturbi della cavità nasale
 - Termini collegati a patologie congenite, familiari e genetiche
 - Procedure mediche, chirurgiche e terapeutiche dell'orofaringe
 - Esami diagnostici relativi all'orofaringe (es.: biopsia)
 - Per l'SMQ subordinato *Tumori dell'orofaringe (SMQ)*
 - Termini di neoplasie dentali

2.77.3 Struttura gerarchica

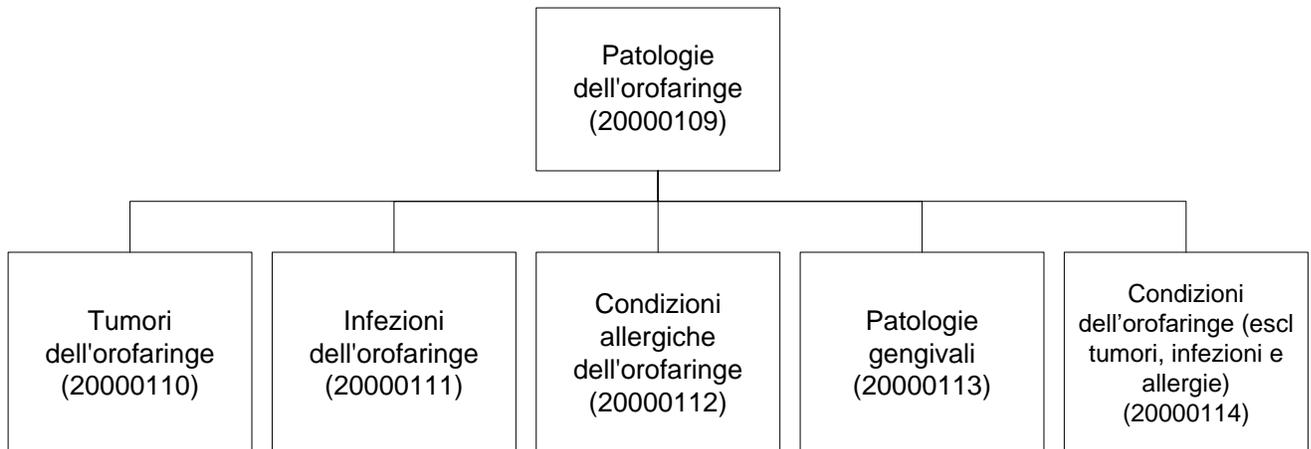


Figura 2-17. Struttura gerarchica di *Patologie dell'orofaringe (SMQ)*

- L'SMQ subordinato *Condizioni dell'orofaringe (escl tumori, infezioni e allergie)* si riferisce all'SMQ *Lesioni dell'orofaringe (SMQ)* nella documentazione originale del gruppo di lavoro del CIOMS)

2.77.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie dell'orofaringe (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica soltanto. Quindi le ricerche generale e specifica producono esattamente lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.77.5 Elenco bibliografico per *Patologie dell'orofaringe (SMQ)*

- Reporting Adverse Drug Reactions – Definitions of terms and criteria for their use. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 1999
- Dorland's Illustrated Medical Dictionary – Saunders 2003, 30th Edition

2.78 Osteonecrosi (SMQ)
(Introduzione Marzo 2010)

2.78.1 Definizione

- L'osteonecrosi si manifesta come risultato della compromissione dell'apporto ematico all'osso
- L'anca (testa femorale) è una sede comune, ma anche altre ossa possono essere affette
- Due forme principali:
 - Traumatica
 - Più comune
 - Dovuta a lesione diretta e danno all'apporto ematico
 - Non traumatica
 - Associata a diversi fattori/condizioni di rischio inclusi l'uso di corticosteroidi, abuso di alcool, anemia a cellule falciformi, malattia di Gaucher, lupus eritematoso sistemico, coagulopatie, iperlipidemia, trapianto di organo, malattia da decompressione, disturbi tiroidei e fattori genetici.
 - Alcuni casi sono idiopatici
- Sintomi di osteonecrosi della testa del femore:
 - Dolore all'inguine (talvolta dolore alla natica); profondo, pulsante e che peggiora camminando
 - Potrebbe anche essere una sensazione di qualcosa che fa presa o di qualcosa che scatta durante il movimento.
- Esame clinico:
 - Dolore con range di movimento e camminando
 - Limitazione nella rotazione interna
 - Andatura di Trendelenburg spesso presente
 - Le semplici radiografie dell'anca sono spesso normali
- Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ):
 - Associata all'uso di bifosfonati
 - Si manifesta generalmente in una situazione di recente intervento chirurgico dentale
 - I segni e i sintomi includono dolore, mobilità dentale, gonfiore della mucosa, eritema e ulcerazione

2.78.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - PT *Osteonecrosi* e PT *Osteoradionecrosi*
 - Termini per procedure per osteonecrosi
 - Termini relativi agli esami per la diagnosi di osteonecrosi
 - Termini per segni e sintomi relativamente specifici per osteonecrosi. Siccome l'osteonecrosi ha una predilezione per certe ossa (es.: testa femorale, mascella) i termini selezionati tendono a riflettere queste sedi
 - Termini per varie forme infettive e non infettive di osteomieliti; ciò accade per tenere conto dell'associazione dell'osteomielite mandibolare e l'osteonecrosi nei casi di uso di prodotti bifosfonati
 - Termini associati a procedure e complicanze di osteomieliti
- Esclusi:
 - Concetti generali che sono aspecifici (come, ad esempio, il concetto di "ulcera")

NOTA - Per la ricerca generale, PT *Dolore osseo* potrebbe creare interferenze, a seconda del prodotto, quindi gli utenti possono considerare di togliere questo PT per i propri scopi.

2.78.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Osteonecrosi (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.78.4 Elenco bibliografico per *Osteonecrosi (SMQ)*

- Osteonecrosis. Merck Manual Home Edition.
<http://www.merck.com/mmhe/sec05/ch064/ch064a.html>
- Levine, M., Rajadhyaksha, A., and Mont, M. Osteonecrosis, hip. eMedicine,
<http://www.emedicine.com/orthoped/TOPI430.HTM>
- Tofferi, J. and Gilliland, W. Avascular necrosis.
<http://www.emedicine.com/Med/topic2924.htm>
- Purcell, PM and Boyd, IW. Biphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Australia* 2005; 182(8): 417 – 418
- Grbic, JT et al. Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Women With Postmenopausal Osteoporosis in the Health Outcomes and Reduced Incidence With Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. *J Am Dent Assoc* 2008;139:32-40
- Ruggiero, SL and Mehrotra, B. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu. Rev. Med* 2009; 60: 85-96

SMQ INDIVIDUALI

- Cimatti L, Borderi M, Gibellini D, Re MC. Bone alterations during HIV infection. New Microbiol. 2008 Apr; 31(2):155-64

2.79 Osteoporosi/osteopenia (SMQ)

(Introduzione settembre 2009)

2.79.1 Definizione

- Osteoporosi = disturbo scheletrico sistemico caratterizzato da:
 - Riduzione della massa ossea (massa ridotta per unità di volume di un osso normalmente mineralizzato)
 - Deterioramento della microarchitettura ossea
 - Osteopenia = forma più lieve di perdita ossea
- Aumento del rischio di frattura anche con traumi minimi; i siti più comuni di tale perdita ossea e quindi di frattura risultante sono vertebre lombari e toraciche, costole, parte superiore del femore, parte inferiore del radio
- Generalmente non causa segni o sintomi eccetto perdita di altezza e cifosi fino a che non si verificano fratture
- Patogenesi
 - Fattori genetici (es.: ereditarietà come l'osteogenesi imperfetta)
 - Farmaci (specialmente i glucocorticoidi)
 - Dieta
 - Razza
 - Sesso
 - Stile di vita
 - Attività fisica
- Tipo 1 (postmenopausale)
 - Tipo più comune
 - Risulta da deficienza di ormoni sessuali
 - Aumentato reclutamento/responsività dei precursori degli osteoclasti e un aumentato riassorbimento osseo che supera la formazione ossea
 - Riduzione dell'osso trabecolare che porta ad un aumento del rischio di fratture vertebrali e di Colles (radio distale)
 - La deficienza di estrogeni può causare l'aumentata sensibilità dell'osso all'ormone paratiroideo, risultando in un aumento del rilascio di calcio dall'osso, diminuzione di secrezione del calcio renale e un aumento della produzione di 1,25-diidrossivitamina D
 - L'aumento della produzione di 1,25(OH)₂ D₃ causa
 - Aumento dell'assorbimento del calcio gastrointestinale

- Aumento dell'assorbimento di calcio dall'osso
- Aumento dell'assorbimento del calcio al livello del tubulo renale
- La deficienza di produzione gonadica potrebbe aumentare la produzione di citochine che influenzano gli osteoclasti
- Tipo 2 (senile)
 - Si manifesta in uomini e donne
 - Riduzione della formazione ossea e riduzione della produzione renale di 1,25(OH)₂ D₃ che si manifesta in tarda età
 - La perdita di osso corticale e trabecolare porta ad un aumento del rischio di frattura dell'anca, delle ossa lunghe e delle vertebre
- Tipo 3
 - Secondario a effetti di farmaci (es.: glucocorticoidi)
 - Oppure dovuto ad altre condizioni che causano l'aumento di perdita ossea tramite meccanismi vari
- La densità minerale ossea è frequentemente usata come una misura approssimativa della resistenza ossea
 - L'OMS definisce l'osteoporosi come densità ossea che ha una deviazione standard di 2,5 al di sotto della media per giovani donne adulte bianche
- I marker del turnover osseo (fosfatasi alcalina specifica ossea, osteocalcina, peptidi procollagene di tipo I e deossipiridinolina urinaria) sono talvolta usati per monitorare la risposta alla terapia

2.79.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che indicano condizioni di osteoporosi e osteopenia, incluse anche le varianti
 - Termini per segni e sintomi inclusi i tipi di frattura caratteristici dell'osteoporosi come le frattura da compressione di anca e vertebre
 - Termini che indicano esami diagnostici usati per la valutazione del paziente; notare che sono anche inclusi i termini di esami diagnostici con l'aggettivo “anormale”
 - Termini per procedure associate all'osteoporosi
 - PT *Osteoporosi post-traumatica* – sebbene la causa di questa condizione sia dovuta a trauma, occorre considerare la possibilità che un farmaco possa esacerbarla
- Esclusi:
 - Termini congeniti

- Termini per tutte le fratture tranne quelle altamente caratteristiche dell'osteoporosi, (cioè, anca, radio, femore prossimale e costole [per osteoporosi farmaco indotta])
- PT *Cardiopatía cifoscoliotica* – sebbene la cifo(scolio)si sia una complicazione dell'osteoporosi, si è deciso di limitare i termini per le complicazioni a quelli primari/prossimali e non a quelli da complicazioni secondarie
- Termini appartenenti al SOC *Circostanze sociali* che esprimono concetti relativi a problemi di mobilità

2.79.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Osteoporosi/osteopenia (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.79.4 Elenco bibliografico per *Osteoporosi/osteopenia (SMQ)*

- Hobar, C. Osteoporosis. eMedicine, 16 December 2005 (<http://www.emedicine.com/MED/topic1693.htm>)
- WHO/Forum for Collaborative HIV Research Joint Meeting: ARV Drugs Adverse Events, Case Definition, Grading, Laboratory Diagnosis and Treatment Monitoring, Background Document (Draft), 28 – 29 February 2008
- Dorland's Medical Dictionary

2.80 Tumori dell'ovaio maligni e non specificati (SMQ)
(Introduzione settembre 2008)

2.80.1 Definizione

- Sviluppato per rilevare tutti i tumori maligni e non specificati relativi all'ovaio
- Include tutti i tumori maligni e non specificati correlati all'ovaio e inoltre:
 - Condizioni correlate a malignità
 - Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità
 - Marker tumorali

2.80.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per tumori maligni o non specificati con un chiaro riferimento all'ovaio
 - Termini per condizioni correlate a tumori maligni e non specificati dell'ovaio, fra cui:
 - Procedure
 - Esami diagnostici
 - Marker tumorali
 - Segni e sintomi che suggeriscono tali patologie
- Esclusi:
 - Termini per tumori maligni o non specificati senza un chiaro riferimento all'ovaio
 - Termini per marker tumorali e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità con sede non specificata
 - Termini per metastasi dell'ovaio
 - Termini relativi a vulva e vagina
 - PT *Intervento alle ovaie* in quanto non è una procedura terapeutica specifica alla malignità. (Questo termine potrebbe comunque essere aggiunto se è richiesta una ricerca molto generale).

NOTA - Per le ricerche sulle condizioni correlate a malignità non specifica e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità, si raccomanda di usare il rispettivo SMQ subordinato dell'*SMQ Malignità (SMQ)*.

2.80.3 Struttura gerarchica

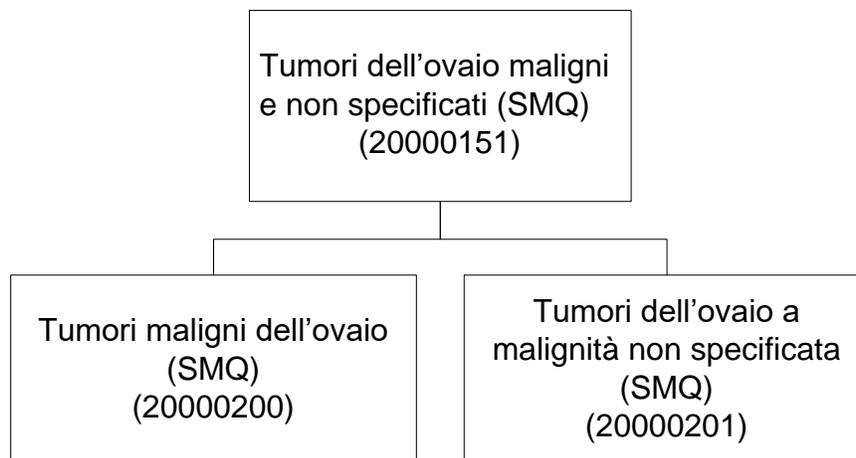


Figura 2-18. Struttura gerarchica di *Tumori dell'ovaio maligni e non specificati (SMQ)*

2.80.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Tumori dell'ovaio maligni e non specificati (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.80.5 Elenco bibliografico per *Tumori dell'ovaio maligni e non specificati (SMQ)*

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition, 2005
- Peckham, M; Pinedo, H, Veronesi, U. Oxford Textbook of Oncology. 1995
- European Group on Tumour Markers (EGTM). <http://www.egtm.eu/>

2.81 Patologie periorbitali e della palpebra (SMQ)
(Introduzione settembre 2009)

2.81.1 Definizione

- Palpebre:
 - Mantengono la salute dell'occhio proteggendo la cornea
 - Aiutano a distribuire e ad eliminare le lacrime
- Struttura delle palpebre
 - Strato anteriore della pelle e muscolo orbicolare dell'occhio
 - Strato posteriore del tarso e della congiuntiva
 - I muscoli orbicolari dell'occhio (innervati dal VII nervo cranico) chiudono la palpebra
 - La palpebra superiore viene sollevata dal muscolo elevatore (innervato dal III nervo cranico) e dal muscolo di Müller
 - Il setto orbitale – che ha origine dal bordo orbitale – si inserisce nella palpebra superiore e inferiore
 - Il setto limita il diffondersi del sanguinamento o dell'infezione della palpebra alle strutture orbitali posteriori
 - Le ghiandole lungo il margine della palpebra contribuiscono alla componente lipidica delle lacrime
 - Possono infiammarsi
 - Le ghiandole di Meibomio si trovano all'interno del tarso
 - Le ghiandole pilosebacee di Zeiss e le ghiandole apocrine di Moll si trovano anteriormente rispetto alle ghiandole meibomiane all'interno del margine della palpebra distale
- Problemi che possono colpire le palpebre:
 - Tumori
 - Infiammazioni e infezioni
 - Problemi strutturali (es.: ectropion)
- La maggior parte delle patologie della palpebra non minacciano la vista ma possono produrre sintomi di irritazione (bruciore, sensazione di presenza di corpi estranei e dolore)
- La blefarite (infiammazione della palpebra) è caratterizzata da palpebre eritematose con accumulo di desquamazioni (debris) lungo il margine della palpebra stessa

2.81.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che indicano procedure alla palpebra
 - Termini che si riferiscono alle ciglia
 - Termini periorbitali
- Esclusi:
 - Segni e sintomi di patologie periorbitali e della palpebra che possono essere condivisi con altre patologie dell'occhio
 - Condizioni cutanee comuni che possono colpire la regione periorbitale o della palpebra (es.: cheratosi seborroica) a meno che non sia presente un termine che indica il coinvolgimento della palpebra
 - Cause conosciute o sindromi associate alle patologie periorbitali o della palpebra
 - Termini congeniti
 - Termini per infezione
 - Termini relativi al III e al VII nervo cranico – sebbene coinvolti con il controllo motorio della palpebra, non sono considerati rilevanti per questo SMQ
 - Termini relativi a lesioni periorbitali e della palpebra

NOTA – Alcuni termini relativi alla palpebra al livello LLT non sono stati inclusi nella lista dei termini per questo SMQ perché i PT a cui sono associati potrebbero essere troppo generali per essere inclusi. Gli utenti di questo SMQ potrebbero voler esaminare questi LLT e determinare se desiderano raccogliere casi codificati con questi termini oltre a quelli recuperati dai termini inclusi in questo SMQ.

2.81.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie periorbitali e della palpebra (SMQ) comprende soltanto termini di ricerca specifica. Quindi la ricerca generale e la ricerca specifica danno lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.81.4 Elenco bibliografico per *Patologie periorbitali e della palpebra (SMQ)*

- Carter, S.R. Eyelid disorders: diagnosis and management. *Amer. Fam. Phys.* **57**:(11), June 1998,
<http://www.aafp.org/online/en/home/publications/journals/afp.html>

2.82 Neuropatia periferica (SMQ)
(Introduzione novembre 2005)

2.82.1 Definizione

- Compromissione del sistema nervoso periferico motorio, sensoriale e autonomico
- La diagnosi ha basi cliniche con supplemento di analisi elettrofisiologiche
- Almeno uno dei seguenti deve essere presente:
 - Debolezza muscolare con diminuzione del tono o paralisi flaccida (diminuzione dei riflessi tendinei e della massa muscolare)
 - Disturbi sensoriali incluso il dolore
 - Compromissione della funzione autonoma.

2.82.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per “neuropatia periferica” e concetti correlati
 - Termini per segni, sintomi e reperti di laboratorio come descritti nella definizione CIOMS
 - Sono anche inclusi termini autonomici e reperti muscolari associati
- Esclusi:
 - Termini relativi a lesioni dei nervi periferici
 - In generale i termini per le neuropatie demielinizzanti sono esclusi
 - Termini per neuropatie associate con altre condizioni mediche, come le neuropatie associate al diabete

2.82.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Neuropatia periferica (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.82.4 Elenco bibliografico per *Neuropatia periferica (SMQ)*

- Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I et al. Reporting adverse drug reactions, definition of terms and criteria for their use. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999 p 32

2.83. Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ) (Introduzione marzo 2011)

2.83.1 Definizione

- *Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ)* è stato sviluppato:
 - Per sostituire l'SMQ originale *Esito avverso della gravidanza/tossicità riproduttiva (patologie neonatali incluse)*
 - L'SMQ originale presenta discrepanze per quanto concerne i termini inclusi dando luogo a problemi di manutenzione
 - Per renderlo più compatibile con gli obiettivi normativi che riguardano la gravidanza e le condizioni neonatali.
- Argomenti relativi alla fertilità e disturbi dello sviluppo non fanno parte di questo SMQ ma saranno presi in considerazione per SMQ separati e indipendenti
- Il gruppo di lavoro del CIOMS per gli SMQ ha usato come riferimento la pubblicazione dell'EMA *Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data* come guida per l'inclusione dei termini
- Nella linea guida gli esiti della gravidanza sono definiti come:
 - Bambino nato vivo, normale
 - Bambino nato vivo, anormale
 - Nascita pre-termine, a termine, post-termine
 - Neonato piccolo per età gestazionale/ ritardo di crescita intrauterina
 - Sindrome da astinenza da farmaco nel neonato
 - Malformazioni
 - Morbilità
 - Morte fetale
 - Gravidanza ectopica
 - Aborto spontaneo
 - Parto di feto morto
 - Interruzione della gravidanza
- Anche i disturbi associati alla lattazione (sia funzionali che associati a esposizione neonatale attraverso latte materno) si trovano in questo SMQ

2.83.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Criteri di inclusione generali per *Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ)*:
 - Termini di esiti e complicazioni della gravidanza
 - Termini di patologie e condizioni neonatali
 - Termini di esiti e gravidanza normale
 - Termini per aborto (indotto e spontaneo) e parto di feto morto
 - Termini di condizioni correlate al travaglio
 - Termini di argomenti sulla lattazione sia funzionali che associati a esposizione neonatale tramite latte materno
 - Termini di patologie del feto
 - Termini di procedure collegate a patologie congenite e fetali
 - Per *Patologie congenite, familiari e genetiche (SMQ)*
 - Tutti i PT nel SOC *Patologie congenite, familiari e genetiche*
 - Per *Complicanze/fattori di rischio di gravidanza, travaglio, parto (escl aborti, parto feto morto) (SMQ)*
 - Termini per travaglio, gravidanza e parto anormali
 - Termini per esami diagnostici rilevanti
 - Termini per procedure rilevanti
 - Termini relativi a gravidanza ectopica
 - Termini che riguardano problemi della placenta
 - Termini uterini correlati a gravidanza, travaglio e parto
 - Termini di condizioni che aumentano il rischio di complicazioni della gravidanza
 - Termini per mal presentazione fetale
 - Per *Condizioni correlate alla lattazione (incl esposizione neonatale attraverso il latte materno) (SMQ)* (include gli SMQ subordinati *Disturbi funzionali della lattazione (SMQ)* ed *Esposizioni neonatali tramite latte materno (SMQ)*)
 - Termini relativi ai disturbi e alle condizioni della lattazione che si manifestano nel contesto della gravidanza
 - Termini relativi alle complicazioni di mammella e capezzolo associate alla lattazione
 - Termini relativi alle esposizioni ai farmaci e alle intossicazioni via latte materno
 - Termini per disturbi dell'allattamento

- Per *Patologie del feto (SMQ)*
 - o Tutti i termini relativi alla condizione del feto
- Per *Patologie neonatali (SMQ)*
 - o Tutti i termini relativi al neonato
 - o Tutti i PT che riguardano le procedure per individuare e correggere le patologie congenite nel periodo neonatale
- Per *Interruzione della gravidanza e rischio di aborto (SMQ)*
 - o Termini per aborto indotto e spontaneo e parto di feto morto
 - o Termini relativi alle complicazioni dell'aborto e dell'interruzione della gravidanza
 - o Termini per procedure ed esami diagnostici rilevanti
 - o Termini di fattori di rischio per l'aborto
 - o Include tutti i PT collegati a HLG *Aborti e parto di feto morto*
- Per *Condizioni ed esiti della gravidanza normale (SMQ)*
 - o Termini relativi alle condizioni e agli esiti della gravidanza normale, inclusi i termini dal SOC *Circostanze sociali*
 - o Termini per gravidanza non desiderata
 - o Termini di risultati di esami indicativi di gravidanza
- Esclusi:
 - Criteri di esclusione generali per *Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ)*
 - o Termini per esami diagnostici non specifici
 - o Termini relativi a fertilità e disfunzione sessuale (esiste una proposta di trattare questi temi in un SMQ di livello 1 indipendente e separato)
 - o Termini relativi a disturbi dello sviluppo (esiste una proposta di trattare questi temi in un SMQ di livello 1 indipendente e separato)
 - o PT *Profilassi della toxoplasmosi* – improbabile che sia associata a farmaco
 - Per *Patologie congenite, familiari e genetiche (SMQ)*
 - o Tutti i termini che **non** si trovano nel SOC *Patologie congenite, familiari e genetiche*
 - Per *Complicanze/fattori di rischio di gravidanza, travaglio, parto (escl aborti, parto feto morto) (SMQ)*
 - o Termini per aborti e nascite di feto morto

SMQ INDIVIDUALI

- Per *Condizioni correlate alla lattazione (incl esposizione neonatale attraverso il latte materno) (SMQ)* include gli SMQ subordinati *Disturbi funzionali della lattazione (SMQ)* ed *Esposizioni neonatali tramite latte materno (SMQ)*
 - o Termini di condizioni della lattazione non associate a gravidanza
- Per *Patologie del feto (SMQ)*
 - o Termini relativi alla presentazione del feto e alla posizione del feto
 - o Termini di fattori di rischio per patologie del feto
- Per *Patologie neonatali (SMQ)*
 - o Termini relativi a disturbi dello sviluppo (proposto come SMQ indipendente e separato)
 - o Termini congeniti
- Per *Interruzione della gravidanza e rischio di aborto (SMQ)*
 - o Termini indicativi di una gravidanza ectopica non vitale
- Per *Condizioni ed esiti della gravidanza normale (SMQ)*
 - o Termini di condizioni relative al rischio per il feto/gravidanza

NOTA - Nella versione 14.0, *Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ)* è stato aggiunto per sostituire *Esito avverso della gravidanza/tossicità riproduttiva (patologie neonatali incluse) (SMQ)*. Di conseguenza *Esito avverso della gravidanza/tossicità riproduttiva (patologie neonatali incluse) (SMQ)* è stato reso inattivo.

NOTA - Poiché *Patologie neonatali (SMQ)* esclude i termini congeniti, gli utenti di questo SMQ devono prendere in considerazione la possibilità di includere nella ricerca *Patologie congenite, familiari e genetiche (SMQ)* se appropriato per la domanda in questione.

2.83.3 Struttura gerarchica

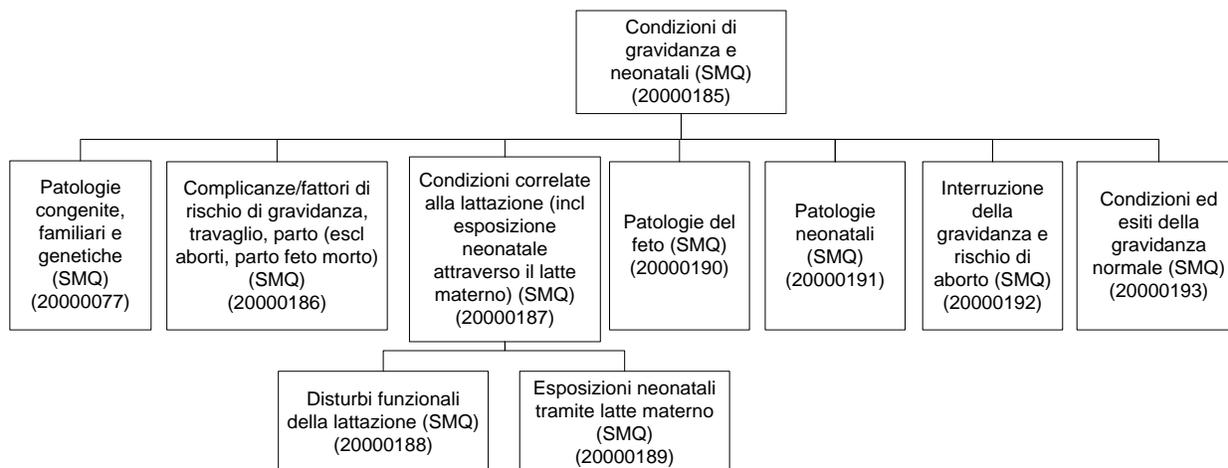


Figura 2-19. Struttura gerarchica di *Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ)*

2.83.4 Elenco bibliografico per *Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ)*

- *Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data.* London, 14 Novembre 2005, EMEA/CHMP/313666/2005

2.84 Patologie premaligne (SMQ)

(Introduzione marzo 2007)

2.84.1 Definizione

- Lesioni premaligne: lesioni morfologicamente identificabili che talvolta precedono lo sviluppo di cancro invasivi
 - Chiamate anche precancro, lesioni preneoplastiche, tumori incipienti, neoplasie intraepiteliali e cancro preinvasivo
 - Possono mancare delle proprietà costitutive del cancro
 - Possono avere certi attributi che sono assenti nel cancro
 - Non necessariamente diventano cancro
 - Spesso presentano un alto tasso di regressione
 - Quando una lesione premaligna progredisce, l'esito obbligato è il cancro

2.84.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Atipie, ad esempio le neoplasie intraepiteliali trovate al livello LLT, che di solito si trovano sotto a PT con "displasia"
 - Tutti i termini nell'HLT *Sindromi mielodisplastiche*
 - Tutti i termini nell'HLT *Patologie mieloproliferative (escl leucemie)*
 - Tutti i termini dell'HLT *Condizioni preneoplastiche della cute NCA*
 - Termini selezionati nell'HLT *Distrofie mucose e disturbi della secrezione gastrointestinale*
 - Termini dal SOC *Esami diagnostici* e SOC *Procedure mediche e chirurgiche* relative all'identificazione e al trattamento dei processi precancerosi (vedere Esclusi)
- Esclusi:
 - Termini già definiti come processi maligni, ad esempio, tutti i carcinomi "in situ"
 - Fattori di rischio che portano a lesioni precancerose o associati ad una più elevata incidenza di un processo maligno
 - Ormoni e marcatori cellulari o proteine che possono essere usati come indicatori di malignità
 - Termini che si riferiscono a risultati anormali di biopsia poiché non sono specifici e non hanno recuperato dati significativi all'esecuzione dei test.

NOTA - I termini che riguardano risultati anormali di biopsia sono stati esclusi da *Patologie premaligne (SMQ)*. Dopo aver recuperato dati con l'*SMQ Patologie*

premaligne (SMQ) o qualsiasi altro SMQ subordinato, l'utente potrebbe fare riferimento all'*SMQ Malignità (SMQ)* per identificare i termini di biopsia anormale se occorrono necessariamente ulteriori dati.

NOTA - Poiché *Patologie premaligne, condizioni generali e disturbi specifici ad altre sedi (SMQ)* contiene termini aspecifici per quanto riguarda il sito, quali *PT Displasia*, al fine di recuperare tutti i casi rilevanti per la sotto ricerca specifica relativa al sito per *Patologie premaligne del sangue (SMQ)*, *Patologie premaligne gastrointestinali (SMQ)*, *Patologie premaligne riproduttive (SMQ)*, e *Patologie premaligne cutanee (SMQ)* potrebbe essere necessario mettere insieme l'*SMQ subordinato con Patologie premaligne, condizioni generali e disturbi specifici ad altre sedi (SMQ)*. Occorre anche usare un giudizio di carattere medico.

NOTA - *Patologie premaligne (SMQ)* si concentra sulle condizioni premaligne stesse ai fini di un'analisi della sicurezza. Questo SMQ include specificamente i termini dei fattori di rischio della malignità, quali:

- Predisposizioni genetiche alla malignità
- Problemi causati dallo stile di vita (es. l'uso di tabacco)
- Alcune condizioni infiammatorie/infettive che aumentano il rischio di malignità

Alcune organizzazioni potrebbero dover richiedere una ricerca dei fattori di rischio della malignità sui termini MedDRA codificati, ad esempio in un campo di anamnesi. Un approccio in questo senso potrebbe concentrarsi inizialmente su un apparato del corpo o sul tipo di cancro che interessa. Ad esempio, se l'interesse risiede sulle malignità cutanee, l'utente dovrebbe prendere in considerazione la ricerca dei campi di anamnesi per termini correlati all'esposizione al sole. Per una ricerca più completa di tutti i fattori di rischio per la malignità, sarà necessaria una ricerca attenta ed ampia dei termini correlati MedDRA, inclusi i termini per le predisposizioni genetiche, termini associati allo stile di vita e alcuni termini infiammatori/infettivi come descritto sopra.

2.84.3 Struttura gerarchica

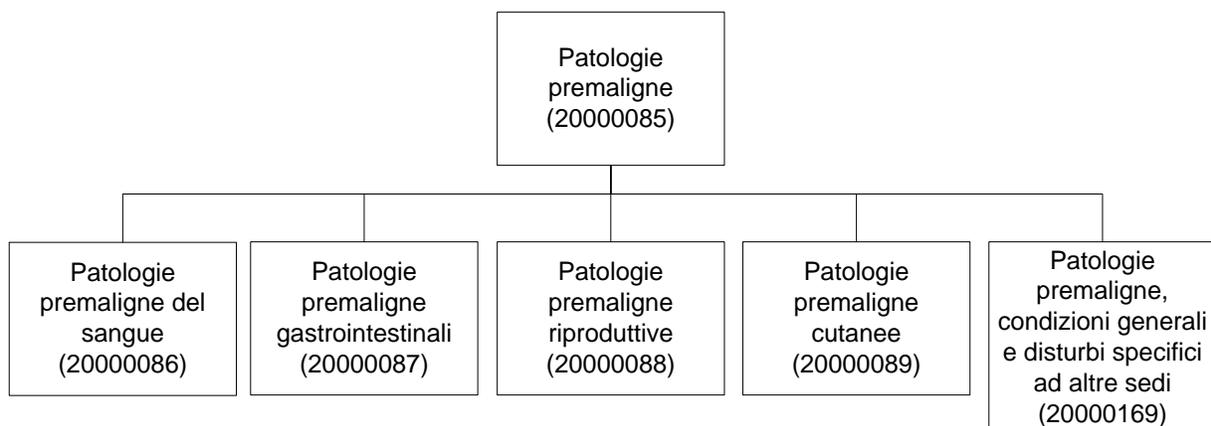


Figura 2-20. Struttura gerarchica di *Patologie premaligne (SMQ)*

NOTA - A differenza degli altri SMQ di livello 2 (es.: *Patologie premaligne del sangue (SMQ)*), *Patologie premaligne, condizioni generali e disturbi specifici ad altre sedi (SMQ)* non è un argomento SMQ indipendente. Deve essere usato soltanto come parte dell'SMQ di ordine superiore – *Patologie premaligne (SMQ)*.

- Quattro sottogruppi consentono ricerche più specifiche:
 - *Patologie premaligne del sangue (SMQ)*
 - *Patologie premaligne gastrointestinali (SMQ)*
 - *Patologie premaligne riproduttive (SMQ)*
 - *Patologie premaligne cutanee (SMQ)*

I termini non pertinenti ai quattro gruppi precedenti sono raccolti direttamente sotto *Patologie premaligne, condizioni generali e disturbi specifici ad altre sedi (SMQ)*.

- Gli utenti possono rifinire le ricerche differenziando:
 - Lesioni “conclamate” (progressione definitiva o probabile alla malignità)
 - Lesioni “potenziali” (progressione possibile)

2.84.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie premaligne (SMQ) è un SMQ gerarchico ed include esclusivamente termini di ricerca generale. Quindi le ricerche generale e specifica producono esattamente lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.84.5 Elenco bibliografico per *Patologie premaligne (SMQ)*

- Classifying the precancers: A metadata approach (Jules J Berman and Donald E Henson)
- Heenan PJ, Elder DJ, Sobin LH (1996) WHO International Histological Classification of Tumors. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer
- Berman JJ, Henson DE. A Comprehensive Classification and Data Implementation for the Precancers.
- <http://www.pathinfo.com/jjb/preclass.htm> , 2002 (Questo sito Web potrebbe non essere attualmente attivo)
- 2002 Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition
- Dorland's Medical Dictionary

[NOTA – vedere la documentazione originale del gruppo di lavoro del CIOMS per l'ulteriore bibliografia di siti Web usati]

2.85 Tumori della prostata maligni e non specificati (SMQ)
(Introduzione settembre 2008)

2.85.1 Definizione

- Sviluppato per rilevare tutti i tumori maligni e non specificati relativi alla prostata
- Include tutti i tumori maligni e non specificati correlati alla prostata e inoltre:
 - Condizioni correlate a malignità
 - Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità
 - Marker tumorali

2.85.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per tumori maligni o non specificati con un chiaro riferimento alla prostata
 - Termini per condizioni correlate a tumori maligni e non specificati della prostata, fra cui:
 - Procedure
 - Esami diagnostici
 - Marker tumorali
 - Segni e sintomi che suggeriscono tali patologie
- Esclusi:
 - Termini per tumori maligni o non specificati senza un chiaro riferimento alla prostata
 - Termini per marker tumorali e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità con sede non specificata.
 - Termini per metastasi della prostata
 - PT *Intervento alla prostata* in quanto non è una procedura terapeutica specifica alla malignità. (Questo termine potrebbe comunque essere aggiunto se è richiesta una ricerca molto generale).

NOTA - Per le ricerche sulle condizioni correlate a malignità non specifica e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità, si raccomanda di usare il rispettivo SMQ subordinato dell'*SMQ Malignità (SMQ)*.

2.85.3 Struttura gerarchica

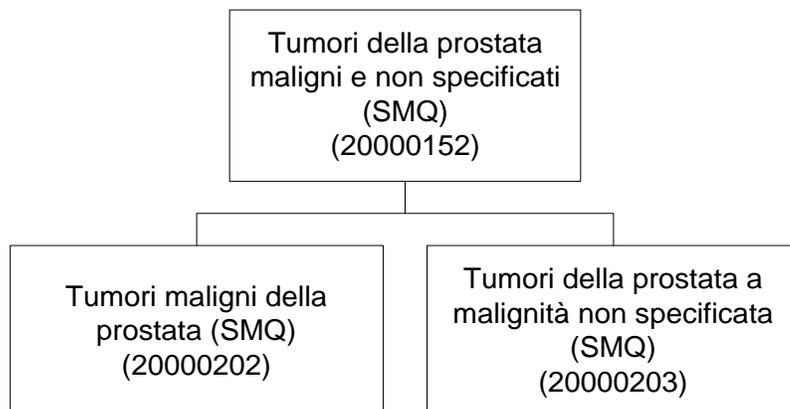


Figura 2-21. Struttura gerarchica di *Tumori della prostata maligni e non specificati (SMQ)*

2.85.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Tumori della prostata maligni e non specificati (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.85.5 Elenco bibliografico per *Tumori della prostata maligni e non specificati (SMQ)*

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition, 2005
- Peckham, M; Pinedo, H., Veronesi, U. Oxford Textbook of Oncology. 1995
- European Group on Tumour Markers (EGTM). <http://www.egtm.eu/>

2.86 Proteinuria (SMQ)
(Introduzione settembre 2014)

2.86.1 Definizione

- La proteinuria è la presenza di un eccesso di sieroproteine nell'urina (>300 mg/24h)
 - Si parla di proteinuria isolata nel caso di presenza di proteine urinarie senza altri sintomi o anomalie urinarie
 - In molte patologie renali la proteinuria si manifesta con altre anomalie urinarie (es. ematuria)
 - La presenza di proteine nelle urine è tossica per i reni e causa danno renale.
 - La proteinuria causata da nefropatie è di solito persistente (cioè presente in esami ripetuti)
 - Il limite superiore di una normale escrezione urinaria di proteine è di 150 mg/giorno, che può essere misurata con la raccolta delle urine nelle 24 ore o stimata random dal rapporto creatinina /proteine nelle urine (valori > 45 mg/mmol sono anormali); per l'albumina è circa 30 mg/giorno
 - L'escrezione di albumina fra 30 e 300 mg/giorno (20 a 200 µg/min) è considerata microalbuminuria, mentre livelli più elevati sono considerati macroalbuminuria.
 - Quando si trova nell'intervallo nefrotico, la proteinuria può causare un deperimento significativo di proteine
 - Può essere associata a urine schiumose

• **2.86.2 Classificazione della proteinuria:**

- *Proteinuria glomerulare*
 - Causata da disturbi glomerulari
 - L'aumento della permeabilità glomerulare consente il passaggio nell'infiltrato di quantità elevate di plasmaproteine (talvolta quantità molto elevate)
- *Proteinuria tubulare*
 - Risulta da una compromissione del riassorbimento di proteine da parte del tubulo prossimale
 - Proteinuria principalmente da proteine più piccole come catene di immunoglobuline piuttosto che albumina

- Spesso accompagnata da altri difetti della funzione tubulare (ad esempio deperimento di HCO₃, glicosuria, aminoaciduria) e talvolta da patologie glomerulari (che contribuisce anche alla proteinuria)
- *Proteinuria overflow*
 - Quantità eccessive di piccole plasmaproteine (ad esempio le catene leggere delle immunoglobuline prodotte nel mieloma multiplo) superano la capacità di riassorbimento dei tubuli prossimali
- *Proteinuria funzionale*
 - Un aumento del flusso del sangue renale (ad esempio a causa di esercizio fisico, febbre, insufficienza cardiaca ad alta gittata) porta un aumento della quantità di proteine al nefrone, causando un aumento di proteine nelle urine (di solito < 1 g/die)
 - Si risolve quando il flusso del sangue renale ritorna a livelli normali
- *Proteinuria ortostatica*
 - Condizione benigna (più comune fra bambini e adolescenti)
 - La proteinuria si manifesta principalmente quando il paziente si trova in posizione eretta
 - L'urina tipicamente contiene più proteine durante le ore del giorno (quando le persone sono più spesso in posizione eretta) piuttosto che durante il sonno
 - Ottima prognosi
 - Non richiede alcun tipo di intervento speciale

2.86.3 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che contengono la parola “proteinuria”
 - Termini (relativi o meno a esami di laboratorio) che si riferiscono ai livelli di albumina nelle urine o nel sangue, inclusa la quantificazione dell'escrezione di albumina nelle 24 ore sia per metodi diretti che derivati (rapporto albumina-creatinina). Sono anche incluse perdite ridotte di albumina (microalbuminuria).
 - Termini (relativi o meno a esami di laboratorio) che si riferiscono ai livelli di altre proteine (diverse dall'albumina) che sfuggono al solito rilevamento su striscia reattiva nelle urine o nel sangue, come microglobulina Beta 2, catene leggere delle immunoglobuline (proteine Bence-Jones) mioglobulina, ecc.
 - La sindrome nefrosica acquisita (PT *Sindrome nefrosica*) è inclusa per la sua relazione stretta con una grossa perdita di proteine nelle urine, così come PT *Deficit di proteine* and PT *Edema da nefropatia*, che nonostante non siano specifici della sindrome nefrosica sono entrambi conseguenze rilevanti di essa.

- Esclusi:
 - Cause potenziali di proteinuria che includono nefropatie glomerulari e tubulari, con l'eccezione di PT *Sindrome nefrosica*.
 - Altre complicazioni della sindrome nefrosica (eccetto PT *Deficit di proteine* and PT *Edema da nefropatia*) come ipercoagulabilità, tromboembolismo o iperlipidemia, a causa della possibilità di introdurre interferenze nella ricerca.
 - Analisi delle urine e test della funzione renale generalmente eseguiti dopo o nel contesto della proteinuria, come misurazione di elettroliti nel siero, azotemia, creatinina e glucosio, determinazione del GFR, ecc.
 - I termini congeniti sono esclusi
 - I termini di esami di laboratorio senza aggettivi qualificativi sono esclusi, eccetto PT *Proteine nelle urine* che ha reperito un numero significativo di termini nella fase di collaudo ed è stato considerato un modo di riportare la proteinuria usando un termine senza aggettivi qualificativi.

2.86.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Proteinuria (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.86.5 Elenco bibliografico per *Proteinuria (SMQ)*

- Harrison's Principles of Internal Medicine: Chapter 44. Azotemia and Urinary Abnormalities
- Merck Manual for Health Care Professionals: Proteinuria
- Merck Manual for Health Care Professionals: Overview of Nephrotic Syndrome
- Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension: Chapter 1. Approach to the Patient with Renal Disease

2.87 Colite pseudomembranosa (SMQ) (Introduzione marzo 2007)

2.87.1 Definizione

- La colite pseudomembranosa è un grave processo necrotizzante che coinvolge l'intestino crasso e si manifesta come complicazione di una terapia antibiotica
- Occasionalmente si manifesta in assenza di esposizione ad antibiotici, e in tal caso è spesso presente una condizione predisponente, ad esempio recente intervento chirurgico intestinale, uremia, ischemia intestinale, chemioterapia, trapianto di midollo osseo
- Il patogeno responsabile è il "Clostridioides difficile", componente della flora normale che cresce eccessivamente in presenza di certi antibiotici o in assenza della normale flora batterica a causa di altri fattori
- Sono disponibili la coltura e i test delle tossine per identificare il C. difficile, ma un test microbiologico positivo in assenza di reperti clinici non supporta una diagnosi definitiva di colite pseudomembranosa
- Molti eventi segnalati di diarrea associati con terapia antibiotica possono non avere diagnosi definitive o test specifici per colite pseudomembranosa
- La diarrea non complicata indotta da antibiotici generalmente si risolve spontaneamente entro due settimane dall'interruzione della terapia antibiotica
- Per i sintomi persistenti, o colite ovvia, la terapia aggressiva potrebbe richiedere il ripristino dell'equilibrio della flora batterica nel lume del tratto intestinale

2.87.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - I termini per "Clostridium colitis" e concetti collegati
 - I termini per segni, sintomi e reperti di laboratorio come descritto nella definizione
 - Termini microbici a livello di specie che specificano il "C. difficile"
 - I termini "clostridia" non specifici (es. infezioni da Clostridi) in modo che qualsiasi C. difficile non venga escluso, anche se termini quali "C. perfringens" non vengono inclusi
 - L'inclusione dei PT *Diarrea* e PT *Diarrea emorragica* nelle ricerche specifiche per i prodotti antibiotici era giustificata in quanto sono stati recuperati diversi casi che non sarebbero stati altrimenti rilevati. Tuttavia viene indicato un esame attento del resoconto dei casi per classificare tali casi come rilevanti per la condizione medica di interesse. Per i composti di controllo negativi, il PT *Diarrea* all'interno della ricerca generale ha creato molte interferenze. Quindi si raccomanda l'uso di PT *Diarrea* e PT *Diarrea emorragica* solo con ricerche specifiche per gli antibiotici.

- Esclusi:
 - Termini microbici che specificano le specie non-*C. difficile*
 - Termini che indicano patologie delle mucose che non specificano il coinvolgimento dell'intestino crasso.

2.87.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Colite pseudomembranosa (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.87.4 Elenco bibliografico per *Colite pseudomembranosa (SMQ)*

- Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 1999. 17th Edition
- Principles and Practices in Infectious Diseases, Mandell, Douglas, and Bennett, 2nd edition

2.88 Psicosi e disturbi psicotici (SMQ)
(Introduzione settembre 2007)

2.88.1 Definizione

- La psicosi si riferisce ad un disturbo mentale caratterizzato da una grave compromissione dell'esame di realtà evidenziato da:
 - Delirio
 - Allucinazioni
 - Linguaggio notevolmente incoerente
 - Comportamento disorganizzato e agitato, di solito senza un'apparente consapevolezza da parte del paziente
- Il termine psicosi viene anche usato in senso più generale con riferimento a disturbi mentali in cui la funzione mentale è sufficientemente compromessa nel senso che interferisce gravemente con la capacità del paziente di soddisfare gli ordinari requisiti della vita quotidiana
- La psicosi può essere causata da molti disturbi psichiatrici quali:
 - Schizofrenia
 - Disturbo schizoaffettivo
 - Disturbo delirante
 - Disturbo psicotico breve
 - Mania con psicosi
 - Depressione con psicosi
 - Demenza
 - Delirio
- La psicosi è anche associata a:
 - Alcune droghe illegali (cocaina, anfetamina, ecc.)
 - Alcuni farmaci (dopamina agonisti, l-dopa, psicostimolanti, ecc.)
 - Nella schizofrenia, nel disturbo schizoide, nel disturbo schizoaffettivo e nel disturbo psicotico breve, il termine psicotico si riferisce al delirio, a qualsiasi allucinazione prominente, al linguaggio disorganizzato e al comportamento disorganizzato e catatonico

2.88.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:

- Tipi specifici di psicosi e quelle eziologie in cui i PT fanno menzione della psicosi (es.: PT *Disturbo psicotico dovuto a condizione medica generale*). Considerato specifico nell'ambito di applicazione.
- Sintomi comunemente visti con psicosi o disturbi psicotici o che indicano la presenza di psicosi (es.: PT *Neologismo*, PT *Paranoia*). Considerato specifico nell'ambito di applicazione.
- Alcuni PT "ampi" (es.: PT *Depressione maggiore*) al fine di catturare LLT sottostanti che si riferiscono alla psicosi (es.: LLT *Depressione psicotica*). Considerato generale nell'ambito di applicazione.
- Disturbi psicotici che non sono tipicamente farmaco-indotti (es.: Schizofrenia) al fine di catturare la possibilità che un farmaco possa esacerbare la malattia sottostante (es.: agonisti della dopamina che esacerbano la psicosi schizofrenica) e che un relatore possa prematuramente diagnosticare un paziente psicotico con schizofrenia prima di riconoscere una psicosi farmaco-indotta
- Esclusi:
 - Termini sul livello dei farmaci antipsicotici, in quanto questi farmaci possono essere usati per molti sintomi diversi dalla psicosi
 - PT che indicano disturbi psicotici in un parente, in quanto il disturbo si manifesta in un'altra persona
 - PT con eziologie potenziali di psicosi ma senza menzione di psicosi
 - Il PT *Disturbo di personalità schizoide* è escluso in quanto non è comunemente associato alla psicosi e perché un disturbo psicotico deve essere escluso per poter fare una diagnosi
 - Sintomi che possono manifestarsi con la psicosi o con disturbi psicotici ma che sono molto comuni in assenza di psicosi (es.: tipi di ansia, confusione, disorientamento, ecc.)
 - Depressione (con l'eccezione del PT *Depressione maggiore*) e termini relativi al suicidio poiché sono comuni in assenza di psicosi
 - Termini di esami diagnostici aspecifici

2.88.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Psicosi e disturbi psicotici (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.88.4 Elenco bibliografico per *Psicosi e disturbi psicotici (SMQ)*

- Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th Edition, WB Saunders 2004
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC, 1994

2.89 Ipertensione polmonare (SMQ)

(Revisione marzo 2016; Introduzione originale settembre 2007)

2.89.1 Definizione

- Il Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension (Quinto simposio mondiale sull'Ipertensione Polmonare) 2013 ha stabilito una nuova classificazione dell'ipertensione polmonare, e nel 2015 è stata rilasciata una nuova definizione dell'ipertensione polmonare che ha un impatto sui parametri di identificazione dei casi per *Ipertensione polmonare (SMQ)*.
- Un esame dettagliato dei termini originali inclusi in questo SMQ ha rivelato la presenza di diverse condizioni che sono raramente associate all'ipertensione polmonare (es.: PT *Cirrosi epatica*); segni e sintomi che recuperano interferenze eccessive; è stato notato che diversi concetti per termini di segni e sintomi tipicamente associati all'ipertensione polmonare non sono stati inclusi; e si è anche scoperto che alcuni termini non erano pienamente coerenti con i criteri di selezione.
- In base a quanto descritto sopra, è stata presa la decisione di rivedere *Ipertensione polmonare (SMQ)*. Sono stati stabiliti una nuova definizione e nuovi criteri SMQ di inclusione/esclusione in base alle conclusioni del Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension, del The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) e della European Respiratory Society (ERS). L'elenco dei termini per questo SMQ è stato aggiornato di conseguenza e i termini sono stato sottoposti a testing.
- L'ipertensione polmonare è stata definita in passato come la pressione arteriosa polmonare media a riposo (mPAP) > 25 mm Hg o un mPAP con esercizio fisico > 30 mm Hg. Il sottogruppo di ipertensione polmonare conosciuto come ipertensione polmonare arteriosa (PAH - Pulmonary Arterial Hypertension) aggiunge il criterio che la pressione d'incuneamento arterioso polmonare deve essere ≤ 15 mm Hg. Alcune definizioni hanno anche incluso la resistenza polmonare vascolare (PVR), che richiede che sia ≥ 2 o 3 unità Wood.
- I potenziali problemi della definizione precedente vengono creati dal fatto che il livello, il tipo e la postura dell'esercizio fisico non erano specificati. Inoltre la normale pressione arteriosa polmonare (PAP) con l'esercizio varia a seconda dell'età.
- Una chiarificazione della definizione basata sulle evidenze disponibili è stata un importante obiettivo delle linee guida ESC/ERS 2015:

La nuova definizione di ipertensione arteriosa è una pressione arteriosa polmonare media a riposo (mPAP) ≥ 25 mm Hg. Sono necessari studi ulteriori

per determinare meglio la storia naturale dei pazienti con mPAP da 21 a 24 mm Hg.

- I criteri di esercizio fisico e della resistenza vascolare polmonare devono essere eliminati.
- Una mPAP a riposo da 8 a 20 mm Hg deve essere considerata normale in base all'evidenza disponibile.

2.89.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini direttamente collegati all'ipertensione polmonare incluse le sue forme acute (che possono essere farmaco-correlate)
 - Termini che descrivono conseguenze specifiche dell'ipertensione polmonare
 - Condizioni eziologiche altamente specifiche che spesso portano a ipertensione polmonare
 - Esami diagnostici e procedure terapeutiche usate specificamente nell'ipertensione polmonare
 - Segni e sintomi strettamente collegati all'ipertensione polmonare
- Esclusi:
 - Condizioni eziologiche che sono soltanto occasionalmente associate all'ipertensione polmonare, come cirrosi e BPCO
 - Esami diagnostici o procedure terapeutiche aspecifiche che sono soltanto leggermente associate all'ipertensione polmonare
 - Segni e sintomi non specifici dell'ipertensione polmonare che appaiono spesso in altre condizioni o sindromi e che possono causare interferenze nella ricerca come capogiri
 - Termini per esami diagnostici non specifici
 - Termini congeniti

2.89.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Ipertensione polmonare (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.89.4 Elenco bibliografico per *Ipertensione polmonare (SMQ)*

- Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology Vol. 54, No. 1, Suppl S.
- Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology Vol. 54, No. 1, Suppl S.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537.
- Assessment of right ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography: from geometric approximations to realistic shapes. Ellen Ostenfeld and Frank A Flachskampf
- Department of Clinical Physiology, Ska°nes Universitetssjukhus, Lund University, 22185 Lund, Sweden.

2.90 Patologie renovascolari (SMQ)
(Introduzione Marzo 2010)

2.90.1 Definizione

- Le patologie nefrovascolari includono:
 - Stenosi aterosclerotica dell'arteria renale (la malattia primaria più comune delle arterie renali)
 - Displasia fibromuscolare delle arterie renali
 - Occlusione embolica dell'arteria renale
 - Patologie micro-vascolari nefrovascolari
- Tutto può risultare nella disfunzione renale, generalmente evidenziata dai livelli plasmatici di renina elevati
- Di solito presente in una delle tre forme:
 - Stenosi asintomatica dell'arteria renale
 - Ipertensione renovascolare
 - Nefropatia ischemica
- Dovuta primariamente a costrizione dell'arteriola afferente che determina una diminuzione della pressione di perfusione della grande circolazione e/o della microcircolazione
 - Disturbo della grande circolazione comunemente dovuto alla stenosi dell'arteria renale bilaterale o unilaterale
 - Disturbi della microcircolazione comunemente dovuti a trombosi dei piccoli vasi
 - Dai trombi prossimali a monte (es.: nell'arteria renale stenosata)
 - Da sedi distali (es.: trombi intracardiaci)
- Meccanismi di disfunzione renale indotta da chemioterapia includono:
 - Danno alle strutture o alla vascolatura renale
 - Sindrome emolitico-uremica
 - Deficit di perfusione prerenale
- Le patologie nefrovascolari possono portare a grave ipertensione progressiva con le solite conseguenze di questa condizione

2.90.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Ricerca specifica: tutti i termini in HLT *Condizioni renali vascolari e ischemiche* eccetto il PT *Microangiopatia trombotica* e i termini contenenti la parola “necrosi” (ricerca generale)
 - Ricerca specifica: termini relativi all'ipertensione renale
 - Ricerca generale: termini inclusi nell'HLT *Condizioni renali vascolari e ischemiche* che contengono la parola “necrosi”
 - Ricerca generale: termini relativi a esami rilevanti
- Esclusi:
 - Termini congeniti

2.90.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie renovascolari (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.90.4 Elenco bibliografico per *Patologie renovascolari (SMQ)*

- Bloch MJ, Basile J. Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. An evidence-based review. *Minerva Med* 2004 Oct;95(5):357-73
- Kendrick J and Chonchol M. Renal artery stenosis and chronic ischemic nephropathy: epidemiology and diagnosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008 Oct;15(4):355-62
- Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001 Jan;24(1):19-38
- Nally JV. Acute renal failure in hospitalized patients. *Cleveland Clinic J Med* 2002; 69: 569-574
- Thatte L, and Vaamonde CA. Drug-induced nephrotoxicity-The crucial role of risk factors. *Postgraduate Medicine*1996;100: 1-15

2.91 Insufficienza respiratoria (SMQ)

(Introduzione marzo 2015)

2.91.1 Definizione

- L'insufficienza respiratoria è una compromissione che può essere mortale di ossigenazione o eliminazione di anidride carbonica. Interessa la funzione respiratoria o gli stessi polmoni e può causare la mancanza di corretto funzionamento dei polmoni.
- Due eziologie patofisiologiche principali (possono manifestarsi da sole o insieme):
 - Inadeguata ossigenazione (compromissione dello scambio dei gas)
 - Inadeguata eliminazione dell'anidride carbonica (riduzione della ventilazione che causa un aumento della PaCO₂).
- Condizioni precipitanti comuni:
 - Esacerbazioni acute dell'asma e della malattia polmonare ostruttiva cronica
 - Overdose di farmaci che sopprimono l'impulso respiratorio
 - Condizioni che causano la debilitazione dei muscoli respiratori (es.: sindrome di Guillain-Barré, miastenia grave, botulismo)
- Segni e sintomi tipici:
 - Dispnea
 - Tachipnea
 - Uso dei muscoli accessori della respirazione
 - Tachicardia
 - Diaforesi
 - Cianosi
 - Alterazione dello stato di coscienza
 - Senza trattamento porta all'ottundimento, all'arresto respiratorio e alla morte
- Misure diagnostiche:
 - Osservazione del paziente e valutazione clinica
 - Analisi dei gas ematici
 - Radiografia del torace
- La terapia include:
 - Correzione della causa sottostante
 - Ossigeno supplementare
 - Controllo delle secrezioni
 - Assistenza ventilatoria

2.91.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:

- Termini che indicano insufficienza/depressione/arresto respiratorio, inclusi i termini di eventi respiratori neonatali.
- Termini relativi a segni e sintomi associati all'insufficienza respiratoria
- Anomalie della respirazione che indicano insufficienza respiratoria
- Termini di trattamento rilevanti per l'insufficienza respiratoria
- Termini relativi ad esami di laboratorio che indicano insufficienza respiratoria
- Esami diagnostici per immagini rilevanti
- Esclusi:
 - Termini che si riferiscono a condizioni che predispongono all'insufficienza respiratoria
 - Cause tossiche, es. PT *Intossicazione da monossido di carbonio*
 - Cause non respiratorie di pressione PO₂ bassa, come l'anemia

2.91.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Insufficienza respiratoria (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

Insufficienza respiratoria (SMQ) è stato sviluppato come SMQ indipendente.

2.91.4 Elenco bibliografico per *Insufficienza respiratoria (SMQ)*

- The Merck Manual. Professional edition. Critical care medicine. Respiratory failure and Mechanical Ventilation
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e. Part 11. Disorders of the Respiratory System. Chapter 251. Approach to the Patient with Disease of the Respiratory System
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e. Chapter 35. Hypoxia and Cyanosis
- Medscape. Family Medicine. Respiratory Failure

2.92 Patologie della retina (SMQ)

(Introduzione marzo 2009)

2.92.1 Definizione

- Le patologie della retina si manifestano con vari segni e sintomi: non è possibile alcuna definizione generale
- Questo SMQ si concentra sulle patologie della retina laddove il danno della retina è causato da:
 - Blocco del supporto di sangue
 - Deficienza nutrizionale
 - Tossine
 - Malattie che colpiscono la retina

2.92.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Ricerca specifica:
 - Tutti i termini che contengono “retin” eccetto quelli che rappresentano le infezioni retiniche (vedere i criteri di esclusione)
 - Termini relativi alla macula
 - Termini per disturbi visivi relativi alla retina, come la visione a tunnel
 - Termini relativi ad esami specifici per le patologie della retina
 - Ricerca generale:
 - Termini per segni e sintomi di disturbo visivo
 - Termini relativi ad esami che non sono necessariamente specifici per le patologie della retina
- Esclusi:
 - Termini per altre malattie che possono avere un impatto sulla retina come conseguenza clinica ma non la colpiscono necessariamente e laddove non esistono termini specifici in MedDRA rispettivamente
 - Termini congeniti
 - Termini pertinenti a infezioni retiniche

2.92.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie della retina (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.92.4 Elenco bibliografico per *Patologie della retina (SMQ)*

- The Merck Manual – Online Medical Library

2.93 Fibrosi retroperitoneale (SMQ)

(Introduzione settembre 2006)

2.93.1 Definizione

- La fibrosi retroperitoneale, anche conosciuta come malattia di Ormond, è un disturbo raro, nella maggior parte dei casi idiopatico (68%).
- L'evidenza suggerisce l'autoimmunità
 - In risposta a una perdita di sostanza ceroide dalle arterie assottigliate dalla placca ateromatosa
- Molte cause diverse per il 32% dei casi non idiopatici
 - Farmaci:
 - Metisergide, ergotamina, alcuni agenti bloccanti beta-adrenergici, idralazina e metildopa
 - Altre associazioni (immuno-mediate):
 - Ad esempio cirrosi biliare primaria, lupus eritematoso sistemico
 - Forma maligna (prognosi negativa):
 - Si manifesta come risposta alla presenza di cellule tumorali metastatiche nel retroperitoneo
 - Altre cause implicate:
 - Aneurisma aortico addominale, lesione ureterica, infezione, malignità retroperitoneale, terapia con radiazioni e chemioterapia
- Caratterizzata da ampio deposito di tessuto fibroso nello spazio retroperitoneale che comprime ureteri, dotti biliari, vasi sanguigni e altre strutture
- Sintomi generalmente vaghi; quadro clinico aspecifico
 - Per confermare la diagnosi occorrono modalità radiologiche e di altro tipo di imaging
- Sintomatologia insidiosa:
 - Dolore al fianco, alla schiena, al basso addome, malessere, anoressia, perdita di peso, ipertensione, nausea, vomito, edema agli arti inferiori e/o tromboflebite e sintomi di compromissione arteriosa dell'addome o degli arti inferiori (es.: claudicazione intermittente)

2.93.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - PT *Fibrosi retroperitoneale* e termini che rappresentano condizioni associate che si sviluppano come conseguenza quali "idrouretere", "idronefrosi", ecc.

- Relativamente pochi segni/termini di sintomi scelti per la ricerca in quanto vaghi; la diagnosi è spesso basata su esami di imaging di supporto (Eccezione: PT *Dolore al fianco* è stato incluso in quanto è uno dei pochi sintomi che si verifica costantemente)
- Esami pertinenti
- Esclusi:
 - Termini che non si adattano alla definizione di fibrosi retroperitoneale o che non sono abbastanza specifici e quindi rischiano di non essere utili
 - Termini associati a disturbi immuno-mediati (es.: artrite reumatoide)
 - Termini che si riferiscono alla forma maligna della fibrosi retroperitoneale (es.: metastasi al retroperitoneo)

2.93.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Fibrosi retroperitoneale (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.93.4 Elenco bibliografico per *Fibrosi retroperitoneale (SMQ)*

- CIOMS, Reporting Adverse Drug Reactions, 1999, p 20 – 21
- Khan, AN. *Retroperitoneal fibrosis*. 13 September 2002
<http://www.emedicine.com/radio/topic605.htm>
- Diamond, JR. Clinical manifestations and diagnosis of retroperitoneal fibrosis. UpToDate®, 27 February 2005 <http://www.uptodate.com/>

2.94 Rabdomiolisi/Miopatia (SMQ)

(Introduzione dicembre 2004)

2.94.1 Definizione

- La miopatia è un disturbo del muscolo striato, con o senza variazione della massa muscolare, e può essere accompagnata da dolore o dolorabilità muscolare.
- La rabdomiolisi è una sindrome che risulta dalla necrosi estesa del muscolo scheletrico con rilascio di contenuto muscolare, in modo particolare creatinichinasi (CK) e altri enzimi muscolari (quali aminotransferasi e deidrogenasi lattica), creatinina, potassio, acido urico, mioglobina, calcio e fosforo nella circolazione sistemica. Alcuni casi sono associati ad anomalie metaboliche o strutturali ereditarie che interessano le cellule del muscolo scheletrico, come le patologie del glicogeno e il metabolismo dei lipidi. Tuttavia la maggior parte dei casi si manifesta in individui sani per cause non ereditarie come il trauma (dovuto a lesioni da impatto o eccessivo esercizio fisico), infezioni batteriche e/o virali (come lo Stafilococco o l'influenza), farmaci (come gli inibitori della HMG-CoA reduttasi e gli antipsicotici), droghe ricreative (come cocaina, anfetamine e alcool), tossine (come tetano e alcuni veleni di serpente) e ischemia. La gravità della rabdomiolisi varia da lieve e auto-limitante a grave e possibilmente letale.
- I segni e i sintomi muscolari di solito includono dolore, debolezza, dolorabilità e contratture muscolari, che generalmente includono muscoli grandi come quelli dei polpacci, delle cosce e della parte inferiore della schiena, ma possono anche coinvolgere il torace, l'addome, il palato e la gola e i muscoli della masticazione.
- Altri sintomi non specifici possono includere aumento di peso, astenia, malore, febbre, nausea, tachicardia e urine di colore marrone o rosso scuro. Sequele sistemiche potenzialmente serie includono insufficienza renale acuta, sindrome compartimentale, coagulazione intravascolare disseminata, cardiomiopatia e insufficienza respiratoria.
- Gli esami di laboratorio anormali che di solito sono indicativi di presenza di rabdomiolisi includono creatinichinasi elevata (CK, particolarmente CK-MM, spesso notevolmente elevata), mioglobinuria e mioglobina sierica aumentata. Altri reperti di laboratorio possono includere creatinina sierica, deidrogenasi lattica e aminotransferasi elevate. Si possono anche manifestare la ipocalcemia e la potenzialmente letale iperkaliemia (in pazienti con insufficienza renale). La diagnosi può essere confermata dalla biopsia muscolare.

2.94.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Ambito di applicazione specifico: diagnosi e risultati di test di laboratorio che sono unici o che conducono direttamente alla rabdomiolisi/miopatia (ad esempio, termini per diagnosi cliniche e test di laboratorio sulla necrosi muscolare).
- Ambito di applicazione generale: termini non specificamente riportati come rabdomiolisi o miopatia, ma che si riferiscono ad altri termini PT

muscoloscheletrici, renali, metabolici o di laboratorio che possono coinvolgere rhabdomiolisi o miopatia (come i concetti di affaticamento muscolare o la creatinina ematica aumentata). Questi termini hanno un potenziale di identificazione di casi positivi.

- A causa della varietà delle manifestazioni cliniche associate alla rhabdomiolisi o miopatia, è possibile che esistano casi che non sono inizialmente stati classificati o codificati come tali. Nel tentativo di fornire una sufficiente sensibilità all'SMQ, includeva eventi quali sindrome compartimentale e altri, eventi muscolari non correlati a miopatia (mialgia, affaticamento o debolezza muscolare, dolore o fastidio muscoloscheletrico o biopsia muscolare anormale) o altri eventi non muscoloscheletrici che suggeriscono una possibile rhabdomiolisi o miopatia (insufficienza renale ed eventi correlati, aumento della CK o di altri enzimi muscolari, ipocalcemia o cromatura).
- Nel tentativo di rendere la richiesta relativamente specifica, non sono stati inclusi tutti gli eventi possibilmente correlati a rhabdomiolisi o miopatia (ad esempio, non sono inclusi tutti i termini PT elencati sotto l'HLT *Miopatie*).
- Non sono state definite esclusioni specifiche per questo SMQ.

Nota - A causa delle regole e convenzioni di MedDRA, LLT *Insufficienza renale indotta da rhabdomiolisi* si trova sotto al PT *Lesione traumatica renale acuta*. Quindi il termine LLT *Insufficienza renale indotta da rhabdomiolisi* è incluso come termine di ricerca generale, anche se logicamente sarebbe un termine di ricerca specifica in quanto il PT *Lesione traumatica renale acuta* a cui è collegato è un termine di ricerca generale.

2.94.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Rhabdomiolisi/Miopatia (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.94.4 Elenco bibliografico per *Rhabdomiolisi/Miopatia (SMQ)*

- Basic requirements for the use of terms for reporting adverse drug reactions (IV). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1993; 2:149-153
- Reporting Adverse Drug Reactions. Definitions and criteria for their use. *CIOMS publication*, Geneva, 1999
- Poels PJE and Gabreëls FJM. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; 95:175-192
- Omar MA, Wilson JP, and Cox, TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Annals Pharmacother* 2001; 35:1096-1107
- Prendergast BD and George CF. Drug-induced rhabdomyolysis – mechanisms and management. *Postgrad Med J* 1993; 69:333-336

2.95 Patologie della sclera (SMQ)
(Introduzione Marzo 2010)

2.95.1 Definizione

- Sclera
 - Tonaca protettiva fibrosa esterna bianca e densa dell'occhio
 - Consiste ampiamente in collagene
 - Struttura istologica simile alla cornea
 - Varia di spessore da 0,3 mm a circa 0,6 mm
 - Continua con la cornea (anteriore) e la guaina durale del nervo ottico (posteriore)
 - Lamina fusca – strato di pigmento marrone sulla superficie sclerale interna
 - Gli assoni del nervo ottico passano attraverso la lamina cribrosa (strisce di tessuto elastico e collagene al forame sclerale posteriore)
- Le arterie e i nervi ciliari posteriori raggiungono il corpo ciliare attraverso un solco non molto profondo sulla superficie interna della sclera
- Episclera
 - Sottile strato di tessuto elastico sulla superficie esterna della sclera anteriore
 - Contiene una ricca vascolarizzazione che alimenta la sclera
- Segni e i sintomi dei disturbi della sclera
 - Lacrimazione
 - Macchie iperemiche
 - Perforazione del globo
 - Scolorimento
 - Depositi di placche
 - Arrossamento
 - Dolore all'occhio
 - Fotofobia
 - Perdita della vista
- Condizioni che colpiscono la sclera
 - Sclera blu
 - Si manifesta in alcune anomalie del tessuto connettivo (es.: osteogenesi imperfetta, sindrome di Ehlers-Danlos, ecc.)

SMQ INDIVIDUALI

- Si può trovare inoltre in neonati normali e in pazienti con cheratocono e cheratoglobulo
- Ectasia sclerale
 - Si manifesta con un prolungato aumento della pressione intraoculare nella prima infanzia (es.: glaucoma congenito)
 - Può anche essere congenita o essere causata da lesione o infiammazione della sclera
- Stafiloma
 - Risultato dell'estroflessione dell'uvea sulla sclera dilatata
 - Generalmente comporta problemi alla vista e miopia elevata (stafiloma posteriore)
 - Lo stafiloma posteriore può essere associato alla neovascolarizzazione sottoretinica, atrofia coroidea
- Episclerite
 - Infiammazione localizzata del tessuto connettivo vascolarizzato che ricopre la sclera
 - Colpisce principalmente i pazienti nella terza o quarta decade di vita, tre volte più frequentemente le donne rispetto agli uomini
 - Circa un terzo dei pazienti presenta una patologia associata (es.: rosacea oculare, atopia, gotta, infezione, o vasculopatia del collagene)
 - Segni e sintomi includono arrossamento, fastidio/irritazione lieve, iniezione episclerale
 - Il corso è generalmente autolimitato (1-2 settimane)
- Sclerite
 - Infiltrazione cellulare, distruzione di collagene e rimodellamento vascolare
 - Può essere immunologicamente mediata, risultato di infezione o insorta in seguito a trauma locale
 - Si manifesta nelle donne più comunemente che negli uomini generalmente nella quinta o sesta decade della vita
 - Bilaterale in un terzo dei casi
 - Dolore, dolorabilità del globo, acuità visiva leggermente ridotta, pressione intraoculare leggermente elevata
 - Un terzo dei pazienti può presentare cheratite o uveite concomitante
 - La vasculite occlusiva indica una prognosi limitata
 - Si possono verificare assottigliamento sclerale e perforazione
- Scleromalacia perforante

- Necrosi sclerale (senza infiammazione)
- Osservata quasi esclusivamente in pazienti affetti da artrite reumatoide
- Degenerazione ialina
 - Osservata in persone di età superiore a 60 anni
 - Piccole aree grigie rotonde e trasparenti, di circa 2-3 mm, localizzate anteriormente all'inserimento dei muscoli retti
 - Asintomatico e non associato a complicazioni

2.95.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per specifiche patologie sclerali
 - Termini per segni e sintomi caratteristici delle patologie sclerali
 - Termini per condizioni episclerali
 - Termini per risultati di esami relativi ai disturbi della sclera
 - Termini per procedure relative alla sclera
- Esclusi:
 - Termini congeniti
 - Termini per segni e sintomi non specifici di patologie della sclera che potrebbero essere condivisi con altre patologie oculari (potranno essere trovati in un SMQ separato)
 - Termini per condizioni che rappresentano complicazioni delle patologie sclerali (es.: glaucoma, uveite, ecc.)
 - Termini di infezione
 - Termini per esami diagnostici senza aggettivo

2.95.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Patologie della sclera (SMQ) comprende soltanto termini di ricerca specifica. Quindi le ricerche generale e specifica producono esattamente lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.95.4 Elenco bibliografico per *Patologie della sclera (SMQ)*

- Riordan-Eva, P. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, Chapter 1: Anatomy & Embryology of the Eye
- Cunningham, ET and Shetlar, DJ. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, Chapter 7: Uveal Tract & Sclera

SMQ INDIVIDUALI

- Gaeta, T.J. Scleritis. eMedicine, 14 April 2008, <http://www.emedicine.com/EMERG/topic521.htm>
- Hampton, R. Episcleritis. eMedicine, 18 March 2008 <http://www.emedicine.com/oph/topic641.htm>
- *Merck Manual*, 17th edition, p 717

2.96 Sepsi (SMQ)
(Introduzione settembre 2019)

2.96.1 Definizione

- La sepsi si definisce come una disfunzione organica potenzialmente letale causata da una risposta disregolata all'infezione. La sepsi è causata dall'infezione di un qualsiasi organismo, inclusi agenti batterici, funghi e virali.
- **Eziologia:**
 - In pazienti con un sistema immunitario intatto, la causa più comune è rappresentata da batteri gram-positivi e gram-negativi
 - In pazienti con un sistema immunitario compromesso, specie fungine e batteriche non comuni rappresentano la causa più frequente.
 - Molti fattori aumentano il rischio di sviluppare sepsi, inclusi i cateteri vascolari a permanenza o altri dispositivi invasivi, procedure chirurgiche recenti, diabete mellito, cirrosi e sistema immunitario compromesso
 - Le tossine stafilococciche e streptococciche possono causare la sindrome da shock tossico che è una forma unica e rara di shock settico
 - Le sedi comuni di infezione includono le vie urinarie, le vie biliari, il tratto gastrointestinale e i polmoni
- I segni clinici dipendono dalle condizioni di predisposizione e sono aspecifici. Possono includere:
 - Segni di infezione che includono febbre, tachicardia, diaforesi e tachipnea
 - Con il deterioramento delle condizioni, i segni e i sintomi si presentano con danno dell'organo interessato. Questi includono ipotensione, alterazione dello stato mentale, confusione, insufficienza renale e ipossia.
- La diagnosi di sepsi richiede una combinazione di segni clinici e sintomi insieme a coltura positiva di sangue, urine e altri siti di infezione

- La mortalità nei pazienti con shock settico è migliorata da quando sono stati adottati i criteri globali di screening per la sepsi, ma comunque si aggira intorno a 30-40%.
- Terapia:
 - Immediato trattamento della sorgente di infezione. Rimozione o cambio di tutti i dispositivi invasivi se possibile. Escissione di tessuto necrotico. Drenaggio di ascessi.
 - La terapia per la sepsi si basa su antibiotici ad ampio spettro e supporto circolatorio
 - I vasopressori e fluidi per via endovenosa sono spesso usati per supportare una complessiva perfusione
 - Somministrazione di ossigeno in caso di insufficienza respiratoria
 - Potrebbe anche essere necessario il supporto di altre condizioni come l'insufficienza surrenalica o renale
 - I pazienti con shock settico in genere richiedono terapia intensiva
 - Il controllo della glicemia è essenziale nei pazienti affetti da diabete poiché l'iperglicemia impedisce la capacità di rispondere in modo adeguato alle infezioni

2.96.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che fanno riferimento a sepsi, condizioni settiche, setticemia, batteriemia, fungemia e viremia
 - Termini che si riferiscono a emocoltura positiva
 - Termini per biomarcatori della sepsi rilevanti
 - Termini relativi allo shock settico e tossico
- Esclusi:
 - Termini per sintomi aspecifici che possono recuperare una notevole quantità di interferenze (come piresia, brividi e aumento della conta dei leucociti)

- Termini relativi ad esami diagnostici di laboratorio, microbiologia e sierologia che non sono specifici alla sepsi
- Termini per esami diagnostici senza aggettivo
- Condizioni congenite associate alla sepsi

NOTA - Per eseguire una ricerca completa, potrebbe essere necessario mettere insieme *Sepsi (SMQ)*, *Agranulocitosi (SMQ)* e *Condizioni di shock tossico/settico (SMQ)*

2.96.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Sepsi (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.96.4 Elenco bibliografico per *Sepsi (SMQ)*

- Merck Manual, Professional version; February 2018.
- Rhodes, A., et al. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Critical Care Medicine*, 45 (3), 486-552.
- World Health Organization (2017). Improving the prevention, diagnosis, and clinical management of sepsis. *Seventieth World Health Assembly A70/13*.
- Singer, M., et al. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8): 801-10.

2.97 Reazioni avverse cutanee gravi (SMQ)

(Introduzione aprile 2005)

2.97.1 Definizione

Questo SMQ è stato sviluppato per identificare casi gravi di reazioni cutanee talvolta letali che sono spesso farmaco-indotti.

Le gravi reazioni cutanee indesiderate includono

- Eritema multiforme
 - L'eritema multiforme è una malattia acuta caratterizzata da lesioni papulari distribuite simmetricamente che interessano gli arti, spesso con erosioni mucose.
 - La lesione tipica ha la forma di bersaglio: è organizzata concentricamente con tre zone di colore diverso, spesso con una vescicola al centro, ed è chiaramente demarcata dalla cute circostante.
 - Può essere accompagnata da sintomi generali come febbre e malessere.
- Sindrome di Stevens-Johnson
 - La sindrome di Stevens-Johnson è caratterizzata da lesioni cutanee sparse che possono avere la forma di bersaglio o consistere in macule eritematose con esfoliazione epidermica, accompagnate da gravi erosioni mucose.
 - La sindrome di Stevens-Johnson include erosioni cutanee che interessano fino al 10% della superficie corporea. I sintomi generali sono più marcati rispetto all'eritema multiforme.
- Necrolisi epidermica tossica
 - La necrolisi epidermica tossica è caratterizzata da aree eritematose sparse con necrosi epiteliale ed esfoliazione epidermica su un'area superiore al 10% dell'intera superficie corporea, lasciando aree vive di strato dermico.
 - Ci sono spesso piccole lesioni eritematose o purpuree con o senza vescicole.
 - Sono frequenti erosioni mucose estese. I sintomi generali, generalmente gravi, includono febbre alta, malessere e dolorabilità cutanea.
- Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)
(Notare che in letteratura si fa riferimento alla sindrome DRESS anche come "Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici")
 - La sindrome DRESS è caratterizzata da eritema diffuso, febbre, linfadenopatia, anomalie ematologiche, epatite e coinvolgimento dei reni, dei polmoni, del cuore e del pancreas
 - Le anomalie ematologiche presenti con questa condizione sono eosinofilia, trombocitopenia e linfocitosi atipica

- L'insorgenza dei sintomi è spesso ritardata, 2–6 settimane dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco
- Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)
 - L'AGEP è un raro eritema pustoloso acuto caratterizzato dallo sviluppo di numerose pustole sterili non follicolari in un contesto di eritema edematoso
 - L'eritema si sviluppa dopo ore o giorni dall'esposizione al farmaco e si risolve spontaneamente in una o due settimane dopo l'interruzione del farmaco
 - Febbre e leucocitosi del sangue periferico sono generalmente presenti
 - Colpisce in modo predominante le pieghe principali del corpo e la parte superiore del tronco, ma è possibile un coinvolgimento facciale

Queste condizioni sono caratterizzate da eruzioni cutanee che possono essere caratterizzate da esantema, orticaria, vescicole, pustole con varia estensione.

2.97.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Ambito di applicazione specifico: sono inclusi i termini relativi alla diagnosi delle cinque condizioni suddette (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, DRESS e AGEP).
 - Ambito di applicazione generale: sono inclusi i PT MedDRA che rappresentano i segni/sintomi inclusi nei criteri per la diagnosi di ognuna delle cinque condizioni suddette (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, DRESS e AGEP).
- Esclusi:
 - Sono esclusi i PT MedDRA che indicano segni e sintomi di una condizione cutanea non inclusa nei criteri di diagnosi di EM, SJS, TEN, DRESS e AGEP
 - Sono escluse le reazioni cutanee generali, non specifiche e spesso lievi (es.: eritema)

2.97.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Reazioni avverse cutanee gravi (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.97.4 Elenco bibliografico per *Reazioni avverse cutanee gravi (SMQ)*

- Roujeau JC and Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 1272-1285

SMQ INDIVIDUALI

- Reporting Adverse Drug Reactions. Definitions of terms and criteria for their use. *CIOMS publication*, Geneva 1999
- RegiSCAR group (<http://regiscar.uni-freiburg.de>).
- Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs (SCAR): Definitions, Diagnostic Criteria, Genetic Predisposition, Jean-Claude Roujeau, Laurence Allanore, Yvonne Liss, Maja Mockenhaupt (<http://www.dermatol-sinica.com/web/data/20091130043801.pdf>)

2.98 Disfunzione sessuale (SMQ)

(Introduzione settembre 2021)

2.98.1 Definizione

- La disfunzione sessuale viene definita come un qualsiasi gruppo di disturbi, segni e sintomi sessuali che descrivono una diminuzione del desiderio sessuale o una diminuzione dei cambiamenti psicofisiologici che di solito caratterizzano la risposta sessuale
- Questi includono i disturbi del desiderio sessuale, disturbi dell'eccitazione sessuale, disturbi dell'orgasmo, disfunzione dell'eiaculazione, disturbi relativi al dolore durante i rapporti, disfunzione sessuale indotta da sostanze stupefacenti/farmaci e disfunzione sessuale dovuta a una condizione medica generale
- I sintomi più comuni includono:
 - Riduzione della sensazione genitale
 - Orgasmo debole o privo di piacere
 - Anorgasmia
 - Diminuzione del desiderio sessuale
 - Incapacità di raggiungere l'erezione
 - Eiaculazione precoce
 - Lubrificazione compromessa
 - Diminuzione della sensazione nei capezzoli
- Le cause più comuni includono:
 - Alterazione anatomica o fisiologica (es., prolasso degli organi pelvici, impotenza)
 - Uso di nicotina, alcol e droghe ricreative
 - Anomalie o cambiamenti ormonali (es., cambiamenti ormonali durante la gravidanza, la menopausa, iperprolattinemia)
 - Disturbi psichiatrici, inclusa la depressione
 - Malattie sistemiche (es., diabete, deficit di testosterone, cancro, malattie cardiache)
 - Farmaci
- I farmaci che possono causare disfunzione sessuale includono:
 - Contraccettivi ormonali
 - Antidepressivi, inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)

- Antiandrogeni
- Inibitori della 5-alfa reduttasi
- Analgesici oppioidi
- Retinoidi
- Per alcuni farmaci, gli effetti collaterali sessuali possono persistere anche dopo l'interruzione della terapia

2.98.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che si riferiscono alla diminuzione della funzione sessuale
 - Termini rilevanti che si riferiscono alle interferenze della funzione endocrina, inclusa l'infertilità
 - Segni e sintomi comunemente associati alla diminuzione della funzione sessuale
 - Alcuni termini di esami diagnostici sono inclusi nella ricerca generale
- Esclusi:
 - Termini che si riferiscono all'aumento della funzione sessuale
 - Condizioni congenite associate alla disfunzione sessuale
 - Parafilìa e disturbi dell'identità di genere
 - Modalità di trattamento di supporto incluse le procedure mediche e chirurgiche
 - Fattori di rischio medici e sociali associati all'infertilità o alla diminuzione della funzione sessuale (es., alcolismo, depressione, diabete)

2.98.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Disfunzione sessuale (SMQ) include caratteristiche di termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

Disfunzione sessuale (SMQ) è stato sviluppato dall'MSSO MedDRA e da un gruppo internazionale di esperti della regolamentazione e del settore, sulla base di un giudizio medico. La lista dei termini deriva da concetti comuni nella etichettatura di classi farmaceutiche per alcuni prodotti con rischi stabiliti per questa condizione. Quindi la concentrazione di questo SMQ è sulla diminuzione della funzione sessuale causata da farmaci piuttosto che da altre cause.

Gli SMQ non includono una valutazione temporale quindi gli utenti che usano *Disfunzione sessuale (SMQ)* per recuperare casi potenziali di persistente disfunzione sessuale devono includere informazioni di casi relative alla sospensione di farmaco nella revisione e nell'analisi.

2.98.4 Elenco bibliografico per *Disfunzione sessuale (SMQ)*

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, Eleventh Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia (2015), p1013.

Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. International Journal of Risk and Safety in Medicine (2018), 29:125-134.

Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Post-SSRI Sexual Dysfunction: A literature review. Sexual Medicine Reviews, (2018), 6(1):29-34.

Rineke Gordijn, Martina Teichert, Melianthe P.J. Nicolai, Henk W. Elzevier, Henk-Jan Guchelaar, Adverse drug reactions on sexual functioning: a systematic overview, Drug Discovery Today, Volume 24, Issue 3, 2019, Pages 890-897.

Trenque, T., Maura, G., Herlem, E. et al. Reports of Sexual Disorders Related to Serotonin Reuptake Inhibitors in the French Pharmacovigilance Database: An Example of Underreporting. Drug Saf 36, 515–519 (2013).

2.99 Shock (SMQ)

(Introduzione settembre 2006)

2.99.1 Definizione

- Una condizione clinica di alterazione profonda e generalizzata di disturbo emodinamico e metabolico caratterizzata da insufficienza del sistema circolatorio a mantenere la adeguata perfusione degli organi vitali
- Indicatori clinici:
 - Riduzione della pressione arteriosa media, tachicardia, tachipnea, cute e estremità fredde, improvvisa alterazione dello stato di coscienza, oliguria, ipotensione (spesso ma non sempre presente), piccola pressione differenziale (differenza tra la pressione arteriosa sistolica e diastolica), riduzione della gittata cardiaca con perfusione capillare ritardata
 - Quadro di ipossia tissutale spesso manifestata con acidosi lattica
- Manifestazioni cliniche di shock ipovolemico o cardiogenico:
 - Ipotensione, iperventilazione, cute fredda, contratta e cianotica, pulsazione debole e frequente, oliguria, confusione mentale, agitazione o ansietà
- Manifestazioni cliniche dello shock settico:
 - Brividi e febbre, cute calda e arrossata, leggera ipotensione e aumento della gittata cardiaca
 - Nel caso di mancata risposta alla terapia, lo shock settico progredisce nel quadro clinico descritto sopra per lo shock ipovolemico o cardiogenico
- Forme di shock:
 - Ipovolemico
 - Il più comune
 - Conseguente a una perdita di sangue (shock emorragico) o alla perdita di solo plasma
 - Lo shock ipovolemico indotto da farmaci può essere ipotizzato solo se il farmaco sospetto può avere un effetto marcato sul volume del sangue
 - Traumatico
 - Produce quasi sempre il quadro clinico della ipovolemia emorragica
 - Cardiogenico
 - Causato da una insufficienza, spesso improvvisa, della funzione di pompa del cuore (es. infarto del miocardio, cardiomiopatia severa, etc.)
 - L'aggravamento acuto di una cardiopatia cronica può rappresentare un ostacolo alla valutazione della casualità farmacologica
 - Settico

- Causato da una reazione sistemica ad una infezione severa nella quale ci sia la presenza di un mediatore biologico solubile e attivo
- Neurogeno
 - Produce vasodilatazione estrema con riduzione acuta della pressione arteriosa
 - Precipitatori dello shock neurogeno: trauma cerebrale, emorragia profusa, trauma del midollo spinale, anestesia generale o spinale, o depressione tossica del sistema nervoso centrale
- Anafilattico
 - Manifestazione della ipersensibilità acuta immuno-mediata
 - Contatto di un individuo sensibile a un antigene specifico, inclusi farmaci (es. penicillina), che inducano ad angioedema seguito da collasso vascolare spesso accompagnato da gravissima insufficienza respiratoria
 - Lo shock anafilattoide è definito come una reazione pseudoanafilattica che assomiglia al quadro clinico descritto sopra
- Ipoglicemico
 - Spesso causato da eccessivo trattamento insulinico di un diabete scompensato o instabile (spesso quando si trova in combinazione con antidiabetici orali)
 - Si osserva anche nel corso di insufficienza adrenocorticoide severa

2.99.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Ambito di applicazione specifico: tutti i PT che contengono la parola “shock” con il sospetto che rappresentino una possibile reazione avversa ad un trattamento farmacologico
 - Ambito di applicazione generale:
 - Termini per insufficienza organica
 - Termini contenenti la parola “anuria”
 - Termini contenenti la parola “ipoperfusione”
- Esclusi:
 - Condizioni che precedono lo shock (es. infarto miocardico, eventi tromboembolici)
 - Termini che descrivono condizioni da quelle descritte sopra
 - Termini quali lo shock elettrico e lo shock traumatico

SMQ INDIVIDUALI

- Termini che descrivono disfunzioni minori degli organi non necessariamente legate a insufficienza circolatoria che erano troppo generici o che erano stati generalmente esclusi
- Termini che mancano di specificità (es. tachicardia, tachipnea, oliguria)
 - o Altri sono stati esclusi dopo l'analisi dei risultati del collaudo di Fase I
- Termini che includono condizioni croniche che sono state generalmente escluse

NOTA - Ci sono due SMQ correlati all'anafilassi: *Reazione anafilattica (SMQ)* e *Condizioni di shock anafilattico/anafilattoide (SMQ)*. Questi due SMQ hanno un diverso interesse. *Condizioni di shock anafilattico/anafilattoide (SMQ)* è specifico per manifestazioni anafilattiche più gravi, cioè quelle che provocano shock e non include le manifestazioni meno gravi come l'eritema. *Reazione anafilattica (SMQ)* allarga la ricerca oltre le condizioni di shock includendo termini come il PT *Ipersensibilità di tipo I*.

2.99.3 Struttura gerarchica

Questo è un SMQ gerarchico con un SMQ generale (livello 1, *Shock (SMQ)*) e sei SMQ subordinati (livello 2).

- Ogni SMQ subordinato include termini di ricerca specifica e generale.
- I termini di ricerca generale sono gli stessi per tutti gli SMQ subordinati; il gruppo di termini specifici per ogni SMQ subordinato è distinto.

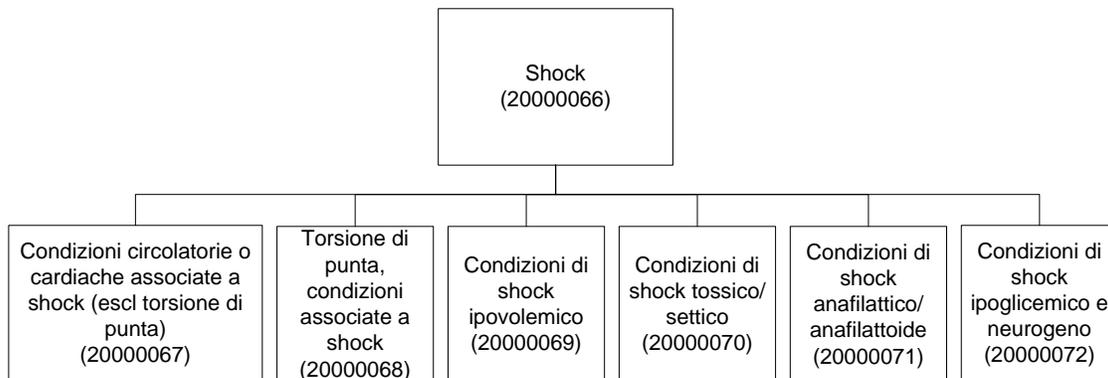


Figura 2-22. Struttura gerarchica di Shock (SMQ)

2.99.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Shock (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la Sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.99.5 Elenco bibliografico per *Shock* (SMQ)

- Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, Mc Graw Hill, 2005, pp 1581, 1600-1605
- Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28th ed, Philadelphia WB Saunders Co.
- Reporting Adverse Drug Reactions, Definitions and Criteria for Their Use, CIOMS, Geneva, 1999
- Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, Mc Graw Hill, 2005, pp 1367-71

2.100 Tumori cutanei maligni e non specificati (SMQ)

(Introduzione marzo 2009)

2.100.1 Definizione

- SMQ sviluppato per rilevare tutti i tipi di tumori maligni e non specificati relativi alla pelle
- Questo SMQ copre tutti i tipi di tumori maligni e non specificati relativi alla pelle, e inoltre:
 - Condizioni correlate a malignità (specifiche della pelle)
 - Procedure terapeutiche correlate a malignità (specifiche della pelle)
 - Procedure diagnostiche correlate a malignità (specifiche della pelle)

2.100.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per:
 - Condizioni correlate a malignità (specifiche della pelle)
 - Procedure terapeutiche correlate a malignità (specifiche della pelle)
 - Procedure diagnostiche correlate a malignità (specifiche della pelle)
 - Termini per tumori maligni e non specificati con un chiaro riferimento alla pelle
- Termini per condizioni correlate a tumori maligni e non specificati della pelle, fra cui:
 - Termini per condizioni
 - Termini per procedure
 - Termini per esami diagnostici
 - Termini per marker tumorali
 - Termini per segni e sintomi di tali disturbi
 - Termini potenzialmente correlati alla pelle di pene e vulva
- Esclusi:
 - Termini per tumori maligni e non specificati non relativi alla pelle
 - Termini per procedure terapeutiche con sede non specificata correlate a malignità
 - Termini per procedure diagnostiche con sede non specificata correlate a malignità
 - Termini per marker tumorali con sede non specificata

- Termini relativi alla cervice
- Termini per metastasi della pelle

NOTA - PT *Intervento sulla pelle* può essere comunque aggiunto se si richiede una ricerca molto generale.

NOTA - Per le ricerche sulle condizioni correlate a malignità e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità non specificata, si raccomanda di usare SMQ subordinati dell'*SMQ Malignità (SMQ)*.

2.100.3 Struttura gerarchica

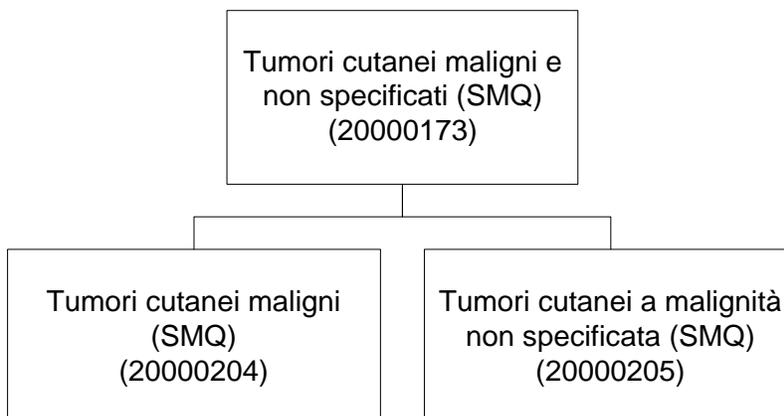


Figura 2-23. Struttura gerarchica di *Tumori cutanei maligni e non specificati (SMQ)*

2.100.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Tumori cutanei maligni e non specificati (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.100.5 Elenco bibliografico per *Tumori cutanei maligni e non specificati (SMQ)*

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition, 2005.
- Peckham, M; Pinedo, H., Veronesi, U. Oxford Textbook of Oncology. 1995
- European Group on Tumour Markers (EGTM). <http://www.egtm.eu>

2.101 Lupus eritematoso sistemico (SMQ)

(Introduzione marzo 2006)

2.101.1 Definizione

- Patologia infiammatoria cronica autoimmunitaria che interessa molti sistemi del corpo con gravità variabile
- Si suppone che sia causata da interazioni tra geni suscettibili e fattori ambientali come gli ormoni estrogeni, i raggi ultravioletti e il virus di Epstein-Barr (EBV) che producono autoanticorpi contro gli antigeni nucleari (particolarmente il DNA), antigeni citoplasmatici e antigeni contro le cellule del sangue
 - Anticorpi contro la doppia elica del DNA e i polipeptidi Sm sono presenti nel 30-60% dei pazienti.
 - Possono anche essere presenti anticorpi antifosfolipidi, inclusi gli anticorpi anticardiolipina anticoagulanti del lupus, e quelli che causano test falsamente positivi per la sifilide
 - L'attivazione del complemento induce al deposito di complessi immunitari nei vasi sanguigni
- I farmaci possono causare i sintomi del lupus eritematoso sistemico *de novo* oppure esacerbare sintomi esistenti.
 - Il lupus farmaco-indotto interessa solo raramente i reni.
 - Gli anticorpi antinucleari nel lupus farmaco-indotto sono diretti maggiormente contro gli istoni e raramente contro la doppia elica del DNA.
- Le presentazioni cliniche variano per gravità e manifestazione.
 - Sintomi sistemici: anoressia, perdita di peso, malessere, mialgia, artralgia e febbre
 - Manifestazioni cutanee
 - Comune è un eritema maculare a “farfalla” (che interessa tutta la faccia)
 - Lesioni discoidali e maculopapulari su faccia, collo, torace e gomiti
 - Eritema sui lati dei palmi: lesioni maculari rosse o viola sulle superfici delle dita palmari e plantari
 - Altri sintomi cutanei: alopecia, eritema periungueale, lesioni alle membrane mucose, porpora e fotosensibilità
 - Poliartrite (90% dei pazienti) dei polsi, delle mani e delle ginocchia
 - Deformità delle giunture nel 10% dei pazienti
 - La nefrite è una manifestazione seria.
 - Può essere asintomatica

- Può essere accompagnata da proteinuria, glomerulonefrite membranoproliferativa diffusa, analisi delle urine anormale (ematuria, piuria, sedimenti urinari) o creatinina sierica aumentata
- Può sviluppare ipertensione e sindrome nefrotica (aumento del rischio di nefropatia all'ultimo stadio)
- Manifestazioni del sistema nervoso centrale
 - Mal di testa, epilessia, psicosi, sindrome cerebrale organica e alterazioni della personalità
 - Ictus o attacchi ischemici transitori dovuti a occlusione vascolare
- Altre manifestazioni/complicazioni
 - Cardiovascolari: pericardite, miocardite, endocardite fibrinosa (Libman-Sachs) e insufficienze valvolari
 - Polmonari: pleurite con o senza effusione
 - Ematologiche: anemia, leucopenia e trombocitopenia dovuta a emolisi
 - Gastrointestinali: dolore addominale, nausea, vomito e diarrea
 - Oculari: sindrome secca, congiuntivite aspecifica, vasculite retinica e nevrite ottica

2.101.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini che rientrano nella definizione di lupus eritematoso sistemico (inclusi sintomi, segni e referti di laboratorio)
 - Parole/radici ricercate: “lup-“, “eritemato-“, “lupus”
 - HLT *Lupus eritematoso e condizioni associate*
 - Tutti i PT in posizioni primarie e secondarie in questo HLT sono inclusi eccetto il PT *Cirrosi epatica lupoide* che è escluso
 - Termini ulteriori che rappresentano i criteri diagnostici dell'American College of Rheumatology (ACR), ad esempio eritema malare, artrite, nefropatia, ecc.
 - PT *Anticorpi antinucleo positivi* si trova nella ricerca specifica sulla base della discussione del gruppo di lavoro in pre-Fase II.
- Esclusi:
 - Termini per concetti generali e aspecifici che contribuiscono a creare interferenze nel recupero dei dati come i termini dei test di Coombs

2.101.3 Algoritmo

Nove categorie sono definite come segue:

Categoria	Definizione	Peso del termine
A	Termini specifici	Non pertinente
B	Fotosensibilità	1
C	Ulcere orali	2
D	Artrite	3
E	Sierosite	3
F	Nefropatia	1
G	Disturbo neurologico	2
H	Disturbo ematologico	3
I	Disturbo immunologico	3

Tabella 2-6. Categorie di *Lupus eritematoso sistemico* (SMQ)

Il sistema di “peso” per i termini generali è stato sviluppato empiricamente e si riferisce alla frequenza dei termini e alla probabilità che questi siano collegati a una manifestazione ben nota del lupus eritematoso sistemico in pazienti che ricevono questi farmaci.

L'algoritmo è stato applicato come segue:

- I PT menzionati nella segnalazione dei casi sono raggruppati secondo categorie predeterminate. La frequenza di diversi PT all'interno della stessa categoria è stata contata una volta sola.
- La categoria alla quale viene attribuito un termine, è quindi moltiplicata per il suo “peso” empiricamente predeterminato (ad esempio – tre per le categorie Disturbo ematologico, Sierosite e Disturbo immunologico) e sommata per tutte le categorie.
- Se questa somma è maggiore di sei, viene proposto che il rapporto del caso si consideri come caso sospetto di lupus eritematoso sistemico. Ad esempio, un rapporto che abbia PT nelle categorie Disturbo ematologico (3), Disturbo immunologico (3) e Nefropatia (1) sarà classificato come rapporto di caso di lupus eritematoso sistemico di ricerca generale ($3 + 3 + 1 = 7$).

2.101.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche specifica e generale, *Lupus eritematoso sistemico (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio rifinire l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutti si recuperano casi rilevanti applicando l'SMQ come ricerca specifica e generale (vedere la Sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per gruppi piccoli di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per Lupus eritematoso sistemico (SMQ) è A oppure la somma del peso delle categorie > 6. I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.101.5 Elenco bibliografico per *Lupus eritematoso sistemico (SMQ)*

- Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999;42:1785-96.
- Hellman DB, Stone JH. Arthritis and musculoskeletal disorders. In: Tierney, Jr. LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current medical diagnosis and treatment*. 43rd ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2004. Available via intranet at STAT!Ref Online Medical Database. Teton Data Systems, Jackson, Wyo. (Version 3.3.6, 2004).
- Hahn BH. Disorders of the immune system, connective tissues, and joints. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2005. Available via intranet at STAT!Ref Online Medical Database. Teton Data Systems, Jackson, Wyo. (Version 3.3.6, 2004).
- Diffuse connective tissue disease. In: Beers MH, Berkow R, editors. *The merck manual of diagnosis and therapy*. 11th ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories; 1999. Available via intranet at STAT!Ref Online Medical Database. Teton Data Systems, Jackson, Wyo. (Version 3.3.6, 2004).
- Trethewey P. Systemic Lupus Erythematosus. *Dimens Crit Care Nurs* 2004;23:111-5.
- CIOMS Publication, "Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use," pp 19 – 20, 1999.
- The Merck Manual, Seventeenth Edition, pp 426 – 430, 1999
- "Harrison's Principles of Internal Medicine," 14th edition, pp 1874 – 1880, 1998

2.102 Disturbi del gusto e dell'olfatto (SMQ)

(Introduzione marzo 2006)

2.102.1 Definizione

- Le cause dei disturbi del gusto e dell'odorato includono disturbi psichiatrici, malattia dei seni e del naso, cattiva igiene dentale e disturbi intracranici.
 - Si verificano spesso in modo concomitante in un paziente
 - Prodotti medicinali associati a disturbi del gusto e dell'odorato
 - Prodotti per chemioterapia
 - Prodotti antipertensivi
 - Prodotti antiperlipidemici
- Termini e definizioni chiave:
 - Ageusia = assenza del senso del gusto
 - Disgeusia = perversione del senso del gusto, gusto cattivo in bocca
 - Ipogeusia = parageusia che include una diminuzione della sensibilità del gusto
 - Anosmia = assenza del senso dell'olfatto
 - Iposmia = parosmia che include una diminuzione della sensibilità dell'olfatto
 - Parosmia = qualsiasi malattia o perversione dell'olfatto

2.102.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini correlati ai disturbi del gusto o dell'olfatto, indipendentemente dalla direzione, dal grado o dalla natura del disturbo
 - Termini correlati a percezioni allucinatorie
 - Termini correlati a valutazioni cliniche di questi tipi di disturbi sensoriali
 - Tutti i PT inclusi in posizione primaria o secondaria nell'HLT *Patologie del gusto* e HLT *Disturbi del nervo olfattivo* sono inclusi in questo SMQ
 - Termini contenenti le radici di "gusto," "gust-," "geus-," "olfat-," "gustat-," "-osmia".
- Esclusi:
 - A causa dell'applicazione limitata di questo SMQ, non sono state applicate esclusioni specifiche

NOTA – Nel database di un'azienda per il collaudo di Fase I, i casi di spiacevole senso del gusto e dell'olfatto delle sostanze mediche sono stati anche codificati usando gli

stessi termini. Occorre una revisione medica per distinguere fra le segnalazioni di patologie mediche e le proprietà fisiche dei composti per trattamenti.

2.102.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Disturbi del gusto e dell'odorato (SMQ) ha soltanto termini di ricerca specifica. Quindi la ricerca generale e la ricerca specifica danno lo stesso risultato. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.102.4 Elenco bibliografico per *Disturbi del gusto e dell'odorato (SMQ)*

- *The Merck Manual*, 17th ed., 1999, p 687
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., 1998, pp 173 – 175
- Doty, RL et al. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens* 21: 1805 –1813
- Dorland's Medical Dictionary, 28th ed., 2001

2.103 Tendinopatie e lesioni dei legamenti (SMQ)

(Introduzione marzo 2015)

2.103.1 Definizione

- Le tendinopatie croniche e le lesioni dei legamenti sono condizioni patologiche di tendini e legamenti causate principalmente da sforzo e tensione fisica non seria ma ripetuta.
- Venivano precedentemente chiamati "tendinite" o "legamentite".
- Fattori eziologici: ,
 - Si pensa che i processi degenerativi siano la principale patologia sottostante
 - Lo sforzo fisico non serio ma ripetuto è considerato il principale fattore precipitante
 - Anche le forme del disturbo associate a farmaci sono state descritte
 - Continua a svilupparsi la comprensione della patofisiologia.
- I tendini e i legamenti più comunemente lesionati comprendono:
 - Tendine sovraspinato e capo lungo del bicipite
 - Estensori mediale e laterale del gomito
 - Tendine rotuleo
 - Tendine d'Achille
 - Tendine tibiale posteriore
- I fattori di rischio per le tendinopatie e le lesioni ai legamenti includono fattori intrinseci ed estrinseci, quali:
 - Uso eccessivo (attività sportive, errori di allenamento, affaticamento),
 - Ambiente freddo durante l'allenamento all'aperto
 - Scarpe e attrezzatura non idonea
 - Farmaci
 - Antibiotici fluorochinolonici in particolare
 - Sono state anche suggerite associazioni con contraccettivi orali, corticosteroidi iniettati e statine.
- Sintomi comunemente descritti:
 - Dolore nel sito del tendine o del legamento interessato
 - Possono essere osservati rigidità mattutina, dolorabilità locale, gonfiore ed escursione articolare ridotta.
- Approcci terapeutici:
 - Esercizio fisico
 - Terapie ad onde d'urto
 - Fattori di crescita
 - Monossido di azoto
 - Terapia sclerosante

- Terapia genica
- Ingegneria tissutale

2.103.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini relativi a disturbi dei tendini e dei legamenti
 - Termini relativi a procedure terapeutiche per disturbi dei tendini e dei legamenti
 - Termini relativi a risultati anormali di esami per disturbi ai tendini e ai legamenti
 - Termini relativi a segni e sintomi specifici a disturbi di tendini e legamenti
 - I disturbi non infettivi e non traumatici delle fasce e le fasciti sono inclusi come termini di ricerca generale, in quanto le fasce sono adiacenti o contigue ai tendini e alle guaine tendinee.
- Esclusi:
 - Termini relativi a tendinopatie o lesioni ai legamenti congenite
 - Termini per condizioni relative ad ernia
 - Termini relativi a tendinopatie o lesioni ai legamenti di origine infettiva
 - Termini per segni e sintomi non specifici che creerebbero troppe interferenze

2.103.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Tendinopatie e lesioni dei legamenti (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.103.4 Elenco bibliografico per *Tendinopatie e lesioni dei legamenti (SMQ)*

- Riley, G. Tendinopathy – from basic science to treatment.
<http://www.medscape.org/viewarticle/569113>
- Abate M, Silbernagel KG, Siljeholm C, Di Iorio A, De Amicis D, Salini V, Werner S, Paganelli R. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Res Ther* 2009; 11(3): 235
- Kaleagasioglu, F and Olcay, E. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: etiology and preventive measures. *Tohoku J Exp Med* 2012; 226: 251 – 258
- Marie I, Delafenêtre H, Massy N, Thuillez C, Noblet C, Network of the French Pharmacovigilance Centers. Tendinous disorders attributed to statins: a study

on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. Arthritis Rheum. 2008 Mar 15;59(3):367 – 37

2.104 Tromboflebite (SMQ)

(Introduzione settembre 2007)

2.104.1 Definizione

- La tromboflebite è un'inflammazione di una vena (flebite) associata alla formazione di trombo (trombosi) (definizione basata sul Dorland's Illustrated Medical Dictionary).

2.104.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini relativi a flebite / Inflammazione venosa
 - Con formazione di trombi incluso l'ambito specifico
 - Senza formazione di trombi incluso l'ambito generale
 - Termini di profilassi
 - Con formazione di trombi incluso l'ambito specifico
 - Senza formazione di trombi incluso l'ambito generale
 - Termini per test di laboratorio con indicazione di risultato del test
 - Con formazione di trombi incluso l'ambito specifico
 - Senza formazione di trombi incluso l'ambito generale
- Esclusi:
 - Termini per fattori di rischio (es.: cause ereditarie, infettive o autoimmunitarie)
 - Termini per test di laboratorio senza indicazione di risultato del test (cioè termini di test senza aggettivo o risultati di test con la parola "normale")
 - PT *Emorroidi* a causa delle molte interferenze

NOTA - Al fine di ottenere tutti i termini rilevanti di tromboflebite, potrebbe essere necessario mettere insieme questo SMQ con l'*SMQ Eventi embolici e trombotici (SMQ)*.

2.104.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Tromboflebite (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.104.4 Elenco bibliografico per *Tromboflebite (SMQ)*

- Dorland's Illustrated Medical Dictionary. William Alexander Newman Dorland. 30th Edition, June 2003, Saunders, an Elsevier imprint

2.105 Disfunzione tiroidea (SMQ)

(Introduzione marzo 2009)

2.105.1 Definizione

- Disfunzione tiroidea può rappresentare una funzione tiroidea ipoattiva o iperattiva
- L'ipotiroidismo è una deficienza degli ormoni tiroidei
 - L'ipotiroidismo primario è dovuto ad una malattia della tiroide, il TSH è aumentato
 - La causa più comune è autoimmune
 - Altre cause comuni sono post-terapeutiche, che si manifestano dopo una terapia a base di iodio radioattivo, intervento chirurgico, terapia con radiazioni o litio
 - L'ipotiroidismo secondario si manifesta quando:
 - L'ipotalamo produce insufficiente TRH o l'ipofisi produce insufficiente TSH
 - I segni e i sintomi dell'ipotiroidismo includono:
 - Intolleranza al freddo, stipsi, cambiamenti della personalità, demenza o psicosi franca
 - Voce roca, gonfiore della faccia, peli ruvidi e pelle rugosa, ritenzione idrica, riduzione del metabolismo, parestesia, riduzione della libido, irregolarità mestruali, bradicardia, effusioni pericardiche
- L'ipertiroidismo è l'eccessiva produzione di ormoni tiroidei iodati, T3 e T4
 - La causa più comune è il morbo di Graves (gozzo tossico diffuso)
 - Caratterizzato da ipertiroidismo, gozzo, esoftalmo, mixedema pretibiale
 - Le malattie infiammatorie della tiroide (tiroidite) includono la tiroidite granulomatosa subacuta, la tiroidite di Hashimoto e la tiroidite linfocitica silente
 - L'ipertiroidismo farmaco-indotto può essere causato dal litio o dall'interferone alfa
 - I segni e i sintomi dell'ipertiroidismo includono:
 - Iperattività, sudorazione aumentata, aumento dell'appetito, perdita di peso, insonnia, debolezza, frequente defecazione, ipomenorrea, tremore, tachicardia e fibrillazione atriale
 - I segni agli occhi includono sguardo fisso e retrazione della palpebra. L'oftalmopatia infiltrativa è specifica del morbo di Graves
 - La tempesta tiroidea è un'evenienza letale: il paziente può presentare, febbre, psicosi, coma e collasso cardiovascolare

2.105.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini rilevanti per ipotiroidismo e ipertiroidismo
 - Termini per segni e sintomi specifici
 - Termini relativi a esami diagnostici della tiroide che includono PT contenenti la parola “anormale”
 - I termini relativi alla tiroide nel SOC *Esami diagnostici* sono inclusi nelle ricerche generali per entrambi gli SMQ subordinati in quanto questi termini non indicano specificamente ipertiroidismo o ipotiroidismo
- Esclusi:
 - Segni e sintomi non specifici come il nervosismo, le palpitazioni e la stipsi
 - Termini contenenti la parola “normale”
 - Termini neonatali
 - PT che indicano una patologia ereditata
 - Termini per tumori e malignità della tiroide

2.105.3 Struttura gerarchica

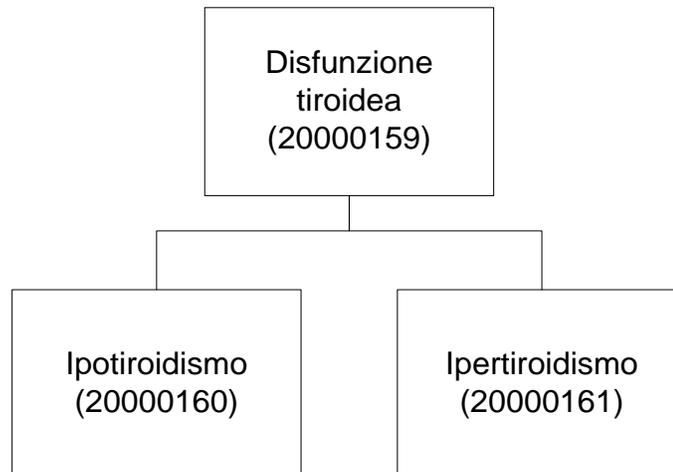


Figura 2-24. Struttura gerarchica di *Disfunzione tiroidea (SMQ)*

2.105.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Disfunzione tiroidea (SMQ) è un SMQ gerarchico con termini di ricerca specifica e generale. A parte la struttura gerarchica, l'implementazione di questo SMQ è simile agli SMQ non gerarchici con termini di ricerca generale e specifica (vedere la sezione 1.5.2.1). L'SMQ di ordine superiore può essere applicato mettendo insieme i termini degli SMQ subordinati.

2.105.5 Elenco bibliografico per *Disfunzione tiroidea (SMQ)*

- Dorland's Medical dictionary accessed online on as <http://www.dorlands.com/def.jsp?id=100051907>
- The Merck Manual accessed online as <http://www.merck.com/mmpe/sec19/ch282/ch282c.html>
- Harrisons Principles of Internal Medicine, Mc Graw Hill accessed online as http://accessmedicine.com/public/about_am.aspx
- <http://www.dorlands.com/def.jsp?id=100051347>
- <http://www.merck.com/mmpe/sec12/ch152/ch152e.html#sec12-ch152-ch152e-239>

2.106 Torsione di punta/Prolungamento del QT (SMQ)

(Introduzione dicembre 2004)

2.106.1 Definizione

- La *Torsione di punta* (TdP) è una forma di tachicardia ventricolare rapida la cui causa sottostante appare essere correlata alla ripolarizzazione ventricolare ritardata, risultante primariamente da un blocco nella conduttanza del potassio.
- Reperti di elettrocardiogramma (ECG): la TdP è associata o può essere preceduta da complessi QRS polimorfi che cambiano in ampiezza e lunghezza del ciclo, intervallo QTc o QT prolungato, onde U prominenti, alternanza dell'onda T o aberrazioni strane dell'onda T, o "sequenze lunghe-corte".
- Segni e sintomi: l'aritmia può risolversi spontaneamente, ma forme acquisite spesso ricompaiono fino a quando non viene corretta la causa sottostante e può progredire fino a fibrillazione ventricolare. Le manifestazioni cliniche durante episodi prolungati possono includere episodi di palpitazioni, vertigine, sincope, e, raramente, morte improvvisa; i pazienti sono tuttavia inconsapevoli delle palpitazioni.

2.106.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Ambito di applicazione specifico: diagnosi e risultati di test di laboratorio che sono unici o che conducono direttamente alla torsione di punta/prolungamento del QT
 - Ambito di applicazione generale: segni, sintomi, diagnosi e risultati di test strettamente correlati alla torsione di punta/prolungamento del QT. Questi termini hanno il potenziale di identificare casi positivi
 - Per rendere questa ricerca ragionevolmente sensibile, tutti i tipi di PT identificati includevano concetti di TdP, prolungamento di QT/QTc, aritmia/fibrillazione/flutter/tachicardia ventricolare, anomale delle onde U o T, sincope e morte improvvisa.
 - PT *Tachicardia ventricolare* è incluso nella ricerca specifica per ottenere LLT *Tachicardia ventricolare polimorfa*.
- Esclusi:
 - Eventi non gravi insieme a segni, sintomi e risultati ECG generali sono esclusi (come le palpitazioni e i capogiri).

2.106.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Torsione di punta/Prolungamento del QT (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.106.4 Elenco bibliografico per *Torsione di punta/Prolungamento del QT (SMQ)*

- Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (5th Ed)*. Braunwald E (Ed). WB Saunders: Philadelphia, 1997, pg. 640-704
- Marriott HJL and Conover MB. Polymorphic ventricular tachycardia. *Advanced Concepts in Arrhythmias (3rd Ed)*. Mosby: New York, 1998, pg. 293-310
- Definitions and basic requirements for the use of terms for reporting adverse drug reactions (XI): cardiovascular system disorders. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1998; 7:351-357
- Reporting Adverse Drug Reactions. Definitions and criteria for their use. *CIOMS publication*, Geneva, 1999
- Josephson ME and Zimetbaum P. The tachyarrhythmias. *Harrison's Principles of Internal Medicine (15th Ed)*. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al (Eds). McGraw-Hill: New York, 2001, pg. 1292-1309
- Bauman JL and Schoen MD. Arrhythmias. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (5th Ed)*. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al (Eds). McGraw-Hill: New York, 2002, pg. 273-303

2.107 Malattie tubulointerstiziali (SMQ)

(Introduzione settembre 2014)

2.107.1 Definizione

Le nefropatie tubulointerstiziali sono un gruppo di malattie renali che coinvolgono specificamente i tubuli renali e l'interstizio, si sviluppano da una lesione primaria o da un'inflammatione e progrediscono verso il declino della funzione renale. I glomeruli possono essere interessati soltanto tardi nel corso della malattia oppure non essere interessati affatto.

- Esistono due classi di malattia tubulointerstiziale:
 - Malattia tubulointerstiziale acuta:
 - Si sviluppa nel corso di giorni o mesi
 - Caratterizzata da infiltrato infiammatorio ed edema che interessano l'interstizio renale
 - Causa insufficienza renale acuta o scompenso
 - In casi gravi può causare insufficienza renale cronica e/o lesione renale permanente
 - Eziologie principali: infezioni; farmaci
 - Malattia tubulointerstiziale cronica:
 - Può svilupparsi gradualmente nel corso degli anni
 - Coinvolge infiltrato interstiziale, fibrosi, disfunzione e atrofia tubulare e infine insufficienza renale
 - L'inflammatione interstiziale e la presenza di cicatrici nel parenchima renale sono associate a cambiamenti visibili all'ispezione, che includono distorsione delle papille e deformità caliceali marcate; può essere rilevata con esami di imaging
 - Disturbi sistemici, come quelli genetici, ipertensione, tossine, ecc., si presentano come malattia simmetrica e bilaterale
 - Altre cause di malattia cronica possono manifestarsi con cicatrici renali disomogenee e possono coinvolgere uno o entrambi i reni
 - Le eziologie principali includono: tossine, farmaci, disturbi autoimmuni, genetici e neoplastici; uropatia ostruttiva

2.107.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini correlati alla definizione o che rappresentano nefropatie tubulari fortemente associate alle malattie tubulointerstiziali

- Nefropatie e disturbi renali che risultano dalla compromissione della funzione renale o da un'alterazione della regione tubulointerstiziale del rene
 - Analisi delle urine e anomalie urinarie strettamente associate a disfunzione tubulare renale
 - Disturbi dell'equilibrio acido-base e condizioni ed esami di laboratorio relativi all'equilibrio di fluidi ed elettroliti che sono conseguenze di disfunzione dei tubuli renali
 - Termini eziologici che di frequente causano malattie tubulointerstiziali
- **Esclusi:**
 - Termini congeniti con l'eccezione di PT *Aminoaciduria*
 - Disturbi renali aspecifici, segni e sintomi del tratto urinario o esami urinari che possono essere effetti della malattia tubulointerstiziale, ma che non sono specifici di questa, e possono apparire in molte altre forme di disfunzioni renali e non renali, perché recuperano notevoli interferenze
 - Alcuni esami di imaging e istopatologici inizialmente considerati, occasionalmente associati con malattie tubulointerstiziali, sono stati infine esclusi a causa della mancanza di specificità; tuttavia questo non preclude che concetti nuovi e più specifici di questi tipi di esami possano essere aggiunti in futuro
 - Altri disturbi non renali, segni, sintomi o esami che possono essere effetti di malattia tubulointerstiziale, ma non sono specifici di questa, e che recuperano con alta probabilità notevoli interferenze
 - Eziologie per lo sviluppo della malattia tubulointerstiziale che non sono generalmente associate a farmaco
 - Altre forme di urolitiasi
 - Termini per esami diagnostici senza aggettivo qualificativo

NOTA - Forme gravi di nefrite tubulointerstiziale possono portare a insufficienza renale acuta. Per questa ragione, in alcuni casi potrebbe essere interessante eseguire ricerche combinate con entrambi *Malattie tubulointerstiziali (SMQ)* e *Insufficienza renale acuta (SMQ)*.

2.107.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Malattie tubulointerstiziali (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.107.4 Elenco bibliografico per *Malattie tubulointerstiziali (SMQ)*

- Harrison's Principles of Internal Medicine: Chapter 285. Tubulointerstitial Diseases of the Kidney
- Merck Manual for Health Care Professionals: Tubulointerstitial Diseases
- Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension: Chapter 36. Acute Tubulointerstitial Nephritis
- Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension: Chapter 37. Chronic Tubulointerstitial Nephritis
- Coltran RS, Rennke H, and Kumar V.: Robbins Basic Pathology. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2003. Chapter 14:526-527.

2.108 Sindrome da lisi tumorale (SMQ)

(Introduzione settembre 2013)

2.108.1 Definizione

- La sindrome da lisi tumorale (SLT) è causata dal rilascio del contenuto di cellule tumorali dalla lisi cellulare spontanea o in risposta a terapia
- Insorgenza caratteristica di:
 - Iperuricemia
 - Iperkaliemia
 - Iperfosfatemia
 - Ipocalcemia
- Può portare a:
 - Insufficienza renale
 - Aritmia cardiaca
 - Convulsioni
 - Morte (dovuta ad insufficienza multiorgano)
- Anche le cellule che muoiono rilasciano citochine che possono causare una sindrome di risposta infiammatoria sistemica e un'insufficienza multiorgano
- Si manifesta in maniera più frequente in pazienti con linfoma non Hodgkin ad alto grado e con leucemia acuta
 - Possono anche essere implicati altri tumori
- I pazienti a rischio più alto hanno una preesistente:
 - Insufficienza renale cronica
 - Oliguria
 - Disidratazione
 - Ipotensione
 - Urine acide
- La gestione della SLT è diretta verso le complicazioni renali e metaboliche attraverso una terapia di supporto
- Distinzione fra SLT "di laboratorio" e SLT "clinica"
 - La SLT di laboratorio richiede due o più delle seguenti anomalie entro 3 giorni prima e 7 giorni dopo l'inizio della terapia:
 - Iperuricemia
 - Iperkaliemia
 - Iperfosfatemia
 - Ipocalcemia
 - La SLT clinica si manifesta quando la SLT di laboratorio è stata stabilita ed è anche accompagnata da:
 - Livello aumentato della creatinina
 - Convulsioni
 - Disritmia cardiaca, ○
 - Morte
- La lesione renale nella SLT è un aspetto importante della malattia

- Si manifesta quando il fosfato di calcio, la xantina e l'acido urico precipitano nei tubuli renali causando ostruzione e infiammazione

2.108.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Il termine 'diagnostico' per SLT
 - Termini per le condizioni metaboliche che sono manifestazioni della SLT
 - Termini per risultati di analisi che rappresentano le manifestazioni metaboliche della SLT
 - Termini per le manifestazioni renali della SLT, in quanto queste sono collegate in modo talmente significativo alle altre manifestazioni metaboliche e sono caratteristiche della sindrome
 - Termini per risultati di analisi che corrispondono alle manifestazioni renali della SLT
- Esclusi:
 - Termini per le eziologie soggiacenti e fattori precipitanti per la SLT
 - Termini per effetti clinici di analisi causa delle manifestazioni metaboliche della SLT come crisi epilettiche e aritmie

2.108.3 Algoritmo

Sindrome da lisi tumorale (SMQ) consiste in:

- **Ricerca specifica** (Categoria A o ambito di applicazione specifico) che include PT che rappresentano la diagnosi clinica della sindrome da lisi tumorale.
- **Ricerca generale** che include ulteriori termini (ambito di applicazione generale) che sono in aggiunta a quelli inclusi nella ricerca specifica. I termini di applicazione generale sono divisi in due categorie:
 - a Categoria B: Reperti di laboratorio
 - b Categoria C: Risultati relativi alla funzione renale compromessa o alla malattia renale

I casi selezionati per ulteriore esame dovrebbero includere qualsiasi caso che riporta almeno uno dei PT elencati nella categoria A (termini di applicazione specifica) o qualsiasi caso che riporti una combinazione di almeno un PT da ognuno dei due gruppi di PT elencati come categoria B e C di termini di ambito di applicazione specifico. A o (B e C).

2.108.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Oltre alle ricerche specifica e generale, *Sindrome da lisi tumorale (SMQ)* è un SMQ algoritmico. L'algoritmo è una combinazione dei termini di ricerca generale fra le varie categorie per meglio delineare l'identificazione dei casi di interesse. L'algoritmo può essere implementato in un procedimento di post-recupero come delineato di seguito:

- Innanzi tutto si recuperano casi rilevanti applicando il quesito SMQ come SMQ specifico/generale (vedere la sezione 1.5.2.1).
- Come procedura di post-recupero, il software applica la combinazione algoritmica per lo screening dei casi recuperati sopra. Per piccoli gruppi di dati di casi recuperati, l'algoritmo può essere applicato con un esame manuale dei casi. L'algoritmo per *Sindrome da lisi tumorale (SMQ)* è A oppure (B e C). I casi filtrati dall'algoritmo possono essere elencati per emissione.

2.108.5 Elenco bibliografico per *Sindrome da lisi tumorale (SMQ)*

- Howard, HC, Jones, DP and Pui, C-H. The tumor lysis syndrome. *New Engl J Med* 2011; 364:19, 1844 – 54
- Krishnan, K, Jaishankar, D and Ikeda, A. Tumor lysis syndrome e. *eMedicine* (October 2012) <http://emedicine.medscape.com/article/282171-overview>

2.109 Tumori dell'utero e delle tube di Falloppio maligni e non specificati (SMQ)

(Introduzione settembre 2008)

2.109.1 Definizione

- Sviluppato per rilevare tutti i tumori maligni e non specificati relativi all'utero e alle tube di Falloppio
- Include tutti i tumori maligni e non specificati correlati all'utero e alle tube di Falloppio e inoltre:
 - Condizioni correlate a malignità
 - Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità
 - Condizioni premaligne

2.109.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per tumori maligni o non specificati con un chiaro riferimento all'utero e alle tube di Falloppio
 - Termini per condizioni correlate a tumori maligni e non specificati dell'utero e delle tube di Falloppio, fra cui:
 - Procedure
 - Esami diagnostici
 - Marker tumorali
 - Segni e sintomi che suggeriscono tali patologie
- Esclusi:
 - Termini per tumori maligni o non specificati senza un chiaro riferimento all'utero e alle tube di Falloppio
 - Termini per marker tumorali e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità con sede non specificata
 - Termini relativi alla placenta
 - Termini per metastasi dell'utero e delle tube di Falloppio, incluso il PT *Metastasi a organo riproduttivo*
 - Termini per interventi all'utero e alle tube di Falloppio in quanto non sono procedure terapeutiche specifiche alla malignità

NOTA - Per le ricerche sulle condizioni correlate a malignità non specifica e procedure diagnostiche e terapeutiche correlate a malignità, si raccomanda di usare il rispettivo SMQ subordinato dell'*SMQ Malignità (SMQ)*.

2.109.3 Struttura gerarchica

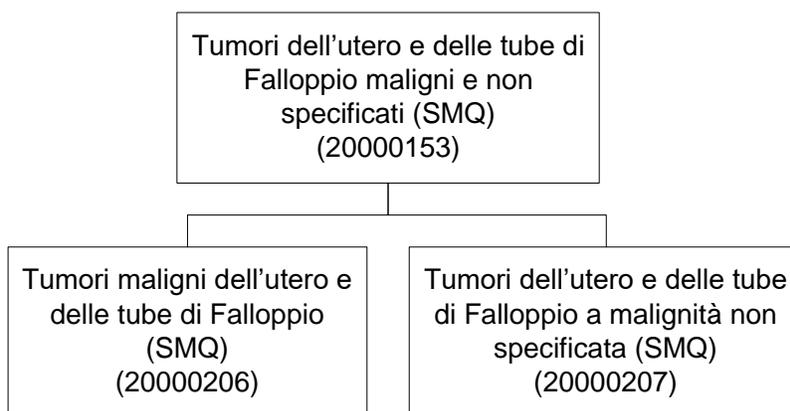


Figura 2-25. Struttura gerarchica di *Tumori dell'utero e delle tube di Falloppio maligni e non specificati (SMQ)*

2.109.4 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Tumori dell'utero e delle tube di Falloppio maligni e non specificati (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.109.5 Elenco bibliografico per *Tumori dell'utero e delle tube di Falloppio maligni e non specificati (SMQ)*

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition, 2005.
- Peckham, M; Pinedo, H., Veronesi, U. Oxford Textbook of Oncology. 1995
- European Group on Tumour Markers (EGTM). <http://www.egtm.eu/>

2.110 Vasculite (SMQ)

(Introduzione marzo 2009)

2.110.1 Definizione

- Vasculite: infiammazione delle pareti dei vasi sanguigni
- Le caratteristiche cliniche e patologiche variano a seconda della sede e del tipo di vasi sanguigni interessati
- Vasculite primaria: la vasculite è il processo primario. Alcuni esempi sono:
 - arterite temporale
 - Poliartrite nodosa
 - Granulomatosi di Wegener
- La vasculite può essere una caratteristica secondaria con:
 - Lupus eritematoso sistemico
 - Artrite reumatoide
- Caratterizzata da infiammazione e danno ai vasi sanguigni
 - Il lume dei vasi è generalmente compromesso
 - Associata ad ischemia dei tessuti riforniti dal vaso coinvolto
- Da questo processo potrebbe risultare un gruppo ampio ed eterogeneo di sindromi
- Potrebbe essere coinvolto qualsiasi tipo, qualsiasi dimensione e sito di vaso sanguigno
- Potrebbe essere confinata ad un singolo organo, come la pelle, oppure potrebbe coinvolgere simultaneamente diversi sistemi di organi

2.110.2 Criteri di inclusione/esclusione

- Inclusi:
 - Termini per vasculiti primarie
 - Termini contenenti “vasculite”, “arterite” o “angioite”
 - Termini per forme di porpora indicative di una condizione vascolare
 - Termini relativi a risultati di test di laboratorio che possono indicare vasculite
- Esclusi:
 - Termini per sintomi di vasculite in quanto dipendenti da particolari vasi sanguigni coinvolti da processo infiammatorio

- Termini per vasculite secondaria associata a un processo infettivo o allergico e malignità
- Termini congeniti
- Termini per condizioni relative esclusivamente a infiammazione delle vene (l'utente potrebbe voler fare riferimento a *Tromboflebite (SMQ)*)
- Tutti i termini per porpora generali e specifici che non sono specificamente indicativi di una condizione vasculitica
- Termini per condizioni per le quali i pazienti sono a rischio di vasculiti come artrite reumatoide e altre malattie autoimmunitarie
- Termini per lupus eritematoso sistemico (l'utente potrebbe voler fare riferimento a *Lupus eritematoso sistemico (SMQ)*)
- Termini per condizioni eosinofile (l'utente potrebbe voler fare riferimento a *Polmonite eosinofila (SMQ)*)
- Termini per test di laboratorio che potrebbero essere aumentati a causa della vasculite, ma sono altamente non specifici

2.110.3 Note sull'implementazione e/o sulle aspettative dei risultati di ricerca

Vasculite (SMQ) comprende termini di ricerca generale e specifica. Le note dettagliate sono documentate nella Sezione 1.5.2.1.

2.110.4 Elenco bibliografico per *Vasculite (SMQ)*

- Savage COS et al. ABC of Arterial and Vascular Disease, Vasculitis. *BMJ* 2000 May; 320 1325-1328
- The Vasculitis Syndromes. In: Harrison's Internal Medicine 16th Edition [book online]. The McGraw-Hill Companies, 2007. <http://www.accessmedicine.com>. Accessed may 8, 2007.

APPENDICE I – ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI USATE IN QUESTO DOCUMENTO

Abbreviazione	Definizione
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences (Consiglio delle organizzazioni internazionali delle scienze mediche)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (<i>Comitato internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici ad uso umano</i>)
JMO	Japanese Maintenance Organization (Organizzazione giapponese di mantenimento)
LLT	Lowest level term (Termini di livello più basso)
MAG	MedDRA Analytical Grouping (Raggruppamento analitico MedDRA)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dizionario medico per le attività di regolamentazione)
MSSO	(MedDRA) Maintenance and Support Services Organization (Organizzazione dei servizi di mantenimento e supporto del MedDRA)
NEC	Non classificato altrove
PT	Preferred term (Termine preferito)
SMQ	Standardised MedDRA Query (Quesito standardizzato MedDRA)
SOC	System organ class (Classificazione per sistemi e organi)
SSC	Special search category (Categoria di ricerca speciale)
SSQ	Standardised Search Queries (Quesiti di ricerca standardizzata)

APPENDICE II – ELENCO COMPLETO DEGLI SMQ E DEGLI SMQ SUBORDINATI

Segue un elenco completo di tutti gli SMQ attivi e dei rispettivi SMQ subordinati. Gli SMQ algoritmici sono identificati con un asterisco*. Sono anche indicate le date originali dell'introduzione in produzione:

Abuso, dipendenza e astinenza da farmaco (SMQ) [Settembre 2008]

- Abuso e dipendenza da farmaci (SMQ)
- Astinenza da farmaco (SMQ)

Acidosi lattica (SMQ) [Novembre 2005]

Agranulocitosi (SMQ) [Novembre 2005; Aggiornato settembre 2019]

Angioedema (SMQ) [Novembre 2005]

Aritmie cardiache (SMQ) [Settembre 2006]

- Aritmie neonatali e congenite (SMQ)
- Esami, segni e sintomi collegati ad aritmia (SMQ)
- Termini di aritmie cardiache (incl bradiaritmie e tachiaritmie) (SMQ)
 - Bradiaritmie (incl difetti di conduzione e disturbi della funzionalità del nodo sinusale) (SMQ)
 - Difetti della conduzione (SMQ)
 - Disturbi della funzionalità del nodo sinusale (SMQ)
 - Termini non specifici di bradiaritmie (SMQ)
 - Tachiaritmie (incl tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari) (SMQ)
 - Tachiaritmie sopraventricolari (SMQ)
 - Tachiaritmie ventricolari (SMQ)
 - Termini non specifici di tachiaritmie (SMQ)
 - Termini non specifici di aritmie cardiache (SMQ)

Artrite (SMQ) [Settembre 2013]

Asma/broncospasmo (SMQ) [Novembre 2005]

Cardiomiopatia (SMQ) [Settembre 2008]

Cardiopatia ischemica (SMQ) [Marzo 2006]

- Altra cardiopatia ischemica (SMQ)
- Infarto miocardico (SMQ)

Citopenie ematopoietiche (SMQ) [Novembre 2005]

- Citopenie ematopoietiche che interessano più di un tipo di cellula ematica (SMQ)
- Eritropenia ematopoietica (SMQ)
- Leucopenia ematopoietica (SMQ)
- Trombocitopenia ematopoietica (SMQ)

Colite ischemica (SMQ) [Marzo 2008]

Colite pseudomembranosa (SMQ) [Marzo 2007]

Condizioni di gravidanza e neonatali (SMQ) [Marzo 2011]

- Complicanze/fattori di rischio di gravidanza, travaglio, parto (escl aborti, parto feto morto) (SMQ)
- Patologie congenite, familiari e genetiche (SMQ)
- Condizioni correlate alla lattazione (incl esposizione neonatale attraverso il latte materno) (SMQ)

APPENDICE II – ELENCO COMPLETO DEGLI SMQ E DEGLI SMQ SUBORDINATI

- Disturbi funzionali della lattazione (SMQ)
 - Esposizioni neonatali tramite latte materno (SMQ)
 - Patologie del feto (SMQ)
 - Patologie neonatali (SMQ)
 - Interruzione della gravidanza e rischio di aborto (SMQ)
 - Condizioni ed esiti della gravidanza normale (SMQ)
- Condizioni infiammatorie e disfunzioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ)** [Settembre 2007]
- Disfunzioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ)
 - Infiammazioni gastrointestinali aspecifiche (SMQ)
 - Sintomi e procedure terapeutiche gastrointestinali aspecifiche (SMQ)
- Convulsioni (SMQ)** [Marzo 2007]
- COVID 19 (SMQ)** [Settembre 2020]
- Crisi convulsive generalizzate in seguito a immunizzazione (SMQ)*** [Settembre 2012]
- Demenza (SMQ)** [Marzo 2007]
- Demielinazione (SMQ)** [Settembre 2008]
- Depressione e suicidio/autolesionismo (SMQ)** [Marzo 2009]
- Depressione (escl suicidio e autolesionismo) (SMQ)
 - Suicidio/autolesionismo (SMQ)
- Depressione respiratoria centrale acuta (SMQ)** [Settembre 2007]
- Diarrea non infettiva (SMQ)** [Settembre 2013]
- Disfunzione sessuale (SMQ)** [Settembre 2021]
- Disfunzione tiroidea (SMQ)** [Marzo 2009]
- Ipertiroidismo (SMQ)
 - Ipotiroidismo (SMQ)
- Disidratazione (SMQ)** [Marzo 2018]
- Dislipidemia (SMQ)** [Novembre 2005]
- Disturbi del gusto e dell'odorato (SMQ)** [Marzo 2006]
- Disturbi della fertilità (SMQ)** [Settembre 2011]
- Disturbi della motilità oculare (SMQ)** [Settembre 2010]
- Edema emodinamico, effusioni e sovraccarico di fluidi (SMQ)** [Marzo 2008]
- Emorragie (SMQ)** [Marzo 2006]
- Termini di emorragia (escl termini di laboratorio) (SMQ)
 - Termini di laboratorio per emorragia (SMQ)
- Encefalite non infettiva (SMQ)** [Settembre 2007]
- Encefalopatia non infettiva/delirio (SMQ)** [Settembre 2007]
- Episodio ipotonico-iporesponsivo (SMQ)*** [Settembre 2011]
- Errori di terapia (SMQ)** [Marzo 2016]
- Eventi di stravasamento (iniezioni, infusioni e impianti) (SMQ)** [Settembre 2007]
- Eventi embolici e trombotici (SMQ)** [Marzo 2007]
- Eventi embolici e trombotici, arteriosi (SMQ)
 - Eventi embolici e trombotici, tipo di vaso non specificato e arteriosi e venosi misti (SMQ)
 - Eventi embolici e trombotici, venosi (SMQ)
- Fibrosi retroperitoneale (SMQ)** [Settembre 2006]
- Glaucoma (SMQ)** [Marzo 2008]
- Gravi reazioni cutanee indesiderate (SMQ)** [Aprile 2005]

- Incidenti e lesioni (SMQ)** [Settembre 2007]
Infezioni oculari (SMQ) [Settembre 2010]
Infezioni opportunistiche [Marzo 2020]
Insufficienza cardiaca (SMQ) [Marzo 2007]
Insufficienza renale acuta (SMQ) [Aprile 2005]
Insufficienza respiratoria (SMQ) [Marzo 2015]
Iperglicemia/nuova insorgenza di diabete mellito (SMQ) [March 2006]
Ipersensibilità (SMQ) [Marzo 2013]
Ipertensione (SMQ) [Settembre 2008]
Ipertensione polmonare (SMQ) [Settembre 2007; Riveduto e corretto marzo 2016]
Ipoglicemia (SMQ) [Marzo 2016]
Ipokaliemia (SMQ) [Marzo 2019]
Iponatremia/SIADH (SMQ) [Settembre 2007]
Linfomi maligni (SMQ) [Marzo 2013]
Lipodistrofia (SMQ) [Settembre 2009]
Lupus eritematoso sistemico (SMQ)* [Marzo 2006]
Malattia polmonare interstiziale (SMQ) [Marzo 2006]
Malattia renale cronica (SMQ) [Marzo 2013]
Malattie immuno-mediate/autoimmuni (SMQ) [Settembre 2020]
Malattie tubulointerstiziali (SMQ) [Settembre 2014]
Malattie vascolari del sistema nervoso centrale (SMQ) [Settembre 2006]
 - Emorragie del sistema nervoso centrale e condizioni cerebrovascolari (SMQ)
 - Condizioni associate a emorragie e incidenti cerebrovascolari del sistema nervoso centrale (SMQ)
 - Condizioni vascolari emorragiche del sistema nervoso centrale (SMQ)
 - Condizioni vascolari ischemiche del sistema nervoso centrale (SMQ)
 - Malattie vascolari del sistema nervoso centrale non specificate come emorragiche o ischemiche (SMQ)
 - Patologie cerebrovascolari non specificate come emorragiche o ischemiche (SMQ)

Malignità (SMQ) [Marzo 2007]
Condizioni correlate alla malignità (SMQ)
Marcatori tumorali (SMQ)
Procedure diagnostiche e terapeutiche correlate alla malignità (SMQ)
Tumori maligni o non specificati (SMQ)
 - Tumori maligni (SMQ) [Marzo 2011]
 - Tumori maligni ematologici (SMQ) [Marzo 2017]
 - Tumori maligni non ematologici (SMQ) [Marzo 2017]
 - Tumori a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2011]
 - Tumori ematologici a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2017]
 - Tumori non ematologici a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2017]

Mancanza di efficacia/effetto (SMQ) [Novembre 2005]
Meningite non infettiva (SMQ) [Settembre 2007]

Miocardite/pericardite non infettiva (SMQ) [Marzo 2022]

Neuropatia periferica (SMQ) [Novembre 2005]

Osteonecrosi (SMQ) [Marzo 2010]

Osteoporosi/osteopenia (SMQ) [Settembre 2009]

Ostilità/aggressione (SMQ) [Settembre 2007]

Pancreatite acuta (SMQ)* [Novembre 2005]

Patologie biliari (SMQ) [Settembre 2007]

- Patologie biliari congenite (SMQ)
- Patologie biliari funzionali, infiammatorie e correlate a calcoli (SMQ)
 - Esami, segni e sintomi relativi al sistema biliare (SMQ)
 - Patologie correlate ai calcoli biliari (SMQ)
 - Patologie delle vie biliari (SMQ)
 - Patologie relative alla colecisti (SMQ)
- Patologie biliari infettive (SMQ)
- Tumori biliari (SMQ)
 - Tumori biliari benigni (incl cisti e polipi) (SMQ)
 - Tumori biliari maligni e non specificati (SMQ)
 - Tumori biliari maligni (SMQ) [Marzo 2011]
 - Tumori biliari a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2011]

Patologie del cristallino (SMQ) [Settembre 2008]

Patologie del nervo ottico (SMQ) [Settembre 2008]

Patologie della congiuntiva (SMQ) [Settembre 2009]

Patologie della cornea (SMQ) [Marzo 2009]

Patologie della retina (SMQ) [Marzo 2009]

Patologie della sclera (SMQ) [Marzo 2010]

Patologie dell'orofaringe (SMQ) [Settembre 2007]

- Condizioni allergiche dell'orofaringe (SMQ)
- Infezioni dell'orofaringe (SMQ)
- Condizioni dell'orofaringe (escl tumori, infezioni e allergie) (SMQ)
- Patologie gengivali (SMQ)
- Tumori dell'orofaringe (SMQ)

Patologie dell'udito e del vestibolo (SMQ) [Marzo 2009]

- Compromissione dell'udito (SMQ)
- Patologie del vestibolo (SMQ)

Patologie emolitiche (SMQ) [Aprile 2005]

Patologie epatiche (SMQ) [Aprile 2005]

- Patologie epatiche correlate a gravidanza (SMQ)
- Patologie epatiche specificamente riportate come correlate ad abuso di alcool (SMQ)
- Infezioni epatiche (SMQ)
- Patologie congenite, familiari, neonatali e genetiche del fegato (SMQ)
- Patologie epatiche correlate a farmaci - ricerca globale (SMQ)
 - Alterazioni emorragiche e della coagulazione correlate al fegato (SMQ)
 - Colestasi e ittero di origine epatica (SMQ)
 - Esami, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ)
 - Patologie epatiche correlate a farmaci - eventi gravi soltanto (SMQ)
 - Epatite non infettiva (SMQ)

APPENDICE II – ELENCO COMPLETO DEGLI SMQ E DEGLI SMQ SUBORDINATI

- Insufficienza epatica, fibrosi, cirrosi e altre condizioni correlate a danni del fegato (SMQ)
- Tumori del fegato benigni (incl cisti e polipi) (SMQ)
- Tumori del fegato maligni e non specificati (SMQ)
 - Tumori epatici maligni (SMQ) [Marzo 2011]
 - Tumori epatici a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2011]

Patologie lacrimali (SMQ) [Settembre 2009]

Patologie periorbitali e della palpebra (SMQ) [Settembre 2009]

Patologie premaligne (SMQ) [Marzo 2007]

- Patologie premaligne, condizioni generali e disturbi specifici ad altre sedi (SMQ)
- Patologie premaligne cutanee (SMQ)
- Patologie premaligne del sangue (SMQ)
- Patologie premaligne gastrointestinali (SMQ)
- Patologie premaligne riproduttive (SMQ)

Patologie renovascolari (SMQ) [Marzo 2010]

Perforazione, ulcerazione, emorragia e ostruzione gastrointestinale (SMQ)

[Settembre 2007]

- Emorragia gastrointestinale (SMQ)
- Ostruzione gastrointestinale (SMQ)
- Perforazione gastrointestinale (SMQ)
- Procedure/reperti non spec. di perforazione, ulcera, emorragia e ostruzione gastrointestinale (SMQ)
- Ulcerazione gastrointestinale (SMQ)

Polmonite eosinofila (SMQ)* [Marzo 2009]

Polmonite infettiva (SMQ) [Settembre 2017]

Proteinuria (SMQ) [Settembre 2014]

Psicosi e disturbi psicotici (SMQ) [Settembre 2007]

Rabdomiolisi/miopatia (SMQ) [Dicembre 2004]

Reazione anafilattica (SMQ)* [Novembre 2005]

Shock (SMQ) [Settembre 2006]

- Torsione di punta, condizioni associate a shock (SMQ)
- Condizioni circolatorie o cardiache associate a shock (escl torsione di punta) (SMQ)
- Condizioni di shock anafilattico/anafilattoide (SMQ)
- Condizioni di shock ipoglicemico e neurogeno (SMQ)
- Condizioni di shock ipovolemico (SMQ)
- Condizioni di shock tossico/settico (SMQ)

Sepsi (SMQ) [Settembre 2019]

Sindrome anticolinergica (SMQ)* [Settembre 2006]

Sindrome da lisi tumorale (SMQ)* [Settembre 2013]

Sindrome di Guillain-Barré (SMQ) [Settembre 2007]

Sindrome extrapiramidale (SMQ) [Marzo 2007]

- Acatisia (SMQ)
- Discinesia (SMQ)
- Distonia (SMQ)
- Eventi Parkinson simili (SMQ)

Sindrome mielodisplastica (SMQ) [Settembre 2013]

Sindrome neurolettica maligna (SMQ)* [Marzo 2006]

Sindrome sistemica eosinofila da reazione farmacologica (SMQ)* [Marzo 2016]

Tendinopatie e lesioni dei legamenti (SMQ) [Marzo 2015]

Torsione di punta/Prolungamento del QT (SMQ) [Dicembre 2004]

Tromboflebite (SMQ) [Settembre 2007]

Tumori della mammella maligni e non specificati (SMQ) [Settembre 2008]

- Tumori maligni della mammella (SMQ) [Marzo 2011]
- Tumori della mammella a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2011]

Tumori cutanei maligni e non specificati (SMQ) [Marzo 2009]

- Tumori cutanei maligni (SMQ) [Marzo 2011]
- Tumori cutanei a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2011]

Tumori della prostata maligni e non specificati (SMQ) [Settembre 2008]

- Tumori maligni della prostata (SMQ) [Marzo 2011]
- Tumori della prostata a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2011]

Tumori dell'ovaio maligni e non specificati (SMQ) [Settembre 2008]

- Tumori maligni dell'ovaio (SMQ) [Marzo 2011]
- Tumori dell'ovaio a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2011]

Tumori dell'utero e delle tube di Falloppio maligni e non specificati (SMQ)

[Settembre 2008]

- Tumori maligni dell'utero e delle tube di Falloppio (SMQ) [Marzo 2011]
- Tumori dell'utero e delle tube di Falloppio a malignità non specificata (SMQ) [Marzo 2011]

Vasculite (SMQ) [Marzo 2009]