

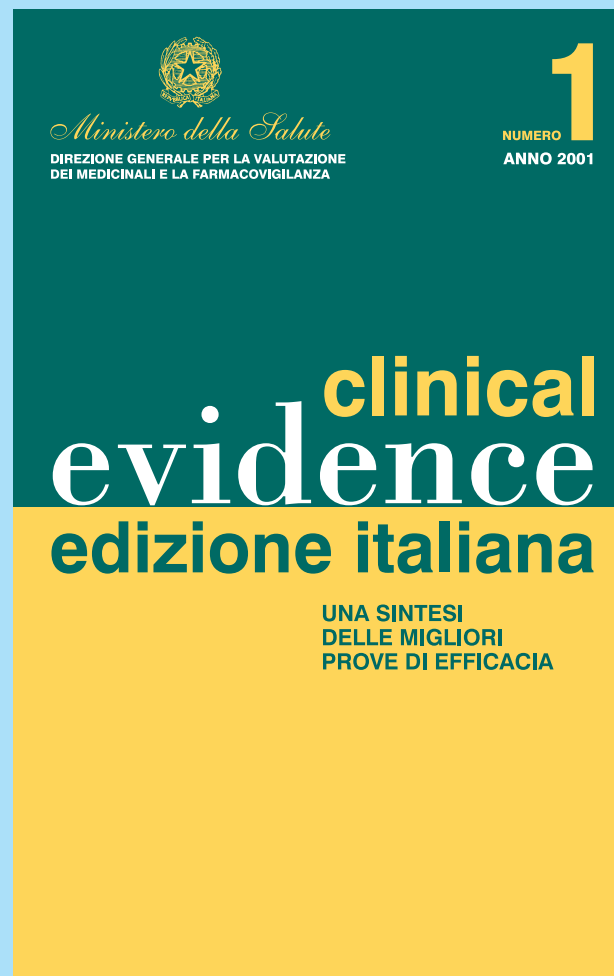
bollettino

d'informazione

sui farmaci

ANNO VIII - N. 4-5 LUGLIO-OTTOBRE 2001

Si comunica l'avvenuta pubblicazione della I edizione italiana di *Clinical Evidence*
Un'iniziativa del Ministero della Salute per l'informazione e l'aggiornamento degli operatori sanitari



ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

EDITORIALE

- 145 *Conflitto di interessi in medicina
Sponsorizzazioni, Autori, Responsabilità*
150 *Riflessioni sul caso cerivastatina*

ATTIVITÀ REGOLATORIE

- 152 *La nuova versione della Dichiarazione di Helsinki*

AGGIORNAMENTI

- 155 *Statine: efficacia, sicurezza e compliance*
157 *Note di farmacocinetica delle statine*
159 *News: Rabdomiolisi da funghi?*
160 *Alcuni quesiti sulle note 1 e 48*
164 *La depressione e gli antidepressivi
4. Impiego degli antidepressivi al di fuori della depressione*
168 *A che punto siamo con la terapia ormonale sostitutiva?*
171 *Celecoxib e rofecoxib*

DALLA LETTERATURA

- 176 *Aggiornamento delle linee-guida per il trattamento di soggetti a rischio per punture accidentali da aghi infetti*
176 *Arresti cardiaci fatali e non fatali correlati ad anestesia provocati da errori*
177 *Quale dovrebbe essere la durata di una terapia anticoagulante orale in pazienti con trombosi venosa profonda idiopatica? Uno studio eseguito da ricercatori italiani*

FARMACOVIGILANZA

- 179 *Segnalazioni di reazioni avverse da statine*
182 *Applicazioni cliniche e profilo di tollerabilità delle statine*
183 *Segnalazioni di eritroblastopenia in pazienti trattati con Eprex®, Epoxitin® e Globuren® (epoetina alfa)*
184 *Topamax® (topiramato) e rischio di insorgenza di gravi manifestazioni oftalmiche*

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

- 185 *ACE-inibitori e progressione delle nefropatie croniche non diabetiche*

ABC DEGLI STUDI CLINICI

- 188 *Positivamente negativo
Quando gli studi clinici danno luogo a risultati negativi*

FARMACOUTILIZZAZIONE

- 191 *Il consumo di farmaci di classe C nel 2000*
194 *Il consumo di statine a livello internazionale e nel contesto italiano*

CORRISPONDENZA CON I LETTORI

- 202 *Lettere*



MINISTERO DELLA SALUTE
DIREZIONE GENERALE DELLA VALUTAZIONE
DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE SUI FARMACI Bimestrale del Ministero della Salute

<http://www.sanita.it/farmaci/bollettino/bollettino.htm>

Direttore responsabile: Dott. Nello Martini

Direttore scientifico: Dott. Luigi Bozzini

Comitato scientifico: Prof. Francantonio Bertè
Dott. Marco Bobbio
Dott. Fausto Bodini
Dott.ssa Franca De Lazzari
Prof. Albano Del Favero
Prof. Nicola Montanaro
Prof. Luigi Pagliaro
Prof. Paolo Preziosi
Prof. Alessandro Rosselli
Prof. Alessandro Tagliamonte
Dott. Gianni Tognoni
Dott.ssa Francesca Tosolini
Dott. Massimo Valsecchi

Redattore capo: Dott.ssa Emanuela De Jacobis

Redazione: Dott. Renato Bertini Malgarini
Dott.ssa Gabriella R. A. Adamo
Dott.ssa Alessandra Corsetti
Dott.ssa Elisabetta Neri
Dott.ssa Linda Pierattini

GLOSSARIO

EER (Experimental Event Rate)

Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione.

CER (Control Event Rate)

Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo di controllo.

IC 95% (Intervallo di confidenza 95%)

Il concetto di base è che gli studi (RCTs, meta-analisi) informano su un risultato valido per il campione di pazienti preso in esame, e non per l'intera popolazione; l'intervallo di confidenza al 95% può essere definito (con qualche imprecisione) come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale, valido per l'intera popolazione di pazienti.

Indicatori di riduzione del rischio di eventi sfavorevoli

ARR (Absolute Risk Reduction)

Riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto a quelli di controllo. Corrisponde alla formula:

$$[CER - EER]$$

NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Corrisponde alla formula:

$$[1/ARR]$$

arrotondando per eccesso al numero intero.

RRR (Relative Risk Reduction)

Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:

$$[CER - EER]/CER$$

OR (Odds Ratio)

Rapporto fra la probabilità di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. E' un altro indice di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula:

$$[EER / 1 - EER] / [CER / 1 - CER]$$

OR è approssimativamente uguale a RRR se il rischio di base nei controlli è basso (<10%); se il rischio di base è alto, OR tende a valori costantemente più lontani dall'unità rispetto a RRR.

Per varie ragioni, compresa la scarsa comprensione dei clinici, l'uso di OR dovrebbe essere abbandonato, e difatti OR non è più riportata nel glossario di *Best Evidence (BMJ)* e di *ACP Journal Club (Ann Intern Med)*.

Indicatori di aumento della probabilità di eventi favorevoli

ABI (Absolute Benefit Increase)

Aumento assoluto del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento sperimentale rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:

$$[EER - CER]$$

NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico in un paziente. Corrisponde alla formula:

$$[100 / ABI]$$

RBI (Relative Benefit Increase)

Aumento relativo del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. RBI corrisponde alla formula:

$$[EER - CER] / CER$$

Indicatori di aumento del rischio di eventi sfavorevoli

ARI (Absolute Risk Increase)

Aumento assoluto del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale rispetto ai controlli. ARI corrisponde alla formula:

$$[EER - CER]$$

NNH (Number Needed to Harm)

Numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perchè si manifesti una reazione avversa. Corrisponde alla formula:

$$[100 / ARI]$$

RRI (Relative Risk Increase)

Aumento relativo del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:

$$[EER - CER] / CER$$

Conflitto di interessi in medicina

“*Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows* (mondo accademico ed industria: amanti sempre più a disagio)” è il titolo di un *Commentary* apparso su *Lancet* del 6 maggio 2000 (1), che iniziava in questo modo singolare: “*gli eventi di questo inizio d’anno indicano che le crescenti pressioni sull’università di andare a letto con l’industria non sempre si traducono in una notte di qualità per i due partner. È questa percezione semplicemente un riflesso di una iniziale, transitoria, inesperienza coniugale oppure essa ha conseguenze a lungo termine più serie per le scienze biomediche?*”

Il *Commentary* faceva riferimento a due episodi accaduti poco tempo prima, sintomatici di un fenomeno particolarmente inquietante, in grado di inquinare il mondo della ricerca. Nel febbraio 2000, da parte del *New England Journal of Medicine* era stata fatta pubblica ammissione di aver pubblicato una ventina di articoli di farmacoterapia, circa il 50% di quelli pubblicati su questo tema dal 1997, in cui gli autori si trovavano per qualche motivo in una posizione di conflitto di interessi (2). Riprendendo questa pubblica auto-denuncia, l’editore di un’altra eminente rivista di medicina sosteneva che ormai era impossibile trovare editorialisti ben documentati ed esperti in determinate aree della medicina che non avessero ricevuto compensi dall’industria farmaceutica (3).

Quasi contemporaneamente alla pubblicazione dell’articolo di ammenda del *New England Journal of Medicine*, la *Harvard Medical School* raccomandava ai ricercatori di ammorbidire le proprie linee di comportamento sul conflitto di interessi, in modo da rendere più flessibile il loro rapporto con le aziende farmaceutiche, aumentando così le opportunità di trarne profitto economico (4).

Sul conflitto di interessi in medicina si è aperto, specialmente in questi ultimi tempi, un ampio dibattito. A questo tema è stata dedicata, nell’ottobre 2000, la Quinta Riunione Annuale del Centro Cochrane Italiano; in tale occasione, Rennie Drummond, editor del *Journal of American Medical Association*, ha presentato una serie impressionante di casi di “distorsione” della pubblicazione dei risultati della ricerca. L’esistenza (per il ricercatore) di interessi economici diretti nell’industria farmaceutica, la remunerazione

diretta (al ricercatore) per il reclutamento dei pazienti negli studi clinici, i discutibili criteri con cui vengono inseriti o eliminati i nomi di autori di editoriali e revisioni, i simposi sponsorizzati e gli atti che ne derivano, la trasparenza nel modo di riportare i risultati e la successiva condivisione dei dati, la frequente mancanza di trasparenza nella valutazione economica dei farmaci e delle tecnologie, la pubblicazione selettiva dei risultati degli studi positivi e l’influenza ed intimidazione verso autori di studi i cui risultati non sono graditi agli sponsor: queste sono tutte facce possibili di conflitto di interesse nel processo di pubblicazione dei risultati. Si tratta di fenomeni, ha concluso Drummond, ampiamente documentati e denunciati sia nelle stesse riviste scientifiche – “L’Accademia è in vendita?”, titolava un editoriale del *New England Journal of Medicine* (5) dedicato al proliferare dei conflitti di interesse nel mondo accademico americano – sia, sempre più di frequente, sulla stampa laica.

Il conflitto di interessi in medicina, oltre alla pubblicazione di centinaia e centinaia di articoli ed editoriali, ha determinato scelte drastiche da parte delle riviste più prestigiose in campo medico. Il 23 agosto 2001, *Nature* ha pubblicato un documento intitolato “*Declaration of financial interests*”, secondo il quale i ricercatori che intendono sottoporre i risultati delle loro ricerche (non esclusivamente in campo medico) dovranno dichiarare di avere o non avere interessi finanziari in qualche azienda che potrebbe trarre profitto dagli studi. Quanto *Nature* richiede non è un vincolo assoluto, in quanto i ricercatori che non accettano questa clausola potranno egualmente vedere pubblicati i risultati delle loro ricerche, ma con una annotazione: i lettori ne saranno informati.

Ma è forse la forte presa di posizione di tredici editori di riviste mediche, contemporaneamente apparsa nel mese di settembre dell’anno in corso, la spia più manifesta di una crisi di credibilità che ha investito la comunità scientifica internazionale ed ha evidenziato la gravità del problema. Gli editori hanno infatti annunciato che per il futuro pubblicheranno articoli di studi clinici sponsorizzati da aziende farmaceutiche a condizione che gli autori attestino che “*hanno avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e [...] si assumono l’intera responsabilità dell’integrità dei risultati e*

della accuratezza dell'analisi dei dati". Oltre a ciò, gli editori rivendicano il diritto di verificare il protocollo di studio, come pure i contratti di sponsorizzazione della ricerca prima di accettare l'articolo da pubblicare.

Per l'importanza di questo documento, pubblicato nelle maggiori riviste mediche, il Comitato di Redazione del BIF ritiene opportuno presentarlo ai lettori nella sua interezza.

Sponsorizzazioni, Autori, Responsabilità

(Titolo originale: *Sponsorship, Authorship, and Accountability*. Davidoff F et al. *N Engl J Med* 2001;**345**:825-7)

In qualità di direttori di giornali medici riconosciamo che la pubblicazione dei risultati di ricerche cliniche in riviste autorevoli, sottoposte a revisione da parte di esperti, costituisce la piattaforma principale per la maggior parte delle decisioni dei trattamenti in medicina. Il dibattito pubblico sulle prove di efficacia e sicurezza date alla stampa si fonda sulla pregiudiziale che i dati delle sperimentazioni cliniche siano stati raccolti e pubblicati in modo oggettivo e disinteressato. Per una pratica scientifica della medicina questo discorso è vitale, perché condiziona le decisioni degli interventi clinici e guida la politica sanitaria pubblica e privata. Noi temiamo che l'attuale contesto intellettuale in cui determinate ricerche cliniche sono concepite, i ricercatori arruolati, i dati analizzati e pubblicati (o non pubblicati), possano minacciare questa preziosa obiettività.

Gli studi clinici sono strumenti potenti e, proprio per questo, devono essere utilizzati con particolare cura. Essi consentono ai ricercatori di testare ipotesi biologiche su pazienti vivi ed hanno la potenzialità di modificare gli standard di cura. Il riflesso economico conseguente a tali cambiamenti può essere sostanziale. Studi ben condotti, divulgati tramite riviste di alto profilo, possono essere utilizzati per lanciare sul mercato farmaci e dispositivi medici, con conseguenti guadagni finanziari notevoli per i produttori.

Gli strumenti potenti devono però essere usati con molta cautela. I pazienti che partecipano a sperimentazioni cliniche lo fanno soprattutto per ragioni altruistiche, cioè per far progredire gli standard di cura. Alla luce di questa verità, utilizzare le sperimentazioni cliniche essenzialmente per finalità di mercato significa, secondo il nostro punto di vista, farsi beffa della ricerca clinica ed utilizzare malamente uno strumento potente.

Fino a poco tempo fa, i ricercatori clinici delle università, nella loro indipendenza, avevano un ruolo chiave nella progettazione degli studi clinici, nell'arruolamento dei pazienti e nella interpretazione dei dati. La sede intellettuale ed operativa di questi ricercatori, il centro medico accademico, è stato il fulcro di questa attività, e molte istituzioni hanno sviluppato complesse

Bibliografia

1. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;**355**:1574.
2. Angell M et al. Disclosure of authors' conflicts of interest: a follow-up. *N Engl J Med* 2000;**342**:586-7.
3. Holden C. Conflict of interest. NEJM admits breaking its own tough rules. *Science* 2000;**287**:1573.
4. Nadis S. Med school to relax rules on business links? *Nature* 2000;**403**:818.
5. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000;**342**:1516-8.

infrastrutture dedicate alla progettazione e alla conduzione degli studi clinici (1,2). Il lavoro del mondo accademico è stato essenziale nel processo che ha condotto all'introduzione di molti nuovi trattamenti nella pratica della medicina ed ha contribuito alla qualità, al rigore intellettuale e all'effetto di questi studi clinici. Tuttavia, con l'accrescersi delle pressioni economiche, ciò potrebbe essere un ricordo del passato.

Molti studi clinici sono condotti per facilitare l'approvazione, da parte di un'autorità regolatoria, di un farmaco o di un presidio medico-chirurgico piuttosto che per testare una particolare nuova ipotesi scientifica. E siccome gli studi diventano più complessi e il margine delle patologie orfane più difficile da raggiungere, aumentano anche le dimensioni delle sperimentazioni e, di conseguenza, i costi per sviluppare nuovi farmaci. Si calcola che il costo medio necessario per introdurre un nuovo farmaco sul mercato negli Stati Uniti sia di circa 500 milioni di dollari (3). L'industria farmaceutica ha avvertito la necessità di porre sotto controllo i costi e ha scoperto che gruppi privati di ricerca non accademici, le cosiddette organizzazioni di ricerca a contratto o CRO*, possono eseguire lo stesso lavoro a costi più contenuti e con meno controversie rispetto ai ricercatori universitari. Negli ultimi anni, le CRO hanno fatto la parte del leone nell'accaparrarsi i fondi destinati alle sperimentazioni cliniche. Tanto per esemplificare, nel 2000, esse hanno intascato, negli USA, il 60% dei fondi per la ricerca delle industrie farmaceutiche, contro il 40% versato ai ricercatori universitari (1).

Ora, siccome le CRO e i centri medici delle università sono tra loro in forte competizione per aggiudicarsi la conduzione degli studi clinici, gli sponsor societari hanno acquisito maggior potere per dettare i termini di partecipazione, termini che non sempre rappresentano gli interessi più vantaggiosi per i ricercatori universitari, per i partecipanti allo studio o, più in generale, per il progresso della scienza (4).

Ai ricercatori può essere concessa poca o nessuna voce in capitolo nel disegno dello studio, nessun accesso ai dati grezzi e solo una limitata partecipazione all'a-

* Una società di ricerca su contratto (contract research organization o CRO) è un'organizzazione privata specializzata di outsourcing, a cui sono trasferite funzioni di ricerca in precedenza svolte dalle imprese in collaborazione diretta con l'università o con altri istituti od organi di ricerca.

nalisi dei dati. Questi termini sono draconiani per scienziati che hanno rispetto di se stessi, ma molti di essi sono stati costretti ad accettarli sapendo che, diversamente, lo sponsor avrebbe trovato qualcun altro più compiacente. Oltre a ciò, va purtroppo segnalato che anche quando un ricercatore ha avuto un ruolo importante nel definire il disegno dello studio e nell'analisi dei dati, i risultati conclusivi della sperimentazione possono essere nascosti, anziché pubblicati, se sfavorevoli al prodotto dello sponsor. Tali situazioni non sono teoriche. Sono disponibili in merito alcuni esempi recenti di dominio pubblico e, sospettiamo, che vi siano anche molti altri casi rimasti ignoti (5,6).

In qualità di editori, noi ci opponiamo fermamente ad accordi contrattuali che negano ai ricercatori il diritto di esaminare i dati in modo indipendente o di presentare articoli da pubblicare senza prima avere ottenuto il consenso dello sponsor. Tali accordi non solo minano l'impostazione dell'indagine intellettuale che ha enormemente favorito la ricerca clinica di qualità molto elevata, ma rendono anche le riviste mediche complici di possibili falsificazioni, in quanto gli articoli pubblicati possono non evidenziare il grado di responsabilità degli autori nel controllo della conduzione dello studio sul quale hanno posto i loro nomi. Proprio per questo timore, abbiamo recentemente rivisto e rafforzato la sezione sull'etica della pubblicazione nel testo dal titolo *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*, un documento redatto dall'*International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* e ampiamente impiegato dalle singole riviste come base per le proprie politiche editoriali. La sezione revisionata è di seguito pubblicata. (Il documento completo *Uniform Requirements* è attualmente oggetto di revisione; la versione aggiornata dovrebbe essere disponibile a breve).

Fa parte di questi requisiti, la nostra richiesta, che formuleremo come norma per gli autori, di dichiarare in dettaglio il ruolo che essi e lo sponsor hanno avuto nello studio. Molti di noi chiederanno agli autori di firmare una dichiarazione scritta in cui, in modo esplicito, affermino di aver condotto lo studio sotto la loro piena responsabilità, di aver avuto accesso ai dati e di aver deciso autonomamente cosa pubblicare.

Noi riteniamo che uno sponsor dovrebbe avere il diritto di revisionare un articolo per un determinato periodo prima della pubblicazione (ad esempio, 30 o 60 giorni), in modo da avere l'eventuale tempo necessario per depositare un nuovo brevetto. Quando lo sponsor si serve di qualcuno degli autori, il loro contributo e il loro punto di vista dovrebbero essere espressi alla fine dell'articolo, così come quelli di tutti gli altri autori; lo sponsor non deve invece imporre nessun ostacolo, diretto o indiretto, alla pubblicazione dei risultati completi dello studio, compresi quelli ritenuti negativi per il prodotto. Sebbene sia prassi comune pensare alle aziende farmaceutiche in riferimento a questi comportamenti, va sottolineato che anche le ricerche sponsorizzate da agenzie governative o di altro genere possono essere vittime di questo tipo di censura, soprattutto se i risultati di tali studi sembrano contraddire la politica corrente.

Essere autori significa avere responsabilità ed indipendenza. Un articolo inviato per la pubblicazione è proprie-

tà intellettuale dei suoi autori, non di chi ha finanziato lo studio. Noi non prenderemo in esame né pubblicheremo articoli derivanti da studi condotti in condizioni tali da consentire allo sponsor di essere l'unico ad avere il controllo dei dati o di proibire la pubblicazione. Noi incoraggiamo gli autori ad utilizzare i requisiti aggiornati dell'ICMJE sull'etica della pubblicazione al fine di guidare le trattative per la stipula dei contratti di ricerca. Questi contratti dovrebbero permettere ai ricercatori di avere un ruolo sostanziale nella progettazione degli studi, di accedere ai dati grezzi, di avere la responsabilità dell'analisi e dell'interpretazione dei dati, nonché il diritto di pubblicare: sono questi tutti segni distintivi dell'indipendenza degli studiosi e, in ultima analisi, della libertà del mondo accademico. Rinforzando l'adesione a questi requisiti aggiornati, in qualità di editori possiamo assicurare ai nostri lettori che gli autori di un articolo hanno avuto un ruolo primario e realmente indipendente nello studio che porta i loro nomi. Gli autori potranno quindi rispondere dei risultati pubblicati, e noi con loro.

Frank Davidoff

Editor Emeritus, *Annals of Internal Medicine*

Catherine D. DeAngelis

Editor, *Journal of the American Medical Association*

Jeffrey M. Drazen

Editor-in-Chief, *New England Journal of Medicine*

John Hoey

Editor, *Canadian Medical Association Journal*

Liselotte Højgaard

Editor-in-Chief, *Ugeskrift for Læger (Journal of the Danish Medical Association)*

Richard Horton

Editor, *The Lancet*

Sheldon Kotzin

Executive Editor, MEDLINE/Index Medicus

Magne Nylenna

Editor-in-Chief, *Tidsskrift for Den norske lægeforening (Journal of the Norwegian Medical Association)*

Nicholls M. Gary

The New Zealand Medical Journal

A. John P. M. Overbeke

Executive Editor, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine)*

Harold C. Sox

Editor, *Annals of Internal Medicine*

Martin B. Van Der Weyden

Editor, *The Medical Journal of Australia*;

Michael S. Wilkes

Editor, *Western Journal of Medicine*.

Bibliografia

1. Henderson L. More AMCs finding growth from reform. *Center Watch* 2000;1:10-3.
2. Kowalczyk L. Harvard, other medical schools aim to give drug firms faster pace for trials. *Boston Globe*, July 28, 2000:C4.
3. Mathieu MP. Parexel's pharmaceuticals R&D statistical sourcebook, 1998. Waltham, Mass.:Parexel International Corporation, 1999.
4. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997;277:1238-43.
5. Kahn JO et al. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549x10⁶/L CD4 cell counts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2193-202.
6. Blumenthal D et al. Withholding research results in academic life science evidence from a national survey of faculty. *JAMA* 1997;277:1224-8.

Di seguito è riportata la sezione sull'etica della pubblicazione tratto da "Uniform Requirement for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE)".

Conflitto d'interesse

La fiducia dell'opinione pubblica nel processo di revisione da parte di esperti e la credibilità degli articoli pubblicati dipendono, in parte, dal modo in cui è gestito il conflitto d'interesse durante le fasi di scrittura, revisione e formulazione della decisione editoriale. Si configura un conflitto d'interesse quando un autore (o l'istituzione a cui appartiene), un revisore dell'articolo o l'editore hanno rapporti finanziari o personali con altre persone o organizzazioni tali da influenzare in modo non confacente le loro azioni. Il potenziale di tali rapporti di dare origine a condizionamenti varia da valori trascurabili a valori di grande entità; pertanto, l'esistenza di tali rapporti non necessariamente rappresenta un vero conflitto d'interesse. (Rapporti in grado di non influenzare una decisione sono talora noti come doppi incarichi, interessi concorrenti o lealtà in contrasto). Un potenziale conflitto d'interesse può esistere sia che l'individuo abbia o non abbia la consapevolezza che tale rapporto condizioni il suo giudizio scientifico. I rapporti di tipo finanziario (quali l'assunzione, le consulenze, il possesso di azioni, gli onorari, le perizie retribuite in qualità di esperti, le licenze) costituiscono i conflitti d'interesse più facilmente identificabili e che con maggiore probabilità minano la credibilità delle riviste, degli autori e della scienza stessa. Possono esistere tuttavia conflitti anche per altri motivi, ad esempio in caso di rapporti familiari o personali, di competizione accademica, di passione intellettuale.

Tutti coloro che prendono parte al processo di valutazione e selezione degli articoli e alla loro pubblicazione devono dichiarare qualsiasi rap-

porto che potrebbe essere considerato come causa di conflitto d'interesse. Dichiarare questi rapporti è particolarmente importante nel caso di editoriali e di articoli sottoposti a revisione, in quanto è più difficile scoprire condizionamenti in questo tipo di pubblicazioni che nella presentazione di studi originali. Gli editori possono utilizzare le informazioni dichiarate su conflitto di interesse e situazioni di interessi finanziari quali presupposti per le decisioni editoriali. Gli editori dovrebbero pubblicare tali informazioni se le ritenessero utili alla valutazione dell'articolo da parte del lettore.

Potenziali conflitti d'interesse legati alla responsabilità dei singoli autori

Quando gli autori propongono un manoscritto, sia che si tratti di un articolo o di una lettera, si assumono la responsabilità di dichiarare ogni tipo di rapporto finanziario e personale che intercorre tra loro stessi ed altri, rapporti che potrebbero in qualche maniera aver condizionato il loro lavoro. Al fine di evitare ambiguità, gli autori devono affermare esplicitamente se esistono, oppure no, potenziali conflitti d'interesse. Gli autori dovrebbero far ciò notificando la loro posizione in una postilla dell'articolo, fornendo, qualora lo ritenessero necessario, informazioni aggiuntive nella lettera di accompagnamento.

I ricercatori dovrebbero dichiarare gli eventuali conflitti a coloro che partecipano allo studio e nell'articolo dovrebbe apparire se è stata data attuazione a tale adempimento.

Bisogna inoltre che gli editori decidano quando pubblicare le informazioni fornite dagli autori su

potenziali conflitti d'interesse. In caso di dubbio, è preferibile pubblicare tali informazioni.

Potenziali conflitti d'interesse connessi alle sovvenzioni ricevute dal progetto

Sempre più di frequente gli studi biomedici ricevono sovvenzioni da parte di aziende commerciali o di fondazioni private o statali. Le condizioni previste da queste sovvenzioni sono potenzialmente in grado di influenzare la ricerca e, per certi versi, di screditarla.

I ricercatori hanno l'obbligo morale di presentare per la pubblicazione risultati attendibili di una ricerca. In qualità di persone direttamente responsabili del loro lavoro, pertanto, non dovrebbero stipulare accordi che interferiscano col loro accesso ai dati o con la loro capacità di analizzare i dati in modo indipendente, di preparare i manoscritti e pubblicarli. Gli autori dovrebbero illustrare il ruolo di chi ha commissionato lo studio, se lo ha avuto, nella formulazione del disegno sperimentale, nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati, nella redazione della relazione finale e nella decisione di richiederne la pubblicazione. Se lo sponsor non ha avuto tale coinvolgimento, gli autori dovrebbero dichiararlo. L'introduzione di potenziali *bias* derivanti dalla partecipazione diretta degli sponsor alla ricerca è analoga ai *bias* metodologici di altro genere; di conseguenza, alcune riviste scelgono di includere, nella sezione dell'articolo dedicata ai metodi, le informazioni concernenti il coinvolgimento dello sponsor.

Qualora uno studio sia finanziato da un organismo con interessi finanziari o brevettuali sui risultati, l'edi-

tore può chiedere agli autori di firmare una dichiarazione di questo tipo: "Ho avuto il pieno accesso ai dati di questo studio e mi assumo la completa responsabilità in merito alla loro integrità e all'accuratezza della loro analisi". Gli editori dovrebbero essere incoraggiati a visionare copie del protocollo e/o i contratti relativi agli studi prima di accettarli per la pubblicazione. Gli editori possono decidere di non prendere in considerazione un articolo se lo sponsor ha dichiarato il suo controllo sul diritto degli autori a pubblicare.

Conflitti di interesse legati alla responsabilità degli editori, delle redazioni e dei revisori

Gli editori devono evitare di scegliere esperti esterni di revisione in chiara posizione di potenziale conflitto di interessi, come ad esempio, coloro che lavorano nello stesso dipartimento o istituzione di uno degli autori. Gli autori spesso forniscono agli editori i nomi di coloro che ritengono non dovrebbero rice-

vere l'incarico di valutare un articolo a causa di potenziali conflitti d'interesse, in genere di natura professionale. Quando possibile, agli autori dovrebbe essere chiesto di spiegarne o giustificarne i motivi; questa informazione è importante per gli editori nel decidere se aderire o meno a tali richieste.

I revisori dovrebbero dichiarare agli editori eventuali conflitti di interesse che potrebbero condizionare le loro opinioni su un articolo e dovrebbero rifiutarsi di valutare determinati articoli qualora lo ritengano opportuno. Come nel caso degli autori, il silenzio da parte dei revisori su potenziali conflitti può significare o che tali conflitti esistono, ed essi hanno mancato di dichiararli, o che non esistono. Pertanto bisogna richiedere ai revisori degli articoli di dichiarare esplicitamente se esistono o meno conflitti d'interesse. Essi inoltre non devono utilizzare la conoscenza del lavoro, prima della sua pubblicazione, per favorire il loro personale interesse.

Gli editori, a cui spetta la decisione finale sugli articoli, non devono avere alcuna partecipazione per-

sonale, professionale o finanziaria in questioni su cui devono dare un giudizio. Altri componenti dello staff editoriale, se sono coinvolti in decisioni editoriali, devono fornire agli editori una descrizione aggiornata dei propri interessi finanziari (poiché potrebbero riguardare decisioni editoriali) e dovrebbero astenersi dal partecipare a decisioni in cui sussista un conflitto di interesse. Il personale di redazione non deve utilizzare le informazioni acquisite dagli articoli nell'esercizio del proprio lavoro per vantaggi privati.

Gli editori dovrebbero evitare di sottoporre alla propria rivista relazioni di ricerche originali a cui essi hanno contribuito come autori. Se lo fanno, dovrebbero astenersi dalle attività editoriali delegando le decisioni sui loro articoli ad altri membri dello staff editoriale.

Gli editori dovrebbero pubblicare con regolarità dichiarazioni su potenziali conflitti d'interesse connessi alle responsabilità rivestite all'interno dello staff del giornale. ▲

Riflessioni sul caso cerivastatina

L'affare cerivastatina ha finito in fretta di essere protagonista dei racconti estivi dei giornali italiani per far posto ad avvenimenti autunnali ben più gravi e drammatici. Non per questo conviene lasciare che la vicenda finisca nel dimenticatoio, come tante altre vicende della sanità italiana. Il problema cerivastatina è uno dei tanti di una serie passata sotto silenzio o poco pubblicizzata, che ha visto in questi ultimi anni la restrizione d'impiego o, peggio, la sospensione dal commercio a livello internazionale di numerosi farmaci, alcuni in commercio da lungo tempo e ampiamente utilizzati, altri immessi sul mercato solo da pochi mesi. Basta ricordare, tra i primi: fenfluramina e desfenfluramina, terfenadina, cisapride, amineptina; tra i secondi: mibefradil, troglitazone, tolcapone, grepafloxacin, bromofenac ed altri.

Occorre allora che la cerivastatina non sia un'ennesima occasione di "confusione da ripetitività", ma diventi un momento di riflessione dei tanti problemi che ha sollevato, che riguardano l'adeguatezza dei processi di registrazione dei farmaci, il controllo del beneficio/danno prima della commercializzazione, la farmacovigilanza post-marketing, l'informazione ai medici degli effetti tossici dei medicinali, il sistema di trasmissione delle segnalazioni avverse, la compatibilità tra gli interessi delle aziende farmaceutiche e i bisogni reali dei malati, il conflitto di interessi.

Gli eventi che hanno riguardato la cerivastatina e gli altri farmaci ritirati dal commercio sono sintomatici della scarsa qualità, o del declino, delle procedure di registrazione e della mancanza di un sistema efficiente e coordinato per controllarne la sicurezza dopo l'autorizzazione al commercio. Questi deficit strutturali nell'approvazione e nella sicurezza dei farmaci non possono essere superati da programmi complicati e complessi di sorveglianza o da improvvisazioni regolatorie di tipo nazionale. Sono necessari cambiamenti di tipo culturale che chiamano in causa l'insegnamento universitario ed ancor più l'aggiornamento professionale, oltre che progetti operativi programmati e coordinati a livello interregionale, integrati nel contesto europeo, visto che ormai la maggioranza delle decisioni rilevanti riguardanti i farmaci avviene in quella sede.

Le procedure di approvazione dei farmaci in tutto il mondo sono state troppo velocizzate, e ciò in seguito alla crescita delle pressioni dell'industria che hanno imposto autorizzazioni in tempi brevi. In questi ultimi anni, negli Stati Uniti, la durata media dei processi regolativi da parte della FDA è passata da tre anni a un anno (1). Attualmente, quando sono valutati i dossier dei farmaci per la concessione dell'autorizzazione, non è possibile approfondire più di tanto l'aspetto che riguarda la loro sicurezza, in quanto l'interesse si limita soprattutto alla loro efficacia. Ne deriva che un processo troppo accelerato trasferisce alla fase post-marketing

i potenziali rischi di nuovi prodotti insufficientemente valutati sul piano della sicurezza, quando sarebbe necessario dedicare molto più tempo ad indagini a tutto campo per conoscere il loro profilo di beneficio/rischio nel modo più approfondito possibile. L'attività promozionale riesce poi a spostare sulle novità (che non sono sinonimi di innovazioni, essendo spesso i nuovi prodotti *me-too*) l'interesse prescrittivo, anche quando non ne esiste la necessità.

Oltre all'accelerazione dei processi regolativi, va segnalato un utilizzo troppo permissivo di end point surrogati. La terapia medica ha lo scopo di prevenire o di guarire le malattie, o di prolungare la sopravvivenza in caso di malattie non guaribili, o – soprattutto in queste malattie – di migliorare la qualità di vita. Sono questi gli obiettivi reali dei trattamenti, e gli studi clinici devono confrontarsi soprattutto con essi perché l'autorizzazione di un farmaco abbia fondamenti solidi e siano evitati possibili errori. Gli end point surrogati non sono sufficienti per valutare l'efficacia di un farmaco, in quanto possono risentire del trattamento sperimentale in modo diverso e talora opposto rispetto agli end point reali. Gli esempi in merito sono parecchi nella storia della medicina (2). È vero che in molte malattie, soprattutto se di durata protratta nel tempo, è piuttosto difficile osservare se un trattamento è in grado di prevenire un evento sfavorevole, mentre gli strumenti di valutazione della qualità di vita sono ancora poco accurati e poco precisi. Tuttavia, agli end point surrogati si dovrebbe ricorrere solamente quando non esistono alternative e a condizione che siano indicatori affidabili di obiettivi clinici importanti. Ad esempio, in oncologia, i criteri surrogati come "le dimensioni del tumore" sono privi di significato per la valutazione dell'efficacia di un farmaco citostatico, il quale non è tale se non prolunga la sopravvivenza o non migliora la qualità di vita.

I farmaci utilizzati in trattamenti prolungati richiedono studi di lunga durata, in quanto solo così è possibile evidenziare potenziali eventi avversi ritardati. La loro sicurezza dovrebbe pertanto essere valutata prima dell'autorizzazione e, successivamente, con attenti monitoraggi post-marketing. Se poi dagli studi pre-regolativi dovessero emergere segnalazioni di incrementi di potenziali fattori di rischio in condizioni per le quali i farmaci sono proposti - ad esempio, aumento della pressione arteriosa con prodotti anti-obesità o del peso con antidiabetici - tali farmaci non dovrebbero essere autorizzati se prima non si dispone di dati clinici sui loro rischi a lungo termine.

Uno dei problemi più evidenti emersi in occasione del caso cerivastatina è il ruolo della trasparenza e tempestività di comunicazione delle Agenzie regolatorie

soprattutto internazionali. Le decisioni delle autorità regolatorie devono essere sempre verificabili, di conseguenza, gli studi clinici e i dati di sicurezza utilizzati nel o per il processo registrativo di un farmaco e resi via via disponibili, devono essere totalmente a disposizione della comunità scientifica. Soltanto in questo modo è possibile riconoscere se quanto si pubblica in merito ad un nuovo prodotto, soprattutto a fini promozionali, è parziale o manipolato o in contrasto con i dati inviati all'autorità sanitaria responsabile della registrazione di un medicinale.

Le reazioni avverse inattese o rare di un farmaco non sono talora evidenziabili prima della sua immissione sul mercato, anche se gli studi clinici sono stati correttamente condotti. La vigilanza sui possibili effetti ancora sconosciuti di un prodotto farmaceutico è pertanto una necessità della fase post-marketing, quando è utilizzato su ampie popolazioni e per tempi prolungati. È stato calcolato che occorre trattare all'incirca 30.000 pazienti perché sia possibile avere una probabilità ragionevolmente affidabile (almeno il 95%) di rilevare un evento avverso la cui frequenza sia di 1:10.000, e intorno a 45.000 soggetti con una probabilità superiore al 99%. Se, arbitrariamente, si ipotizza che sono necessarie almeno tre segnalazioni di uno stesso evento avverso perché possa scattare un allarme, si intuisce che è necessario esporre al farmaco un numero di pazienti elevato, da 90.000 a 135.000. Se a ciò si aggiunge che l'effetto avverso non sempre è correlato alla sua causa e che il medico che lo rileva non sempre lo trasmette a chi di competenza, si può capire perché i rischi da farmaci siano riconosciuti in ritardo e le misure per ridurre tali rischi siano pure introdotte altrettanto in ritardo.

La segnalazione delle reazioni avverse da farmaci non può essere considerata una funzione meramente regolatoria, sanzionata se non attuata, o una disciplina indipendente o autonoma, ma deve rientrare in una strategia complessiva di sorveglianza epidemiologica del rischio-beneficio dei farmaci e, più in generale, delle strategie assistenziali. Le esperienze di altri paesi con più lunga tradizione in questo settore documentano, in modo inequivocabile, che i medici sono tanto più attenti e collaborativi nelle segnalazioni spontanee, quanto più sono coinvolti in programmi complessivi di sorve-

glianza farmacologico-clinica ed epidemiologica del processo prescrittivo ed assistenziale. È dunque questo un processo scientifico-culturale, che deve iniziare nel momento formativo universitario e continuare nel corso degli aggiornamenti professionali obbligatori.

L'informazione sui farmaci è monopolio quasi esclusivo dei produttori, sia mediante annunci sponsorizzati su riviste mediche o con pubblicazioni proprie, sia attraverso rappresentanti, opinion-leaders e relatori stipendiati. È di fondamentale importanza che siano resi pubblici gli eventuali sponsor di tutte le pubblicazioni e delle relazioni congressuali. Onorari diretti o indiretti, così come altri contributi finanziari (ad es., i pareri pagati di esperti), devono essere del tutto palesi al fine di acquisire trasparenza circa le modalità di influenza esercitate sull'informazione sul farmaco. Un'eventuale manipolazione dei dati nociva per i pazienti dovrebbe essere legalmente perseguita e punita severamente.

Recentemente, gli editori di 12 riviste internazionali, tra cui alcune molto prestigiose (3)*, hanno espresso la loro inquietudine relativamente alle modalità di conduzione, analisi e pubblicazione di studi clinici sui farmaci (v. anche editoriale pagg. 145-9). Gli editori hanno riaffermato con decisione che l'obiettività, di importanza basilare in tali ricerche, non deve essere compromessa dalla partecipazione e dal crescente condizionamento esercitato dagli sponsor – il più delle volte un'azienda farmaceutica – nella predisposizione del disegno dello studio, nel reclutamento dei partecipanti, nell'analisi dei risultati e nella decisione di pubblicare o non pubblicare tali risultati. A partire da ciò, gli editori hanno rivisto le loro condizioni per pubblicare i risultati degli studi, con l'obiettivo di limitare la partecipazione invadente delle aziende, nociva all'indipendenza e all'obiettività dei ricercatori. Inoltre si è voluto assicurare ai lettori che gli autori degli articoli hanno un ruolo preponderante ed effettivamente indipendente nella ricerca. ▲

Bibliografia

1. Friedman M et al. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA* 1999;281:1728-34.
2. ABC degli studi clinici. Sperimentazioni controllate e randomizzate (RCTs). *BIF* 1999;VI (5-6):40-2.
3. Davidoff F et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.

* L'editoriale è presentato anche nelle seguenti altre riviste: *Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*, *Canadian Medical Association Journal*, *Ugeskrift for Læger (Journal of the Danish Medical Association)*, *Medline/Index Medicus*, *New Zealand Medical Journal*, *Tidsskrift for Den norske Lægerforening (Journal of the Norwegian Medical Association)*, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine)*, *Medical Journal of Australia*, *Western Journal of Medicine*.

La nuova versione della Dichiarazione di Helsinki

L'Associazione Medica Mondiale (AMM), in occasione della sua 52^a Assemblea Generale tenutasi ad Edimburgo nell'ottobre 2000, ha approvato una nuova versione della Dichiarazione di Helsinki, il documento di indirizzo più importante ed ampiamente accettato nel campo della ricerca medica su esseri umani.

La Dichiarazione di Helsinki, adottata nel giugno 1964 dalla 18^a Assemblea Generale dall'AMM, era già stata emendata dalla 29^a Assemblea Generale di Tokyo, nell'ottobre 1975; dalla 35^a Assemblea Generale di Venezia, nell'ottobre 1983; dalla 41^a Assemblea Generale di Hong Kong, nel settembre 1989; dalla 48^a Assemblea Generale tenutasi in Sud Africa, a Somerset West, nell'ottobre 1996.

Le nuove raccomandazioni riguardano alcuni aspetti cruciali della ricerca clinica, aspetti in parte già presenti nelle precedenti versioni, ma che qui vengono ulteriormente approfonditi e chiariti anche alla luce dei nuovi problemi posti dalla ricerca.

Quattro sono i temi affrontati:

1. Viene sottolineato di nuovo con forza e in modo inequivocabile come sia necessario ottenere il consenso informato, preferibilmente scritto, da parte di tutti i soggetti partecipanti alla ricerca e come la partecipazione alla ricerca di individui non in grado di fornire detto consenso debba risultare una rara eccezione alla regola.

Sembrerà strano che ancora oggi, a distanza di più di vent'anni dalla promulgazione della Dichiarazione, vi sia la necessità di ribadire con forza l'importanza di tale raccomandazione. Al di là dei grandi limiti che caratterizzano (o possono caratterizzare) il consenso informato, appare inconcepibile che esso possa non essere richiesto. Purtroppo esempi recenti dimostrano il contrario (1) e tali evenienze probabilmente rispecchiano solo la punta di un iceberg.

È auspicabile che il messaggio della AMM serva da stimolo, specie per i Comitati Etici, per iniziative di verifica sulla correttezza dell'informazione in merito realmente fornita al paziente, e ciò non con finalità punitive o di controllo burocratico, ma al fine di creare una cultura sempre più fondata sul rispetto dell'autonomia decisionale dell'individuo e sulla correttezza e rilevanza clinica della ricerca.

2. È stabilito che ogni ricerca deve garantire la possibilità di un beneficio reale a chi vi partecipa. Viene esplicitamente affermato che una ricerca risulta giustificata solo se la popolazione oggetto di studio potrà usufruire dei benefici eventuali derivati dalla ricerca stessa. È questo un chiaro segnale, rivolto a tutte le istituzioni di ricerca, con il quale si vuole evitare quanto già successo in passato e cioè che le popolazioni più ricche possano

sfruttare quelle più povere testando su queste ultime nuovi farmaci, i quali però potranno essere disponibili solo a chi ha i soldi per comprarli. La popolazione coinvolta nello studio di nuovi farmaci dovrà essere garantita nel suo diritto a beneficiare dei risultati della ricerca indipendentemente dalle disponibilità economiche o da impedimenti di altra natura.

3. Viene affermato con forza che qualsiasi studio volto a documentare l'efficacia di un trattamento deve comunque garantire ai partecipanti la miglior terapia disponibile. Solo in caso di mancanza di un efficace trattamento si potrà ricorrere al confronto col placebo. Si tratta di un grosso passo in avanti verso la protezione dell'individuo che partecipa alla ricerca, e che dovrebbe porre fine alle richieste di modifica, spesso non motivate, formulate da alcune istituzioni regolatorie e aziende farmaceutiche, di poter condurre comunque studi contro placebo anche laddove esistono trattamenti efficaci consolidati. Richieste chiaramente non etiche.

4. Viene infine richiesto che tutti gli sperimentatori partecipanti allo studio dichiarino l'esistenza di eventuali interessi economici, o altri potenziali conflitti di interesse, in modo che si possa oggettivamente valutare il potenziale rischio dell'interpretazione dei dati di una ricerca motivata da altri interessi che non siano solo quelli scientifici.

È auspicabile che la nuova versione della Dichiarazione di Helsinki sia utilizzata dai Comitati Etici non come un documento da allegare burocraticamente al protocollo di ricerca e alla documentazione "necessaria" per poter iniziare uno studio clinico, ma come espressione di una nuova cultura dell'etica sempre più vicina ai veri interessi dei soggetti della sperimentazione e delle popolazioni più in generale.

La Dichiarazione di Helsinki è divisa in tre parti, di seguito riportate:

A. Introduzione (punti 1-9);

B. Principi fondamentali per tutta la ricerca medica (punti 10-27);

C. Principi aggiuntivi per la ricerca medica associata alle cure mediche (punti 28-32).▲

Principi etici per una ricerca medica in cui sono coinvolti esseri umani

A. Introduzione

1. L'Associazione Medica Mondiale (AMM) ha elaborato la Dichiarazione di Helsinki quale fondamento di principi etici in grado di fornire una guida ai medici e agli altri partecipanti ad una ricerca medica che coinvolge esseri umani. La ricerca medica che coinvolge esseri umani estende il suo ambito al materiale umano identificabile o ad altri dati identificabili.

2. È obbligo del medico promuovere e salvaguardare la salute delle persone. La conoscenza e la coscienza del medico sono finalizzate al compimento di questo dovere.

3. La Dichiarazione di Ginevra dell'AMM vincola il medico con le parole "*La salute del mio paziente sarà la mia preoccupazione principale*", e il Codice Internazionale di Etica Medica dichiara che "Un medico agirà solo nell'interesse del paziente nel fornire cure mediche che potrebbero indebolire la condizione fisica e mentale del paziente".

4. Il progresso medico trova fondamento nella ricerca, che in ultima analisi si fonda in parte sulla sperimentazione su esseri umani.

5. Nella ricerca medica su esseri umani le considerazioni che riguardano il benessere del soggetto devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

6. Lo scopo primario della ricerca medica che coinvolge esseri umani è quello di migliorare le procedure di prevenzione, diagnosi e terapia e di capire l'eziologia e la patogenesi delle malattie. La ricerca deve rimettere continuamente in discussione efficacia, efficienza, accessibilità e qualità anche dei metodi profilattici, diagnostici e terapeutici meglio comprovati.

7. Nella pratica medica corrente e nella ricerca medica, la maggior parte delle procedure di prevenzione, diagnosi e terapia comportano rischi ed aggravati.

8. La ricerca medica è sottoposta agli standard etici che promuovono il rispetto per tutti gli esseri umani e proteggono la loro salute e i loro diritti. Alcune popolazioni oggetto di ricerca sono vulnerabili e richiedono una protezione speciale. Devono essere riconosciute le peculiari necessità nei riguardi di quanti si trovano economicamente o clinicamente svantaggiati. Una particolare attenzione va anche rivolta a chi non può dare il consenso o lo rifiuta, a quanti possono dare il consenso sotto costrizione, a chi non trarrà beneficio personale dalla ricerca, e a quanti utilizzano la ricerca come cura.

9. Quanti conducono uno studio devono essere a conoscenza dei requisiti etici, giuridici e regolatori della ricerca sugli esseri umani, sia quelli previsti a livello nazionale sia quelli internazionali applicabili. Nessun particolare principio etico, giuridico o regolatorio nazionale deve poter ridurre o eliminare alcuna delle protezioni a favore degli esseri umani espresse in questa Dichiarazione.

B. Principi fondamentali per tutta la ricerca medica

10. Nella ricerca medica è dovere del medico proteggere la vita, la salute, la riservatezza e la dignità del soggetto umano.

11. La ricerca medica che coinvolge esseri umani deve conformarsi ai principi scientifici universalmente accettati e basarsi su un'approfondita conoscenza della letteratura scientifica e di altre fonti di informazione attendibili, su un'adeguata sperimentazione in laboratorio e, ove conveniente, sull'animale.

12. La conduzione della ricerca che può avere un impatto sull'ambiente deve essere attuata con particolare cautela e va rispettato il benessere degli animali utilizzati per la ricerca.

13. Il disegno e il progetto attuativo di ogni procedura sperimentale che coinvolga esseri umani devono essere chiaramente formulati in un protocollo sperimentale. Tale protocollo deve essere sottoposto a esame, giudizio, orientamento e, dove opportuno, ad approvazione da parte di un comitato etico di revisione appositamente istituito, un organo che deve essere indipendente da chi fa la ricerca, da chi la sponsorizza e da qualsiasi altro tipo di indebita ingerenza. Questo comitato indipendente deve essere conforme alle leggi ed ai regolamenti dello stato in cui viene condotto il lavoro sperimentale. Il comitato ha il diritto di monitorare gli studi in corso. Chi fa ricerca ha l'obbligo di fornire al comitato le informazioni richieste per il monitoraggio, in particolare quelle relative a eventi avversi seri. Inoltre, per la revisione, deve sottoporre al comitato informazioni relative a finanziamento, sponsorizzazioni, appartenenze istituzionali, potenziali conflitti di interesse e altri incentivi a favore dei ricercatori.

14. Il protocollo di ricerca deve sempre contenere un'esposizione delle considerazioni implicate e deve riportare l'indicazione di conformità ai principi enunciati nella presente Dichiarazione.

15. La ricerca biomedica che coinvolge esseri umani deve essere condotta solo da persone scientificamente qualificate e sotto la supervisione di personale medico competente sul piano clinico. La responsabilità nei confronti del soggetto umano deve sempre ricadere su personale medico qualificato e mai sul soggetto della ricerca, anche se quest'ultimo ha dato il suo consenso.

16. Ogni progetto di ricerca medica che coinvolga esseri umani deve essere preceduto da un'accurata valutazione dei rischi e degli aggravati prevedibili da comparare con i benefici attesi per il soggetto o per gli altri. Ciò non preclude la partecipazione di volontari sani ad una ricerca medica. Il disegno di tutti gli studi deve essere pubblicamente disponibile.

17. I medici devono astenersi dall'impegno in progetti di ricerca che coinvolgano esseri umani se non

sono sicuri che i possibili rischi siano stati adeguatamente valutati e possano essere controllati in modo soddisfacente. I medici devono interrompere ogni ricerca se si evidenzia che i rischi risultano superiori ai potenziali benefici o se è raggiunta la prova conclusiva del conseguimento di risultati positivi e vantaggiosi.

18. La ricerca medica che coinvolga esseri umani deve essere condotta solo se l'importanza dell'obiettivo è superiore ai potenziali rischi e aggravati per il soggetto. Ciò è particolarmente importante qualora gli esseri umani siano volontari sani.

19. La ricerca medica è giustificata solo se vi è una ragionevole probabilità che le popolazioni coinvolte nella ricerca potranno trarre beneficio dai risultati della stessa.

20. I soggetti devono essere volontari e partecipare informati al progetto di ricerca.

21. Deve sempre essere rispettato il diritto dei soggetti della ricerca alla salvaguardia della loro integrità. Deve essere adottata ogni precauzione per rispettare la privacy del soggetto, la riservatezza delle informazioni relative al paziente, e per minimizzare l'impatto dello studio sull'integrità fisica e mentale e sulla personalità del soggetto.

22. In ogni ricerca su esseri umani, ogni potenziale soggetto deve essere adeguatamente informato su obiettivi, metodi, fonti di finanziamento dello studio, su ogni possibile conflitto di interesse, sull'appartenenza istituzionale di chi fa ricerca, sui benefici attesi, i potenziali rischi e i disagi che lo studio può comportare. Il soggetto deve essere informato sul suo diritto di non partecipare allo studio o sulla possibilità di ritirare il suo consenso in qualsiasi momento, senza ritorsioni. Solo dopo essersi assicurato che il soggetto è consapevole delle informazioni fornite, il medico deve ottenere dal soggetto il consenso informato, liberamente espresso, preferibilmente in forma scritta. Se il consenso non può essere ottenuto per iscritto, deve essere formalmente documentato e testimoniato un consenso non scritto.

23. Nell'ottenere il consenso informato alla ricerca, il medico deve essere particolarmente prudente qualora il soggetto si trovi nei suoi riguardi in una relazione di dipendenza o possa trovarsi nella condizione di dare il consenso perché costretto. In questo caso, il consenso informato deve essere ottenuto da un medico ben documentato sulla ricerca, ma che non sia direttamente coinvolto in essa e non in relazione col soggetto.

24. Nel caso di soggetti legalmente, fisicamente o mentalmente incapaci di esprimere il loro consenso, o di minori legalmente incapaci, il ricercatore deve ottenere il consenso informato da chi li rappresenta ed è legalmente autorizzato, in accordo con le norme specifiche in vigore. Questi gruppi non devono essere oggetto di ricerca a meno che l'indagine non sia necessaria per promuovere la salute della popolazione che rappresentano e non possa essere attuata su persone legalmente capaci.

25. Quando un soggetto ritenuto legalmente incapace, come un minore, è in grado di dare l'assenso alla decisione di partecipare a una ricerca, lo sperimentatore deve ottenere tale assenso in aggiunta a quello di chi legalmente lo rappresenta.

26. La ricerca su individui dai quali non è possibile ottenere un consenso, incluso quello per delega o in anticipo, deve essere attuata solo se la condizione fisica/mentale che impedisce di ottenere il consenso è una caratteristica necessaria della popolazione dello studio. Le ragioni specifiche per coinvolgere soggetti di ricerca che si trovino in condizioni tali da renderli incapaci di dare un consenso informato devono essere prefissate nel protocollo di sperimentazione per la valutazione e l'approvazione da parte del comitato di revisione. Il protocollo deve stabilire che il consenso a rimanere nella ricerca deve essere ottenuto, non appena possibile, da parte dello stesso individuo o da un delegato legalmente autorizzato.

27. Sia gli autori che gli editori hanno obblighi etici. Quando sono pubblicati i risultati della ricerca, gli sperimentatori sono tenuti a garantire l'accuratezza dei risultati. Devono essere pubblicati, o resi in qualche modo pubblicamente disponibili, tanto i risultati negativi che quelli positivi. Nella pubblicazione devono essere dichiarati le fonti di finanziamento, le appartenenze istituzionali ed ogni possibile conflitto di interessi. Rapporti di sperimentazioni non conformi con i principi fissati in questa Dichiarazione non devono essere accettati per la pubblicazione.

C. Principi aggiuntivi per la ricerca medica associata alle cure mediche

28. Il medico può abbinare la ricerca con la cura medica solo a condizione che la ricerca sia giustificata da un potenziale valore profilattico, diagnostico o terapeutico. Qualora la ricerca sia associata alla cura medica si applicano standard aggiuntivi per proteggere i pazienti soggetti di ricerca.

29. Benefici, rischi, aggravati ed efficacia di un nuovo metodo devono essere posti a confronto con quelli dei migliori metodi di prevenzione, diagnosi e terapia attualmente in uso. Ciò non esclude l'impiego di placebo, o il non trattamento, negli studi in cui non esistono metodi comprovati di prevenzione, diagnosi o terapia.

30. A conclusione dello studio, a tutti i pazienti soggetti di sperimentazione deve essere garantito l'accesso ai migliori metodi preventivi, diagnostici e terapeutici di documentata utilità identificati dallo studio.

31. Il medico deve informare in modo esaustivo il paziente su quali aspetti della cura sono correlati con la ricerca. Il rifiuto di un paziente di entrare in uno studio non deve mai interferire con il rapporto medico-paziente.

32. Nel trattamento di un paziente, qualora non esistano comprovati metodi profilattici, diagnostici e terapeutici o si siano dimostrati inefficaci, il medico, con il consenso informato del paziente, deve essere libero di usare mezzi di prevenzione, diagnostici e terapeutici non provati o nuovi se, a suo giudizio, essi offrono speranza di salvare la vita, ristabilire la salute o alleviare le sofferenze. Quando possibile, tali misure dovrebbero essere oggetto di ricerca, disegnata per valutare la loro sicurezza ed efficacia. In tutti i casi, le nuove informazioni devono essere registrate e, quando opportuno, pubblicate. Tutte le altre linee-guida attinenti questa Dichiarazione devono essere seguite. ▲

Statine: efficacia, sicurezza e *compliance*

1. Efficacia

L'efficacia dei farmaci appartenenti alla classe delle statine è stata dimostrata, in centinaia di ricerche cliniche, nel ridurre i tassi ematici di colesterolo totale e della frazione LDL, nel ridurre in modo modesto, ma significativo, la progressione delle placche ateromasiche e nello svolgere un'azione antinfiammatoria. Ma, oltre a modificare questi end point surrogati, due statine (la pravastatina e la simvastatina) hanno dimostrato in modo convincente di essere in grado di ridurre la mortalità totale, la mor-

mente, in ambito di *prevenzione primaria* questi valori sono più elevati, ma confermano l'efficacia delle statine anche in soggetti senza precedenti cardiovascolari.

I dati di cui attualmente disponiamo, come si ricava dalla Tabella 1, riguardano soltanto due statine; per le altre è possibile rifarsi a un ragionamento di tipo induttivo e ipotizzare che se un farmaco è efficace, anche uno simile dovrebbe esserlo. *Purtroppo in medicina non sempre ciò che è verosimile è anche vero.* In particolare non disponiamo di ricerche di lunga durata con atorvastatina, cerivastatina e fluva-

Tabella 1. Risultati delle principali ricerche con statine

Ricerca	N. di pazienti	Anni di Follow up	Evento	Incidenza % dell'evento (placebo vs statina)	RRR	RAR	NNT
4S (1)	4.444	5,4	Mortalità totale	11,5 vs 8,2	-28,7%	-3,3	30
			Mortalità cardiaca	5,4 vs 3,4	-37,0%	-2	50
			Rivascolarizzazione	17,2 vs 11,3	-34,3%	-5,9	17
CARE (2)	4.159	5,0	Mortalità totale	non disponibile			
			Mortalità cardiaca	5,7 vs 4,6	-19,3%	-1,1	91
			Rivascolarizzazione	18,8 vs 14,1	-25,0%	-4,7	21
LIPID (3)	9.014	6,1	Mortalità totale	14,1 vs 11,0	-22,0%	-3,1	32
			Mortalità cardiaca	8,3 vs 6,4	-22,9%	-1,9	53
			Rivascolarizzazione	15,7 vs 13,0	-17,2%	-2,7	37
WOSCOPS (4)	6.565	4,9	Mortalità totale	4,1 vs 3,2	-21,9%	-0,9	111
			Mortalità cardiaca	1,7 vs 1,2	-29,4%	-0,5	200
			Rivascolarizzazione	2,5 vs 1,7	-32,0%	-0,8	125

talità cardiaca e l'incidenza di rivascolarizzazione (v. Tabella 1), sia in prevenzione secondaria (4S, CARE, LIPID) (1-3) sia in prevenzione primaria (WOSCOPS) (4). Sulla base dei risultati di queste ricerche, si ricava che è necessario trattare in *prevenzione secondaria* tra 30 e 50 pazienti per 5-6 anni per evitare un decesso, tra 17 e 37 pazienti per evitare un intervento di rivascolarizzazione. Ovvia-

statina, anche perché, al momento attuale, è eticamente impossibile condurre ricerche di confronto tra una nuova statina e placebo; infatti si negherebbe a metà dei pazienti (quelli assegnati al gruppo placebo) un trattamento con un farmaco ritenuto efficace. Le ultime statine commercializzate non hanno e non potranno pertanto disporre di dati di efficacia altrettanto documentati come le prime due.

2. Sicurezza

Dai dati delle ricerche citate nella Tabella 1 si ricava in modo inequivocabile che il saldo tra gli eventuali effetti indesiderati e l'efficacia è a favore di quest'ultima, dal momento che è stata osservata complessivamente una riduzione degli eventi importanti come la mortalità e l'incidenza di rivascolarizzazione. In particolare, in queste ricerche non si è riscontrata una differente percentuale di interruzioni del trattamento in generale o a causa di effetti indesiderati specifici tra i pazienti che assumevano una statina o il placebo (v. Tabella 2); anche l'incidenza di

Il trial clinico randomizzato, controllato e in doppio cieco (RCT, dall'inglese *Randomized Controlled Trial*) è attualmente considerato il miglior metodo per valutare l'efficacia e la pericolosità di un trattamento: la *randomizzazione* garantisce che i due gruppi messi a confronto siano "sostanzialmente" uguali; il *confronto con un gruppo di pazienti trattati con placebo o con un trattamento standard* consente di valutare l'efficacia relativa del principio attivo e di annullare l'influenza di eventuali (e frequenti) miglioramenti spontanei; la *doppia cecità* garantisce che la valutazione dell'incidenza degli end point e degli eventi avversi non sia influenzata dalla

Tabella 2. Incidenza di interruzioni del trattamento e numero di pazienti che hanno accusato eventi avversi nel gruppo trattato con placebo vs quello trattato con statina

Ricerca	Interruzione Percentuale	Tumori	Mialgie	Rabdomiolisi	Aumento	
					CPK	AST
Numero di pazienti						
4S (1)	6% vs 6%§	61 vs 57	Non citato	0 vs 1	1 vs 6	23 vs 20
LIPID (2)	24% vs 19%*	417 vs 379	8 vs 10	Non citato	Non differenze	94 vs 86
CARE (3)	3,6% vs 2,2%§	161 vs 172	4 vs 1	Non citato	7 vs 12	73 vs 66
WOSCOPS (4)	14,9% vs 15,5%*	106 vs 116	19 vs 20	Non citato	1 vs 3	20 vs 26

§ Interruzione del trattamento a causa di effetti indesiderati.

* Interruzione del trattamento indipendentemente dal motivo.

mialgie e la percentuale di pazienti con valori elevati di CPK o di AST è analoga a quella riscontrata tra i pazienti trattati con placebo. Su 24.000 pazienti seguiti per oltre 5 anni è stato segnalato un solo caso di rabdomiolisi.

Quando si valuta la pericolosità di un farmaco non ci si deve limitare però a un giudizio di tipo assoluto, ma rapportarlo al profilo rischio-beneficio. Tutti i farmaci alterano alcune importanti funzioni dell'organismo e quindi, oltre agli effetti benefici che consideriamo *terapeutici*, si verificano anche effetti *dannosi*, che consideriamo indesiderati o avversi (v. pagg. 157-9). Per esempio, i trombolitici, che vengono usati nei pazienti con infarto miocardico acuto, oltre a ridurre le dimensioni della necrosi in molti pazienti e a salvare un certo numero di vite umane, possono provocare emorragie cerebrali che danno gravi invalidità o causano il decesso di alcuni pazienti. Si tratta sempre di valutare il rapporto tra i benefici e i rischi, accertando che i primi siano maggiori dei secondi; in linea di massima, per le statine, su intere popolazioni (non necessariamente per il singolo individuo) i benefici sovrappongono i possibili effetti negativi. Tra tutti i farmaci in commercio, le statine sono tra i pochi per cui disponiamo di dati certi, solidi e consistenti sulla riduzione della mortalità totale e degli eventi cardiovascolari maggiori nei gruppi di pazienti studiati.

conoscenza del trattamento assunto durante la sperimentazione. I RCT sono, di fatto, degli esperimenti in grado di misurare degli effetti che avvengono nell'ambito di un ben preciso protocollo sperimentale e quindi forniscono risultati validi per una parte opportunamente selezionata della realtà. I pazienti arruolati nei grandi trial sono di solito differenti da quelli che poi vengono curati in ospedale o in ambulatorio: infatti, sono spesso più giovani, hanno un minor numero di malattie associate, assumono pochi altri farmaci, sono maggiormente aderenti alla terapia prescritta e conducono uno stile di vita più salubre. I risultati ottenuti con i grandi trial sono i migliori risultati ottenibili, ma forniscono le informazioni ricavate da un ristretto e selezionato gruppo di soggetti che non necessariamente rappresenta la totalità dei pazienti a cui il trattamento, una volta commercializzato, verrà prescritto. Nel caso delle statine, il rischio di miopatie in ambito sperimentale era stato stimato intorno all'1-5 per mille in 5 anni di trattamento e sovrapponibile all'incidenza riscontrata in analoghi pazienti trattati con placebo. Quando però i farmaci sono prescritti a milioni di individui con complesse comorbidità, talvolta a dosaggi maggiori di quelli adottati nelle ricerche e approvati dalle autorità regolatorie o con imprevedibili cocktail di farmaci, possono comparire fenomeni troppo rari da essere evidenziati anche in ricerche condotte con numerosi pazienti seguiti per molti anni o non verificabili nelle

condizioni sperimentali adottate nei RCT. Va infine notato che l'elevato numero di decessi da rhabdomiolisi è emerso per una delle statine che non era mai stata studiata per lunghi periodi di tempo.

3. Compliance

Uno dei presupposti affinché un trattamento mantenga il rapporto efficacia/rischio riscontrato nelle ricerche cliniche è che venga utilizzato in pazienti con caratteristiche analoghe a quelli inclusi nelle ricerche cliniche, che venga prescritto alle dosi studiate e per un intervallo di tempo adeguato. Ci sono molti segnali, invece, che il trattamento con le statine venga assunto in modo non continuativo, a intervalli di tempo più o meno lunghi per "normalizzare" i valori lipidici. Con una tale pratica clinica si espone il paziente al rischio degli effetti indesiderati (che non sempre sono legati alla durata del trattamento) senza offrirgli alcun beneficio clinico, dal momento che i risultati sulla riduzione della mortalità e degli eventi clinici maggiori sono stati ottenuti in tutte le ricerche dopo anni di trattamento. In un'indagine comparata tra l'Italia e la Danimarca (5), risulta che solo il 48% dei pazienti italiani rispetto al 91% di quelli danesi continuano ad assumere una statina 2 anni dopo la prima prescrizione e che solo il 7% dei primi sta seguendo un trattamento ipocolesterolemizzante appropriato rispetto al 45% dei secondi. Questo primato negativo non ci onora, ma ci deve spronare a usare i farmaci in modo appropriato per sfruttare al massimo le potenzialità terapeutiche di ciascun principio attivo.

Quindi le statine vanno assolutamente prescritte ai pazienti a maggior rischio di incorrere in eventi cardiovascolari che trarranno mediamente maggiori vantaggi dal trattamento a lungo termine. La Commissione Unica del Farmaco (CUF), con la revisione delle Note approvata alla fine del 2000, ha indicato quali

siano i criteri per individuare i pazienti a maggior rischio, a cui prescrivere le statine. Sul *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2000;5/6:31-4, è stata pubblicata la carta del rischio dei soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari (*prevenzione primaria*) e la carta del rischio dei pazienti con precedenti eventi cardiovascolari (*prevenzione secondaria*). Quelle per la stima del rischio in prevenzione primaria, derivate da quelle approvate da varie società scientifiche europee, sono state criticate perché probabilmente sovrastimano il rischio e inducono una sovra-prescrizione di farmaci. Non appena le carte del rischio specifiche della popolazione italiana saranno completate, validate e approvate, verranno anche adottate dalla CUF e i medici disporranno di uno strumento ufficiale più preciso. Le carte riguardanti la prevenzione secondaria sono invece state ricavate dalla ricerca GISSI-Prevenzione (6) svolta in Italia e sono quindi specifiche per la popolazione italiana. ▲

Bibliografia

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**:1383-9.
2. Sacks FM et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *New Engl J Med* 1996;**335**:1001-9.
3. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *New Engl J Med* 1998;**339**:1349-57.
4. Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *New Engl J Med* 1995;**333**:1301-7.
5. Larsen J et al. Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2000;**49**:463-71.
6. Marchioli R et al. La carta del rischio post-IMA: risultati dei primi diciotto mesi di follow-up del GISSI-Prevenzione. *G Ital Cardiol* 1998;**28**:416.

Note di farmacocinetica delle statine

Nonostante la diversa origine (derivati da funghi o di sintesi) e struttura chimica, gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, meglio note come statine, sembrano avere un meccanismo simile nel ridurre i livelli di colesterolo LDL: bloccano la biosintesi del colesterolo nel fegato inibendo l'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi. La deplezione del colesterolo intracellulare induce l'espressione dei recettori LDL che legano il colesterolo LDL circolante sottraendolo al plasma. Quindi, come risultato finale, si avrà una riduzione del colesterolo plasmatico sia per una diminuzione nella sintesi che per un aumentato catabolismo. Inoltre si riscontra anche un modesto ma significativo aumento dei livelli di HDL e una riduzione dei trigliceridi.

Le statine hanno anche effetti non riconducibili alla diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di LDL. Alcuni di questi effetti, definiti nell'insieme pleiotropici, quali l'attività antinfiammatoria, l'attività protettiva sull'endotelio, l'attività anticoagulante, interessano momenti patogenetici o complicanze del processo arteromassico e possono essere considerati di potenziamento dell'efficacia antiarteriosclerotica delle statine (anche se per stabilirne il reale peso sono necessari ulteriori studi). Altri, come l'induzione di apoptosi in cellule tumorali o la stimolazione dell'attività osteoblastica, presuppongono nuove indicazioni cliniche. Questi effetti derivano da un'azione diretta della statina sulla cellula bersaglio. Se le cellule bersaglio non

sono presenti esclusivamente nel fegato, la presenza di questi effetti *in vivo* è una prova diretta dell'esistenza di concentrazioni plasmatiche biologicamente attive, quindi di una condizione di elevato rischio di effetti indesiderati.

Quando una statina raggiunge la circolazione sistemica, si devono pertanto attendere effetti favorevoli così come effetti avversi, come quelli a carico dei muscoli striati e lisci. Il più grave fra gli effetti collaterali delle statine è la sofferenza del muscolo scheletrico con aumento delle CPK, che raramente può assumere il carattere di rhabdomiolisi con insufficienza renale grave. Il *British National Formulary* (ed. marzo 2001) riporta una frequenza di 1 caso su 100.000 soggetti trattati per anno. La rhabdomiolisi è più di frequente osservata in persone con un'anamnesi di miopatia (1), in soggetti anziani, verosimilmente con una ridotta funzionalità renale, in pazienti ipotiroidei (2), in associazione con farmaci come i fibrati (3,4) che di per sé possono indurre miopatia (5), ma che possono anche interferire col metabolismo della simvastatina, con ketoconazolo (6) o con macrolidi (7), o in pazienti trapiantati e trattati con ciclosporina (8), ecc.

L'attenzione va comunque sempre focalizzata sui rischi connessi all'aumento della biodisponibilità sistemica delle statine, causa principale di eventuali effetti collaterali anche gravi. Tanto maggiore è la quantità di farmaco che raggiunge la circolazione sistemica dopo somministrazione orale, tanto più frequenti e severe saranno le reazioni avverse. Per la lovastatina e la simvastatina la biodisponibilità è inferiore al 5%, per l'atorvastatina si aggira intorno al 12%, per la pravastatina del 17%, per la fluvastatina del 24% fino a raggiungere con la cerivastatina il 60%.

Complessivamente gli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi hanno un buon profilo di sicurezza. Sono tuttavia emerse all'interno di questa categoria di farmaci alcune differenze: le diverse proprietà fisico-chimiche e il diverso metabolismo degli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi possono avere implicazioni cliniche importanti e si possono tradurre in differenze significative nella sicurezza a lungo termine (9).

Differenze fisico-chimiche e farmacocinetiche

La pravastatina è un composto idrofilo mentre le altre statine sono lipofile. I composti lipofili vengono generalmente metabolizzati a composti più idrofili per essere escreti, mentre i composti idrofili sono più facilmente escreti nelle urine senza essere modificati, il che riduce le potenziali interazioni tra farmaci.

L'atorvastatina è la molecola con emivita più lunga (11-14 ore), mentre l'emivita delle altre statine varia tra 1,2 e 3 ore. Quando si presenta una reazione avversa, avere una lunga emivita può prolungarne la durata.

Altre differenze possono essere rilevate a livello del legame con le proteine plasmatiche. La pravastatina è legata approssimativamente per il 50%, mentre le altre statine sono legate per più del 95%.

Un forte legame alle proteine può provocare occasionalmente interazione con altri farmaci spiazzando le

altre molecole fortemente legate alle proteine con il conseguente aumento del farmaco libero attivo.

Il ruolo del citocromo P450

Molti farmaci, inclusi gli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi, sono soggetti ad un metabolismo di fase I da parte degli enzimi epatici e talvolta nella parete intestinale; i metaboliti sono eliminati attraverso i reni o ulteriormente metabolizzati e poi escreti; alcuni di tali metaboliti possono avere attività farmacologica simile a quella del farmaco da cui derivano. Alcuni farmaci vanno incontro ad un metabolismo di fase II, subendo direttamente un processo di coniugazione senza prima andare incontro alla biotrasformazione enzimatica caratteristica del metabolismo di fase I.

I più importanti enzimi di fase I sono quelli appartenenti alla superfamiglia del citocromo P450. Questi enzimi si trovano principalmente negli epatociti, sebbene anche negli enterociti intestinali ed in misura minore nei reni, nei polmoni, nel cervello e in altre parti del corpo. Gli enzimi del citocromo P450 sono chiamati isoforme perché ognuno deriva da un gene diverso. Sono state identificate più di 30 isoforme umane, tuttavia i principali responsabili del metabolismo dei farmaci sono il CYP3A4, 2C9, 1A2 e 2D6.

L'attività del citocromo P450 è estremamente variabile da paziente a paziente, con una variabilità interindividuale documentata dell'attività del CYP3A4 di almeno 10 volte. Queste differenze possono predisporre maggiormente ad una interazione farmacologica quei pazienti con un'attività scarsa o nulla di una determinata isoforma e ci aiutano a spiegare perché la stessa associazione di più farmaci è tossica per alcuni ma non per tutti i pazienti.

Per quanto riguarda gli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi, le diversità nel loro metabolismo hanno importanti ripercussioni per i pazienti in quanto il metabolismo attraverso il citocromo P450 aumenta la probabilità che avvenga un'interazione tra farmaci quando un inibitore dell'HMG-CoA-reduttasi metabolizzato da questa isoforma viene somministrato insieme ad uno o più farmaci che competono per la stessa via metabolica. Interazioni tra farmaci clinicamente significative possono avvenire quando farmaci metabolizzati dalla stessa isoforma sono assunti contemporaneamente. L'inibizione del CYP3A4 può produrre effetti tossici severi come il danno muscolare.

Lovastatina, simvastatina, atorvastatina e cerivastatina sono principalmente metabolizzate da CYP3A4 sebbene anche altre vie metaboliche possono svolgere un ruolo minore nel loro metabolismo. La fluvastatina è principalmente metabolizzata dall'isoforma CYP2C9 sebbene avvenga anche un modesto metabolismo da parte del 3A4 e 2D6. Invece la pravastatina non viene metabolizzata principalmente dagli isoenzimi del CYP450. Ha una leggera attività inibitrice del CYP3A4, 2C9, 2D6, ma è priva di specificità per ognuna di queste isoforme. ▲

- Bibliografia**
1. Franc S et al. Rhabdomyolysis in patients with preexisting myopathy, treated with antilipemic agents. *Presse Med* 1997;**26**:1855-8.
 2. Gouton M. Hypothyroidism, hypocholesterolemic agents and rhabdomyolysis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;**86**:1761-4.
 3. van Puijenbroek EP et al. Possible increased risk of rhabdomyolysis during concomitant use of simvastatin and gemfibrozil. *J Intern Med* 1996;**240**:403-4.
 4. Terrivitou CT et al. Acute rhabdomyolysis after bezafibrate re-exposure. *Nephron* 1998;**78**:336-7.
 5. Gaist D et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001;**12**:565-9.
 6. Gilad R, Lampl Y. Rhabdomyolysis induced by simvastatin and ketoconazole treatment. *Clin Neuropharmacol* 1999;**22**:295-7.
 7. Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2001;**35**:26-31.
 8. Stirling CM, Isles CG. Rhabdomyolysis due to simvastatin in a transplant patient: are some statins safer than others? *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:873-4.
 9. M, Hansten P. Long term safety of hepatic Hydroxymethyl Glutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors: the role of metabolism - monograph for physicians. *Arch Int Med* 2000;**160**:2273-80.

News

Rabdomiolisi da funghi?

In un articolo recentemente apparso sul *New England Journal of Medicine* (1) sono descritti 12 casi di rabdomiolisi, di cui tre mortali, verificatisi in Francia dal 1992 al 2000 in seguito ad ingestione di pasti ricchi di un fungo notoriamente considerato commestibile, il *Tricholoma equestre*. La correlazione *Tricholoma*-rabdomiolisi in questi 12 soggetti pare certa, in quanto il fungo è stato "identificato con certezza ed è stata confermata l'assenza di altre cause quali patologie di tipo batterico, virale, fungino, immunitario o l'esposizione a particolari tossine miotossiche".

Il *Tricholoma equestre* è stato sempre considerato dai testi di micologia un fungo commestibile buono-ottimo, tanto da meritarsi la denominazione di "agarico dei cavalieri", in quanto sembra che nel passato fosse riservato alle mense dei ricchi signori.

È un fungo di colore da giallo-dorato a giallo-verdastro, cappello convesso o piano e anche depresso e superficie leggermente viscida, lamelle fitte di color giallo-oro, carne bianca o leggermente giallognola, odore gradevole, farinoso.

Da non confondere con il *Tricholoma sulfureum*, non commestibile, che però è facilmente identificabile perché odora di zolfo.

L'articolo del *New England Journal of Medicine* si riferisce a sette donne e cinque uomini, ricoverati in ospedale tra il 1992 e il 2000 per grave rabdomiolisi insorta all'incirca una settimana dopo aver mangiato funghi. Tutti i pazienti avevano consumato almeno tre pasti consecutivi a base (anche) di *Tricholoma equestre*, mentre nessuno presentava storia di trauma o qualche altra causa nota, compresa l'assunzione di farmaci, in grado di dare spiegazione all'insorgenza di rabdomiolisi. I pazienti avevano segnalato senso di fatica e debolezza muscolare accompagnata da mialgia, specie nella parte superiore delle gambe, 24-72 ore dopo l'ultimo pasto a base di funghi. La debolezza muscolare era peggiorata nell'arco di 3-4 giorni, con manifestazione di rigidità degli arti e presenza di urine di colore scuro. Tali segni erano accompagnati da eritema facciale, nausea lieve ma non vomito, intensa sudorazione.

Le analisi laboratoristiche iniziali avevano provato la presenza di rabdomiolisi; in un periodo di 15 giorni, i valori di creatininasasi gradualmente si normalizzarono in nove pazienti e la maggior parte dei sintomi scomparve. I restanti tre pazienti, nonostante gli interventi in unità di cure intensive, morirono.

Anche se, a quanto attualmente si sa, gli avvelenamenti da funghi non provocano rabdomiolisi, questa serie di casi correla indiscutibilmente tale condizione con l'ingestione di *Tricholoma equestre*. Secondo gli autori dell'articolo, erano tuttavia necessari ulteriori approfondimenti in grado di dimostrare che questo fungo era stato la causa di rabdomiolisi nei 12 pazienti. Furono pertanto eseguite delle indagini sui topi che confermarono la responsabilità del *Tricholoma equestre* nell'eziologia della rabdomiolisi.

In base ad una ipotesi degli autori dell'articolo, "potrebbe essere una suscettibilità muscolare di origine genetica, smascherata da una sostanza tossica diretta contenuta nel *Tricholoma equestre* quando la quantità ingerita supera certi limiti, ad originare la miopatia. Per questo motivo, i medici dovrebbero tenere presente la possibilità di insorgenza di grave rabdomiolisi dopo ripetute ingestione di *Tricholoma equestre*. Attualmente il trattamento è solo di supporto e si raccomanda l'ospedalizzazione in presenza di pazienti con dispnea, segni di miocardite acuta o anche di insufficienza renale lieve".

1. Bedry R et al. Brief Report. Wild-Mushroom Intoxication as a cause of Rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2001;**343**:798-802.

Alcuni quesiti sulle note 1 e 48

In un incontro recentemente organizzato da specialisti gastroenterologi sono stati posti alcuni quesiti a componenti CUF riguardanti la nota 1 e la nota 48; domande e risposte sono di seguito riportate.

Per comodità dei lettori, le due note, in vigore alla data di pubblicazione del presente Bollettino (Decreto 22 dicembre 2000), si trovano alla fine dell'articolo.

Si ricorda inoltre che la CUF sta procedendo ad una revisione delle note tenendo conto anche delle osservazioni qui riportate.

14 domande sulla nota 1

Domanda 1

Cosa rappresenta la nota 1 per i medici curanti: un obbligo, un invito, un consiglio ad instaurare un trattamento profilattico nei pazienti a rischio? Un medico che decidesse di non instaurare una profilassi nei suddetti pazienti commetterebbe una negligenza grave?

Risposta

La nota 1 illustra i dati in base ai quali il medico deve prendere la sua decisione.

In presenza di un basso rischio, il mancato utilizzo di una profilassi farmacologica, ponderata e discussa con il paziente, non è certo tacciabile di negligenza.

Domanda 2

Nel soggetto considerato a rischio la profilassi è consigliata in ogni caso, oppure solo in caso di comparsa di disturbi dispeptici?

Risposta

Non vi è correlazione tra turbe dispeptiche e danno gastroduodenale (endoscopia) e la sua presenza non dovrebbe essere rilevante, ma va sottolineato come pazienti *senza* dispepsia trattati con H₂ antagonisti hanno un rischio maggiore di complicazioni gastrointestinali. In sostanza, la presenza o meno di sintomi dispeptici non rappresenta un criterio di scelta.

Domanda 3

Cosa si intende con "i pazienti con storia documentata di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante?" Sono emersi dati della letteratura circa un differente rischio di danno da FANS tra pazienti guariti o non guariti con terapia eradicante?

Risposta

Il testo della nota non è chiaro (e verrà modificato nella successiva): si intende che la guarigione di un'ulcera *Helicobacter pylori*-positiva ottenuta con eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*Hp*) non rappresenta di per sé un fattore di rischio per danno gastrointestinale da FANS.

Non vi sono dati circa un diverso rischio di danno da FANS tra tali pazienti (v. domanda 9).

Domanda 4

Perché tra i pazienti a rischio non sono stati inclusi i pazienti che assumono ASA *alle dosi impiegate* per la prevenzione di accidenti cardiovascolari?

Risposta

L'ASA, a qualsiasi dose e in qualsiasi formulazione è associata ad un aumento del rischio di emorragie gastrointestinali. Detto rischio è stimato pari a 1 paziente su 100 che assume ASA per 28 mesi.

- Va ritenuto controverso il rapporto dose/rischio.
- Il rischio di morire per un evento grave g.i. va rapportato al rischio di morire per un evento diverso (infarto, ictus) ove si sospenda l'ASA.

Ad esempio: se NNH per emorragia digestiva causata da ASA è 250/anno:

- NNT per prevenzione secondaria di 1 ictus è 106/anno, 2 ictus sono prevenibili al costo di 1 emorragia.
- NNT per prevenzione primaria di 1 infarto è: 555/anno
- ipertensione 1 infarto è 794/anno;
- 1 infarto è prevenuto al costo di 2 o 3 emorragie digestive.

Domanda 5

Nei pazienti a rischio sono stati inclusi quelli in concomitante terapia con anticoagulanti o corticosteroidi; perchè non includere pazienti in concomitante terapia con ASA?

Risposta

La prossima revisione della nota 1 terrà conto delle nuove conoscenze emerse e includerà anche i pazienti in trattamento con ASA.

Domanda 6

La nota 1 distingue tra FANS selettivi e non: quali FANS vengono considerati selettivi: solo gli inibitori selettivi della COX-2 o coxib oppure anche nimesulide e meloxicam?

Risposta

Solo i coxib per definizione sono selettivi.

Domanda 7

I componenti della CUF ritengono che i trial controllati disponibili con i coxib siano sufficienti per considerare questi farmaci così ben tollerati da evitare una terapia profilattica delle lesioni del tratto gastroenterico superiore? Non ritengono ad esempio che i farmaci di confronto siano stati utilizzati a dosi inusuali nella pratica clinica?

Risposta

Celecoxib e rofecoxib sono meglio tollerati a livello g.i. dei FANS tradizionali.

Non esistono al momento dati pubblicati. Si ritiene che l'associazione cox-2/"gastroprotezione" non può essere giustificata allo stato attuale delle conoscenze.

Domanda 8

Nelle motivazioni della nota 1 si cita una sperimentazione che avrebbe dimostrato che omeprazolo è superiore a misoprostol nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali; in realtà i risultati sono a favore di omeprazolo per quanto concerne le ulcere duodenali, ma di misoprostol per quanto attiene alle ulcere gastriche.

Risposta

Nello studio OMNIUM la percentuale di pazienti che a 6 mesi era in remissione (da ulcere, erosioni multiple e sintomi di dispepsia moderata) con profilassi con omeprazolo (20 mg) e misoprostol (200 mcg bid):

- era uguale nei due gruppi (28%) se si considerano le sole ricorrenze di ulcere o erosioni multiple;
- era a favore dell'omeprazolo (61% vs 48%) se si considerano anche le recidive di dispepsia.

Domanda 9

Perché la CUF non ha fornito indicazioni circa l'utilità o meno di eradicare l'*Hp* nei pazienti che assumono FANS o almeno in quelli con dimostrate lesioni gastriche o duodenali?

Risposta

I dati sono controversi rispetto a:

- ruolo dell'infezione nella patogenesi della m. peptica da FANS;
 - se l'eradicazione dell'*Hp* prima della terapia con FANS è utile.
- Probabilmente è ragionevole trattare l'infezione in un paziente con ulcera che ha usato FANS.
- Testare i pazienti per *Hp* prima dell'inizio della terapia con FANS non viene raccomandato (salvo in presenza di una storia di ulcera progressiva).

Domanda 10

La CUF non fornisce alcuna indicazione circa un criterio fondamentale nella prevenzione: la durata della somministrazione di FANS. La profilassi è consigliata nel lungo termine (> 4 settimane), nel breve termine (fino a 4 settimane) o anche per le assunzioni sporadiche (7-8 giorni ad es.)?

Risposta

Quasi tutti gli studi di profilassi hanno valutato il danno gastrointestinale in studi della durata di almeno 4 settimane.

È certo che il danno da FANS persiste per tutta la durata del trattamento, e anche per qualche settimana dopo l'interruzione.

Domanda 11

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati proposti nella prevenzione delle emorragie da FANS. In realtà i dati esistenti dimostrano solo che questi farmaci sono efficaci nella prevenzione di end point surrogati; disturbi dispeptici ed ulcere gastroduodenali.

Risposta

Gli studi disponibili confermano quanto sopra.

Domanda 12

La nota 1 suggerisce l'impiego di PPI nella prevenzione del danno da FANS, ma non fornisce alcuna chiara indicazione circa il trattamento delle lesioni endoscopicamente dimostrate.

Risposta

Probabilmente le ulcere endoscopicamente documentate vanno trattate anche se possono guarire spontaneamente come riscontrabile negli studi di profilassi con placebo. I PPI sono probabilmente in grado di agire più rapidamente degli anti-H₂.

Domanda 13

Sarebbe stato utile, secondo gli esperti CUF, fornire indicazioni circa la durata massima della terapia profilattica?

Risposta

Se la profilassi serve, deve essere protratta per tutta la durata di esposizione al rischio.

Domanda 14

Quali sono i criteri che hanno convinto la CUF a liberalizzare l'impiego dei PPI nei soggetti in trattamento con FANS?

Risposta

La maggiore efficacia rispetto agli anti-H₂, ampiamente ed impropriamente utilizzati, e la migliore tollerabilità rispetto al misoprostol.

7 domande sulla nota 48

Domanda 1

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) senza esofagite: come si deve documentare?

Risposta

La nota non è una linea-guida; pertanto deliberatamente non prescrive una modalità di diagnosi, che viene lasciata al giudizio clinico del medico.

Domanda 2

Nella MREG è previsto un trattamento sino ad un anno. In base a quali evidenze si è fissato tale limite visto che la malattia nell'80% presenta andamento cronico e recidive alla sospensione?

Risposta

Si presume che dopo un anno di trattamento il medico voglia rivalutare il problema del paziente, clinicamente o con indagini strumentali. La decisione successiva, in assenza di esofagite, può essere un trattamento discontinuo.

Domanda 3

La CUF ritiene che le evidenze disponibili indichino la obbligatorietà di non eradicare l'infezione da *Hp* nei pazienti con MREG?

Risposta

La risposta è "no". Infatti la nota 48 *non* proibisce l'eradicazione di *Hp* nella MREG; solo nella sezione "Motivazioni e criteri applicativi", che non ha significato prescrittivo, è riportato che più recentemente è comparso uno studio il quale trova un beneficio terapeutico da eradicazione di *Hp* nella MREG. Il problema rimane controverso.

Domanda 4

Nota 48. Quello che non c'è: gastrite e duodenite erosive.

Risposta

Si tratta di una diagnosi endoscopica, non clinica. Il medico può trattare o non trattare a seconda del giudizio clinico, che può rientrare nell'ambito della nota e pertanto dell'autorizzazione a trattare.

Domanda 5

Nota 48. Quello che non c'è: lesioni istologiche gravi (atrofia severa e metaplasia intestinale) *Hp*-positive.

Risposta

Rappresentano un'indicazione "ragionevole" all'eradicazione, ma che ancora non possiede evidenza scientifica.

Domanda 6

Nota 48. Quello che non c'è: familiarità *Hp*-positiva di pazienti con cancro gastrico.

Risposta

Potrebbe essere un'indicazione "ragionevole" all'eradicazione, ma ancora senza evidenza scientifica.

Domanda 7

Nota 48. Quello che non c'è: dispepsia non investigata e "test and treat" (si presume con *breath test* o dosaggio *Hp* nelle feci positivi) dove esistono dati a favore di un trattamento empirico.

Risposta

Occorre distinguere:

- Nella dispepsia non investigata ("test and treat"): qualche dato positivo è pubblicato, ma si tratta di dati deboli e di una sintomatologia dai confini indefiniti.

- Nella dispepsia investigata, non ulcerosa: i dati non giustificano l'eradicazione dell'*Hp*.▲

Nota 1

Classe A limitatamente alla seguente indicazione:

- prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti a rischio in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica): Misoprostolo; Lansoprazolo; Omeprazolo; Pantoprazolo; Rabeprazolo.

Motivazioni e criteri applicativi

Si considerano soggetti a rischio:

- gli ultrasessantacinquenni;
- i pazienti con storia documentata di ulcera peptica, non guarita con terapia eradicante, o con storia di pregresse emorragie digestive;
- i pazienti in concomitante terapia con anticoagulanti o con cortisonici.

È noto che i FANS determinano un rischio di ulcera peptica e sue complicanze (perforazione, emorragia), e di emorragia da gastrite erosiva. Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio sopra specificate; il rischio è particolarmente elevato se i FANS sono associati ad anticoagulanti (1).

Il misoprostolo è stato il primo farmaco di cui si è dimostrata l'efficacia nel ridurre l'incidenza degli eventi avversi gastrointestinali (ADR) da FANS. Un trial di grandi dimensioni (8.853 pazienti) ha dimostrato la riduzione di incidenza delle complicanze gravi (perforazione, emorragia, ostruzione pilorica) (2); una meta-analisi di 24 trial ha dimostrato una riduzione di incidenza delle ulcere gastriche (NNT=8) e delle ulcere duodenali (NNT=30) (3). Il misoprostolo ha però una tollerabilità mediocre (dispepsia, dolore addominale, diarrea); nel trial citato (2) i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% p<0,001).

Numerosi trial hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori di pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali rispetto al placebo (4-6). L'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina (7) e con misoprostolo (8) in due trial con uguale disegno. In tutti e due i trial venivano studiati soggetti che seguitavano il trattamento con FANS e avevano già un'ulcera in atto o almeno 10 erosioni, gastriche o duodenali. In entrambi i trial l'omeprazolo era più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) nel guarire le ulcere e nel prevenire le recidive.

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche (3), che sono le più frequenti fra quelle da FANS (9), anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non-sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2-inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguono i FANS (10).

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;**93**:2037-46.
2. Silverstein et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;**123**:241-9.
3. Koch M et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996;**156**:2321-32.
4. Daneshmend TK et al. Abolition by Omeprazole of Aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990;**31**:514-7.
5. Cullen D et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;**12**:135-40.
6. Ekstrom P et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with Omeprazole in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996;**31**:753-8.
7. Yeomans ND et al. A comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998;**338**:719-26.
8. Hawkey CJ et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998;**338**:727-34.
9. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD eds. Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II, 2000:2-3.
10. Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-99.

Nota 48

Classe A, limitatamente ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti indicazioni:

- durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane): ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori*; per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa (primo episodio); malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio);
- durata di trattamento prolungata, fino a un anno: sindrome di Zollinger-Ellison; ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa recidivante; malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

- Cimetidina – Famotidina – Lansoprazolo – Nizatidina – Omeprazolo – Pantoprazolo – Rabeprazolo – Ranitidina - Roxatidina

Motivazioni e criteri applicativi

L'ulcera duodenale è associata a infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.

È stato dimostrato da numerosi trial randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici Hp-positivi a basso grado di malignità.

Il trattamento eradicante invece non migliora la sintomatologia della dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro trial pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante.

In sintesi, il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera per la prevenzione di risanguinamenti (1,2).

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa (3).

La malattia da reflusso gastroesofageo ha tendenza alle recidive, può associarsi a esofagite e può esitare in metaplasia dell'epitelio (esofago di Barrett), a rischio di evoluzione neoplastica. Se la sintomatologia da reflusso è severa e recidivante, nei soggetti oltre i 45 anni, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite (4), i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica (5,6). Si segnala che nei soggetti Hp-positivi la malattia da reflusso gastroesofageo e l'esofagite possono essere aggravate dall'eradicazione dell'infezione, che è pertanto controindicata (7,8).

Per l'impiego degli antisecretori nel danno gastroduodenale da FANS si rimanda alla nota 1.

1. De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;**320**:31-4.
2. Peterson WL et al. *Helicobacter pylori* related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000; **160**:1285-91.
3. Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;**355**:766-7.
4. Baldi F et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;**30**:107-12.
5. Moss SF et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. *J Clin Gastroenterol* 1998;**27**:6-12.
6. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3° eds. Clinical Evidence. London: BMJ Publ Group, 2000:225-35.
7. Labenz J et al. Curing *Helicobacter Pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;**112**:1442-7.
8. Blaser MJ. In a world of black and white, *Helicobacter pylori* is gray. *Ann Intern Med* 1999;**130**:695-7.

La depressione e gli antidepressivi

1. La depressione in medicina generale (v. <i>BIF</i> 2001;1:8-13)	Si mette in luce il ruolo del medico di base, al quale è sempre più richiesto di assumere una parte da protagonista nel controllo di forme di psicopatologia nei pazienti.
2. La farmacologia degli antidepressivi (v. <i>BIF</i> 2001;2:56-61)	Gli antidepressivi vengono proposti secondo una suddivisione per classi e per singoli principi attivi, e vengono esaminati in base alle prove cliniche di efficacia e tossicità esistenti, al fine di garantirne un uso razionale da parte dei professionisti sanitari.
3. Linee-guida per la scelta dei farmaci antidepressivi (v. <i>BIF</i> 2001;3:108-14)	Viene trattato l'uso clinico degli antidepressivi alla luce delle più recenti linee-guida internazionali.
4. Impiego degli antidepressivi al di fuori della depressione	Si forniscono indicazioni terapeutiche aggiuntive degli antidepressivi, il cui impiego non si limita alla cura della depressione.

4. Impiego degli antidepressivi al di fuori della depressione

Disturbi d'ansia ed altre indicazioni potenziali

Premessa

Quest'ultimo contributo ha caratteristiche molto diverse rispetto ai precedenti, sia dal punto di vista dei contenuti che della logica e dello stile con cui i materiali sono presentati. Il titolo di questa rubrica giustifica in un certo senso questo dato di fatto: si discute l'utilizzo di un gruppo terapeutico che si potrebbe chiamare "atipico", poiché coincide solo parzialmente con il profilo delle indicazioni principali. L'"atipicità" deve essere qualificata con tre notazioni, molto diverse ma tra loro complementari:

1) nonostante la sostanziale precarietà dei dati disponibili sull'efficacia, l'uso di questi farmaci al di fuori dell'area della depressione è un dato diffuso;

2) le condizioni di impiego a cui ci si riferisce rappresentano un'area largamente "grigia", in termini di variabilità di percezione dei problemi da parte dei pazienti e di affidabilità diagnostica e valutazione terapeutica;

3) nell'ambito della psichiatria, i problemi che risultano trattati anche con antidepressivi sono oggetto di una profonda revisione e riclassificazione (ancor più quando si tratta di passare dalle pratiche specialistiche alla medicina generale).

Gli elementi che stanno dietro l'"atipicità" trovano una ben precisa corrispondenza nella "atipicità" della letteratura disponibile che viene puntualmente citata, mettendo in evidenza numeri assolutamente

minimali di pazienti, durate di trattamenti largamente non realistiche, ecc.

È chiaro che ci si muove in un'area ancora poco esplorata ed ancor meno "compliant" con le regole generali della medicina delle evidenze, e con le indicazioni ed i principi di metodo ripresi sistematicamente nelle apposite rubriche del *BIF*.

4.1. Antidepressivi e trattamento dei disturbi d'ansia

4.1.1 Disturbo da Panico-Agorafobia

Il disturbo da panico-agorafobia (DP) si caratterizza per la ricorrenza di episodi ansiosi acuti ad insorgenza improvvisa e di breve durata, assai difforni per intensità e manifestazioni neurovegetative; tali episodi critici si associano quasi invariabilmente a manifestazioni ansiose persistenti ed alla paura di luoghi o situazioni nei quali può essere difficile fuggire o essere aiutati (agorafobia). Il trattamento farmacologico del DP è centrato essenzialmente sull'utilizzo di antidepressivi. Infatti, nonostante in letteratura ci siano dati che testimoniano l'efficacia delle benzodiazepine nel trattamento dei sintomi ansiosi acuti connessi al DP (1,2), il rischio elevato di fenomeni di tolleranza/dipendenza/astinenza ne

controindica l'utilizzazione a lungo termine.

Numerosi antidepressivi, appartenenti a classi diverse, hanno ottenuto l'indicazione clinica per il trattamento del DP da parte degli organismi regolatori di numerose nazioni.

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono sicuramente di grande utilità nel trattamento del DP e tra essi imipramina e clomipramina sono quelli maggiormente studiati; questi principi attivi si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre sia la frequenza degli attacchi di panico che l'evitamento fobico conseguente; altri TCA come maprotilina e amoxapina, dotati di ridotta attività serotoninergica a paragone dei due precedenti, non si sono rivelati di pari utilità (3).

Fra gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) la paroxetina è stata la prima molecola ad essere approvata in numerosi paesi, compreso il nostro, per il trattamento specifico del DP. Diversi studi controllati ne hanno dimostrato l'efficacia pari a quella della clomipramina (4) e superiore a quella del placebo (5,6).

La sertralina è il secondo SSRI cui è stata concessa l'indicazione specifica per il trattamento del DP; anche questo principio attivo si è dimostrato superiore rispetto al placebo in vari studi multicentrici controllati (7,8) nel trattamento di pazienti ambulatoriali con diagnosi di DP, con e senza agorafobia, specialmente a dosaggi elevati (100 e 200 mg/die).

Per quanto riguarda la fluvoxamina, in sperimentazioni condotte in doppio cieco (9,10) si è rivelata di efficacia pari a quella della clomipramina e superiore rispetto al placebo nel bloccare le crisi di panico. Inoltre, Black et al. (11) ne hanno sottolineato la maggior efficacia rispetto alla terapia cognitiva.

Gli studi pubblicati sulla fluoxetina sono piuttosto scarsi: Gormann et al. (12) ne hanno riportato l'efficacia nel bloccare le crisi di panico in 9/16 pazienti con diagnosi di DP; Michelson et al. (13), in uno studio controllato (10 e 20 mg/die), ne hanno dimostrato la maggior efficacia rispetto al placebo, a dosaggi di 20 mg/die.

Nello studio di Wade et al. (14) è emerso che il citalopram è dotato di efficacia comparabile a quella della clomipramina e superiore rispetto a quella del placebo, a dosaggi di 20/30 mg/die.

Le informazioni sugli altri antidepressivi sono inferiori. Per quanto concerne l'impiego degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (SNRI), ricordiamo la sperimentazione condotta da Papp et al. (15) che hanno trattato con venlafaxina 13 soggetti con diagnosi di DP secondo i criteri del DSM-IV: dei 10 pazienti che hanno completato il trial tutti sono risultati *responders*. Infine, De Martinis et al. (16) hanno utilizzato con buoni risultati il nefazodone su un campione di 14 pazienti con DP in comorbidità con depressione maggiore, distimia e ansia generalizzata; in 10 pazienti si sono registrati miglioramenti significativi alle diverse scale di valutazione.

4.1.2. Disturbo Ossessivo-Compulsivo

Il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) si caratterizza per la presenza di ossessioni e compulsioni: le ossessioni consistono in pensieri, immagini o impulsi persistenti e pervasivi che generano ansia e disagio; le compulsioni sono invece comportamenti ripetitivi o atti mentali che il soggetto sente di dover eseguire in risposta ad un'ossessione e seguendo criteri di notevole rigidità.

Attualmente soltanto cinque antidepressivi, clomipramina, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina e paroxetina, sono stati approvati in numerosi paesi per il trattamento del DOC. L'efficacia specifica della clomipramina, il più serotoninergico dei TCA, è stata documentata da numerose sperimentazioni cliniche sia in aperto che in doppio cieco controllate vs placebo (17-21). TCA dotati di scarsa attività serotoninergica come nortriptilina, amitriptilina, imipramina e desipramina sono risultati invece scarsamente efficaci nel trattamento del DOC (22-27).

Per quanto concerne gli SSRI, studi in aperto con fluoxetina ne hanno sottolineato l'efficacia terapeutica (28,29) successivamente confermata in sperimentazioni in doppio cieco controllate vs placebo (30,31). Analoghi dati di efficacia sono stati ottenuti da sperimentazioni cliniche con altri SSRI e più precisamente con fluvoxamina, sertralina e paroxetina (32-34). La sertralina è stata utilizzata anche nel trattamento del DOC dell'infanzia.

4.1.3. Fobia Sociale

La fobia sociale (FS) è un disturbo d'ansia che compare nelle classificazioni internazionali (DSM-III, ICD-10) a partire dagli anni '80; si caratterizza essenzialmente per la paura e l'evitamento di situazioni o performance nelle quali l'individuo si espone al giudizio degli altri.

La ricerca clinica sul trattamento farmacologico della FS ha mostrato l'utilità potenziale di composti appartenenti a classi farmacologiche diverse quali inibitori delle monoamino ossidasi (MAO), benzodiazepine e SSRI; di seguito verranno presi in considerazione i principali antidepressivi utilizzati nel trattamento di questo disturbo d'ansia.

Per quanto riguarda gli IMAO, quelli irreversibili sono da considerarsi spiccatamente attivi nel trattamento di questo disturbo, specialmente nelle forme generalizzate; tra essi la tranilcipromina ed in particolare la fenelzina hanno mostrato di possedere una notevole efficacia sulla sensitività interpersonale e sull'ipersensibilità al giudizio ed alla critica; tuttavia anche quelli reversibili come moclobemide e brofaromina sono risultati utili oltreché più maneggevoli e sicuri (35-40).

Una recente meta-analisi ha sottolineato l'utilità clinica degli SSRI come categoria nel trattamento della

FS (41). Schneier et al. (42) hanno condotto il primo studio in aperto con fluoxetina su 12 pazienti: sette di essi hanno presentato un miglioramento da moderato a marcato. Successivamente altre sperimentazioni (43-47) ne hanno confermato l'efficacia.

Per quanto riguarda la fluvoxamina, uno studio in doppio cieco controllato vs placebo (48) è stato condotto su 30 soggetti con FS non in comorbidità con depressione o altri disturbi d'ansia e ne ha testato l'efficacia, riportando una riduzione di oltre il 50% del punteggio della LSAS (*Liebowitz Social Anxiety Scale*). Stein et al. (49) hanno realizzato uno studio multicentrico di 12 settimane in doppio cieco, controllato vs placebo su 92 pazienti, la maggior parte dei quali affetti da FS generalizzata: la fluvoxamina si è mostrata efficace soprattutto nelle forme più gravi ed invalidanti. Diversi studi clinici in aperto e controllati hanno dimostrato l'efficacia della paroxetina (50-54). L'efficacia della sertralina nel trattamento della FS è stata testata in diversi studi naturalistici in aperto (55-58): dal complesso di tali sperimentazioni emerge univocamente una sostanziale utilità nonché una notevole sicurezza d'impiego. L'unico studio in doppio cieco ad oggi disponibile in letteratura è quello condotto da Katzelnick et al. (59), i quali hanno osservato che nei 12 pazienti trattati per 10 settimane con sertralina, a dosi variabili tra 50 e 200 mg/die, i punteggi di gravità sintomatologica diminuivano in maniera significativa rispetto a quelli dei pazienti che avevano ricevuto il placebo.

Dati indicativi di una possibile efficacia del citalopram nella terapia della FS sono stati riportati in alcuni pazienti da Lepola et al. (60). Bower e Stein (61), in uno studio naturalistico in aperto su 22 soggetti, hanno osservato un significativo miglioramento della sintomatologia fobico- sociale.

L'efficacia della venlafaxina, composto unico e prototipo della classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, è stata testata da Kelsey (62) che l'ha utilizzata in uno studio naturalistico in aperto su 9 pazienti con FS ottenendo risultati incoraggianti; a conclusioni analoghe sono giunti Altamura et al. (63) su una casistica limitata.

Infine, alcune sperimentazioni naturalistiche recenti in aperto (64,65) hanno fornito risultati incoraggianti circa l'utilizzo del nefazodone.

4.1.4. Disturbo d'ansia generalizzato

Il disturbo d'ansia generalizzato (GAD) nell'accezione del DSM-IV si caratterizza per la presenza di ansia persistente e ad andamento cronico; la fenomenica clinica è più spesso di grado moderato, raramente grave, l'esordio è insidioso ed il decorso protratto.

Per diverso tempo si è ritenuto che solamente le benzodiazepine ed il buspirone potessero essere utili nel trattamento farmacologico del GAD, tuttavia alcuni studi in doppio cieco e di confronto fra benzodiazepine

(alprazolam, diazepam, clordiazepossido) e imipramina hanno messo in risalto la particolare utilità di quest'ultima nel migliorare il quadro psicopatologico del GAD (66-68).

Per quanto riguarda l'impiego degli SSRI, i dati in letteratura riguardano prevalentemente l'impiego della paroxetina che in sperimentazioni cliniche di confronto con benzodiazepine e TCA (imipramina) si è dimostrata efficace e sicura (69,70).

La venlafaxina è invece il primo antidepressivo approvato negli Stati Uniti come farmaco specifico per il trattamento del GAD nel 1999; precedenti sperimentazioni in doppio cieco e controllate vs placebo ne avevano sostenuto l'efficacia (71-75).

Per quanto riguarda il nefazodone, Hedges et al. (76) ne hanno testato inizialmente l'efficacia in 15 pazienti con diagnosi di GAD: i 12 pazienti che hanno completato il trial risultavano tutti "migliorati" o "molto migliorati". I risultati sono stati in seguito confermati in diversi altri studi (77,78).

4.1.5. Disturbo post-traumatico da stress

Il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) si caratterizza clinicamente per il ripetersi di un'esperienza traumatica (combattimenti, incidenti, catastrofi naturali, violenze sessuali) sia sotto forma di incubi notturni che di ricordi vividi ed improvvisi durante la veglia.

Fra i TCA, amitriptilina e desipramina si sono dimostrati efficaci in trial clinici controllati vs placebo (79,80) mentre, fra gli IMAO, la fenelzina ha fornito buoni risultati in due studi di confronto con imipramina (81,82).

Per quanto riguarda gli SSRI, l'efficacia della sertralina, il primo SSRI approvato negli Stati Uniti per il trattamento del PTSD, è stata testata in alcune sperimentazioni, sia in aperto che in doppio cieco controllate vs placebo, con risultati incoraggianti in termini di efficacia ma non definitivi (83-86); altre sperimentazioni hanno rilevato l'efficacia terapeutica di paroxetina (87), fluoxetina (88), fluvoxamina (89), dell'SNRI venlafaxina (90) e del nefazodone (91).

4.2. Antidepressivi e altre indicazioni potenziali

4.2.1. Disturbo disforico pre-mestruale

Nel trattamento del disturbo disforico pre-mestruale (PMDD), che si manifesta clinicamente con sintomi quali depressione, ansia, tensione, irritabilità e disforia, sono stati utilizzati diversi tipi di antidepressivi e fra questi gli SSRI sono quelli che hanno fornito i risultati più promettenti (92,93). La fluoxetina (94-100) ha ricevuto in Gran Bretagna la registrazione specifica per il trattamento del PMDD, ma sensibilmente efficaci si sono dimostrate anche la sertralina (101), la paroxetina (102,103), la fluvoxamina (104) e il citalopram (105,106); infine, Freeman et al. (107) hanno riportato

buone percentuali di risposta in 33 donne con PMDD che avevano ricevuto nefazodone.

4.2.2. Disturbo di personalità borderline

In considerazione della loro attività di potenziamento sulla trasmissione serotoninergica, si è ritenuto che i farmaci SSRI potessero essere utili nel controllare i comportamenti impulsivi ed auto-eteroaggressivi, che caratterizzano il disturbo di personalità *borderline*.

Diverse sperimentazioni sia in aperto che in doppio cieco controllate (108-111) hanno sottolineato l'utilità della fluoxetina.

Markovitz e Wagner (112) hanno sperimentato la venlafaxina in 44 pazienti *borderline* con risultati promettenti, specialmente in coloro che precedentemente avevano risposto in maniera insoddisfacente agli SSRI.

4.2.3. Disturbi della condotta alimentare ed obesità

Per quanto riguarda l'impiego degli SSRI nel trattamento dell'anoressia nervosa, la maggior parte dei trial clinici ha fornito risultati alquanto deludenti (113), tuttavia, ci sono dati in favore di una loro efficacia specifica nel trattamento della bulimia nervosa (114-117); la fluoxetina è il primo fra gli SSRI ad aver ricevuto l'approvazione per l'utilizzazione in questo tipo di disturbo in numerosi paesi.

L'effetto collaterale "perdita di peso" osservato nelle sperimentazioni cliniche con SSRI, ha indotto ad ipotizzarne un possibile uso in alcune forme di obesità. Levine et al. (118) così come Goldstein et al. (119) hanno registrato, a breve termine, una riduzione significativa del peso corporeo in soggetti obesi trattati, rispettivamente, con fluoxetina e sertralina. A lungo termine, tuttavia, i risultati ottenuti scomparivano e non venivano riscontrate dai ricercatori differenze significative rispetto al placebo. Tale osservazione sarebbe dunque indicativa di una progressiva perdita di efficacia. A conclusioni simili sono giunti anche Wadden et al. (120) che hanno trattato con sertralina 53 soggetti obesi per 54 settimane.

4.2.4. Sindrome da faticabilità cronica

È una sindrome caratterizzata dalla presenza di sintomi quali dolore muscolare ed articolare, stanchezza, disturbi del sonno e della memoria; secondo Gruber et al. (121) si tratterebbe di una forma morbosa riconducibile allo spettro dei disturbi depressivi e come tale migliorerebbe con una terapia a base di farmaci specifici. Al momento attuale, in letteratura, sono disponibili dati che, seppur riferiti a casistiche ristrette, indicherebbero l'efficacia del nefazodone (122,123).

4.2.5. Terapia delle dipendenze

L'osservazione che la dipendenza da una sostanza possa dipendere da una disregolazione del sistema serotoninergico, ha incoraggiato numerosi studi sull'impiego di SSRI in tale condizione. La fluoxetina è stata utilizzata nella terapia dell'alcolismo con risultati modesti (124). Pollack e Rosenbaum (125) hanno sostenuto l'utilità dell'impiego di fluoxetina in soggetti che facevano abuso di cocaina e dipendenti da eroina in trattamento metadonico; Maremmani et al. (126) sostengono che l'aggiunta di fluoxetina ad un trattamento con antagonisti migliori i risultati del trattamento con antagonisti degli oppiacei a tre e sei mesi.

4.2.6. Disassuefazione da fumo di tabacco

Il bupropione è l'unico medicamento di tipo non nicotino approvato negli Stati Uniti per l'impiego nella cessazione da fumo di tabacco; di recente tale farmaco è stato commercializzato con questa indicazione anche in Italia.

Jorenby et al. (127) hanno condotto uno studio in doppio cieco, controllato vs placebo, su 893 soggetti fumatori; in tale sperimentazione si mettevano a confronto bupropione in monoterapia, cerotto nicotino in monoterapia, bupropione in associazione al cerotto e placebo. Il bupropione, in monoterapia o in associazione al cerotto nicotino, ha fornito i risultati migliori in termini di persistenza a lungo termine della condizione di cessazione da fumo.

Dalack et al. (128) hanno realizzato uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato vs placebo, col fine di testare l'utilità della fluoxetina in 39 soggetti fumatori, attualmente non depressi ma con una storia pregressa di depressione. Da tale sperimentazione non sono tuttavia emerse differenze statisticamente significative fra i due gruppi a confronto.

5. Conclusioni

La rassegna della letteratura e la pratica clinica corrente indicano con chiarezza come l'impiego degli antidepressivi sia esteso a numerose condizioni, che esulano dall'ambito ristretto dei disturbi depressivi. *Fermo restando quanto riportato in premessa*, i disturbi d'ansia, per la loro rilevanza sul piano epidemiologico e clinico, costituiscono un vasto settore dove questi composti *possono rappresentare una valida soluzione terapeutica* soprattutto per i trattamenti a lungo termine. Altre indicazioni potenziali come i disturbi di personalità, la dipendenza da sostanze ed i disturbi della condotta alimentare sembrano emergere come indicazioni promettenti *che necessitano di ulteriori approfondimenti*. ▲

La bibliografia di questo articolo è disponibile al sito internet <http://www.sanita.it/farmaci/bollettino/bollettino.htm>

A che punto siamo con la terapia ormonale sostitutiva?

Un documento ufficiale dell'*American Heart Association*

In questi anni si è fatto un gran parlare non solo sulle riviste scientifiche, ma anche sulle riviste femminili, sulle pagine e negli inserti sulla salute dei giornali, del trattamento ormonale sostitutivo per le donne in menopausa. Il tono abituale consiste nel magnificarne i vantaggi, che vanno dalla riduzione dei sintomi legati alla menopausa, alla riduzione dell'osteoporosi e del rischio cardiovascolare. Negli Stati Uniti più di 50 milioni di donne oltre i 50 anni stanno assumendo terapia ormonale sostitutiva; nel nord Europa la percentuale di donne che assumono la terapia ormonale sostitutiva si aggira tra il 30 e il 40%, mentre in Italia la percentuale si colloca intorno al 10%, con valori intorno al 5% nell'Italia meridionale. I medici sono spesso sollecitati a fornire il loro parere a donne che, stimolate da informazioni provenienti da varie fonti, chiedono se sia opportuno iniziare il trattamento ormonale. Il successo di questo trattamento si basa sulla semplicità di somministrazione (un cerotto a rilascio transdermico), sul fatto che riduce i sintomi tipici della menopausa e sul fatto che esistono tutte le premesse che, col tempo, si prevenga osteoporosi e malattie cardiovascolari.

Ci sono già molti dati secondo i quali il trattamento ormonale sostitutivo aumenta l'incidenza di cancro ovarico (1) e alla mammella (2), il rischio tromboembolico e di coledoliti, riduce l'osteoporosi (3,4) e sia inefficace nella prevenzione della malattia di Alzheimer (5) e nella prevenzione dell'ictus cerebrale (6); in questa rassegna ci si limiterà a una valutazione dell'effetto della terapia ormonale sostitutiva sul rischio cardiovascolare.

Terapia ormonale sostitutiva e rischio cardiovascolare

Molti entusiasmi iniziali erano stati desunti da ipotesi di tipo fisiopatologico (se alcuni disturbi e alcune patologie aumentano con la menopausa, è sufficiente prolungare l'equilibrio ormonale femminile per ridurre sintomi e malattie) e da ricerche di tipo osservazionale. Per quanto riguarda le ipotesi fisiopatologiche, si sa che gli estrogeni riducono il livello ematico di colesterolo LDL, della lipoproteina (a) e aumentano il colesterolo HDL, inibiscono l'iperplasia dell'intima, promuovono l'angiogenesi e hanno proprietà antiossidanti; inoltre hanno un effetto favorevole sui livelli di fibrinogeno, dell'attivatore tissutale del plasminogeno, di marker di attivazione piastrinica, sulla viscosità

del plasma e sulla sensibilità all'insulina. D'altra parte aumentano i livelli ematici di proteina C reattiva, per un effetto pro-infiammatorio che potrebbe indurre un'instabilità della placca aterosclerotica e scatenare crisi di angina pectoris o l'infarto miocardico, aumentano il fattore VII e i frammenti 1 e 2 di protrombina. Da queste informazioni rimane il dubbio di quale possa essere il risultato clinico ottenuto dalla somma algebrica degli effetti positivi e negativi riscontrati con le ricerche di base. Per quanto riguarda gli studi di tipo osservazionale, le circa 30 ricerche finora pubblicate dimostrano una riduzione, più o meno marcata, degli eventi coronarici nelle donne che hanno assunto la terapia ormonale. La ricerca osservazionale più importante è quella del *Nurses Health Study* (7), nella quale vengono seguite 121.700 infermiere americane che dal 1976 ogni 2 anni compilano un questionario sui fattori di rischio e sulla comparsa di nuove patologie; dagli ultimi dati pubblicati, risulterebbe, tra le donne senza precedenti cardiovascolari, una riduzione di eventi coronarici in coloro che avevano assunto terapia sostitutiva rispetto a coloro che non l'avevano mai assunta; risulta però che, tra le prime, l'assunzione di dosi pari o maggiori a 0,625 mg di estrogeni al giorno o l'associazione di un progestinico era associata a un'aumentata incidenza di ictus cerebrale.

I limiti delle ricerche di tipo osservazionale

Come è noto però, le ricerche di tipo osservazionale sono limitate da alcuni vizi: le donne che assumono la terapia ormonale sostitutiva sono di solito in migliori condizioni di salute rispetto a quelle che non l'assumono, in secondo luogo, vengono sottoposte a controlli medici più ravvicinati, iniziando più precocemente trattamenti per nuove patologie insorte nel frattempo, in terzo luogo, sono persone più attente alla propria salute e quindi più scrupolose nell'attenersi a un più sano stile di vita, in quarto luogo, sospendono la terapia sostitutiva quando insorge una malattia grave, aumentando artificialmente il tasso di coloro che muoiono in assenza di un trattamento ormonale sostitutivo e, infine, alcuni effetti avversi possono non essere osservati nel gruppo di donne in trattamento, se quelle suscettibili agli eventi avversi muoiono prima che questi ultimi compaiano (8).

Lo studio HERS

Finora sono stati pubblicati i risultati di una sola ricerca clinica randomizzata e controllata, programmata per verificare l'ipotesi che il trattamento coniugato estrogeni/progestinici riduca l'incidenza di eventi coronarici. Sono state seguite per 4 anni 2.763 donne in menopausa con meno di 80 anni, randomizzate ad assumere 0,625 mg di estrogeno + 2,5 mg di medrossiprogesterone o placebo (9). Come atteso dai dati sperimentali, nel gruppo di donne trattate si è ottenuta una riduzione del colesterolo LDL, un aumento del colesterolo HDL, ma non si è osservata alcuna differenza, per quanto riguarda la mortalità totale e l'incidenza di eventi cardiovascolari, come l'infarto miocardico, la morte cardiovascolare, gli interventi di rivascolarizzazione miocardica o l'angina pectoris. Pur nell'ambito di un effetto generale nullo, va segnalato che nel primo anno di trattamento si è notato un aumento degli eventi cardiovascolari tra le donne che assumevano la terapia sostitutiva e una diminuzione nel quarto e quinto anno di trattamento. Nel corso della ricerca è stato osservato un aumento significativo di episodi tromboembolici e di colelitiasi. L'editoriale di commento allo studio HERS su *JAMA* emblematicamente è stato intitolato "la sperimentazione sbarazza le ricerche osservazionali" (10). Infatti, la vicenda della terapia ormonale è un altro chiaro esempio dell'importanza dell'*Evidence-Based Medicine*, secondo la quale sono i dati derivati da ricerche cliniche controllate e non le valutazioni di tipo fisiopatologico che devono guidare i medici nella scelta dei trattamenti.

Nonostante le prove ottenute con lo studio HERS, coloro che ritenevano efficace la terapia ormonale sostitutiva, al di là dell'evidenza sperimentale, hanno sostenuto che se si fosse prolungato il trattamento sarebbe stato dimostrato un effetto favorevole, che erano state arruolate donne troppo anziane (66,7 anni di media) per le quali l'effetto benefico di un trattamento non si sarebbe potuto rilevare e che i risultati negativi potevano dipendere dall'effetto del medrossiprogesterone. D'altronde, anche nello studio ERA (11), in cui era stata valutata le progressione della malattia coronarica in donne cardiopatiche trattate con due differenti regimi ormonali, non era stata dimostrata una riduzione del diametro coronarico, ma si era osservato un aumento di trombosi venose profonde e di embolia polmonare nei gruppi di donne trattate, rispetto a quelle di controllo. Anche da una meta-analisi di 22 trial randomizzati prima del 1997 (12), non era stato evidenziato un effetto cardioprotettivo della terapia ormonale sostitutiva, ma un aumento non significativo del 39% di eventi cardiovascolari e un aumento relativo del rischio di eventi tromboembolici di quasi tre volte. Lo studio HERS invece di

"sbarazzarsi" di dati precedenti non probanti, ha riaperto il dibattito sull'utilità della terapia sostitutiva, tant'è che l'argomento può essere considerato ancora "caldo" e ulteriori ricerche sono in corso. Sono attualmente seguite dal *National Heart, Lung, and Blood Institute* 161.000 donne americane (*Women Health Initiative*, WHI) nell'ambito di tre ricerche cliniche randomizzate con diversi trattamenti preventivi (tra cui la terapia ormonale sostitutiva), di una osservazionale e di una ricerca epidemiologica svolta su diverse popolazioni. Purtroppo i risultati si avranno entro il 2005.

Quali associazioni per prevenire quali patologie

È quindi ormai abbondantemente dimostrato che il rapporto tra estrogeni e malattia coronarica è ben più complesso di ciò che si pensasse in passato e che sono necessarie ulteriori ricerche di base per indirizzare e far progredire la ricerca clinica. Un problema ancora aperto è quale sia l'associazione ormonale più efficace. Mentre inizialmente veniva usata soltanto la terapia estrogenica, è stato in seguito osservato che questa aumenta il rischio di eventi tromboembolici, di colelitiasi, di cancro alla mammella e di tumori all'utero nelle donne non isterectomizzate. Per ridurre l'incidenza di quegli effetti indesiderati, da alcuni anni la terapia ormonale sostitutiva è di solito composta da un'associazione di un estrogeno e un progestinico. Non ci sono ancora dati affidabili per sostenere quale sia il regime più efficace e con quale combinazione di estrogeni e progestinici.

La posizione ufficiale dell'*American Heart Association*

A chiarire le incertezze e i dubbi dibattuti tra sostenitori e detrattori della terapia ormonale sostitutiva è stato pubblicato recentemente un documento ufficiale dell'*American Heart Association* (13) nel quale viene fatto il punto sulle basi biologiche e sui dati sperimentali del trattamento ormonale sostitutivo. L'*American Heart Association* sostiene (v. Box 1) che:

- nelle donne con una pregressa patologia di origine aterosclerotica non sono stati evidenziati benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e addirittura si è osservato un possibile aumento del rischio. I dati di un più lungo *follow up* delle pazienti arruolate nello studio HERS potranno chiarire i dubbi sull'efficacia a lungo termine;
- è possibile che altre associazioni di estrogeni e progestinici possano essere benefiche per la prevenzione di eventi coronarici;

- i dati riguardanti la prevenzione primaria (in donne senza malattia aterosclerotica) sono più inconsistenti di quelli riguardanti la prevenzione secondaria;
- *non ci sono motivi per iniziare un trattamento ormonale sostitutivo in una donna con il solo scopo di adottare un intervento di prevenzione primaria, né per interromperlo una volta iniziato, se la paziente è soddisfatta della terapia;*
- vengono ribadite le linee-guida dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology del

1999, nelle quali si consigliava per tutte le donne un intervento sui fattori di rischio coronarico (abolizione del fumo, alimentazione appropriata, esercizio fisico regolare) e, per quelle che non hanno raggiunto i livelli ottimali di pressione arteriosa e livelli plasmatici di colesterolo, appropriata terapia antipertensiva e ipolipemizzante. Per le donne con malattia coronarica si raccomandavano acido acetil salicilico, anticoagulanti, betabloccanti e ACE-inibitori in base alle specifiche indicazioni cliniche. ▲

BOX 1

Riassunto delle raccomandazioni dell'American Heart Association sul trattamento ormonale sostitutivo

Prevenzione secondaria

- il trattamento ormonale sostitutivo non dovrebbe essere iniziato per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari;
- la decisione di continuare o interrompere il trattamento ormonale sostitutivo in donne con malattia cardiovascolare che stanno assumendo terapia ormonale sostitutiva da lungo tempo dovrebbe prendere in considerazione la valutazione dei benefici non coronarici, i rischi e la preferenza della paziente;
- se una donna sviluppa un evento cardiovascolare o è immobilizzata durante trattamento con terapia ormonale sostitutiva, è prudente considerare l'interruzione del trattamento e considerare la profilassi della trombosi venosa, finché è ospedalizzata, per minimizzare il rischio trombotico associato con l'immobilizzazione. La ripresa della terapia ormonale sostitutiva dovrebbe basarsi su una valutazione dei benefici non coronarici, dei rischi e delle preferenze della paziente.

Prevenzione primaria

- le raccomandazioni cliniche per la prevenzione primaria richiedono ulteriori risultati di ricerche cliniche randomizzate in corso;
- non ci sono dati sufficienti per suggerire che il trattamento ormonale sostitutivo dovrebbe essere iniziato con il solo scopo di prevenire patologie cardiovascolari;
- l'inizio o la continuazione della terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere basata su una valutazione dei benefici non coronarici, i rischi possibili e le preferenze della paziente.

Bibliografia

1. Rodriguez C et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;**285**:1460-5.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;**350**:1047-59.
3. Torgerson D, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2001;**285**:2891-7.
4. Kamel HK et al. Hormone replacement therapy and fractures in older adults. *J Am Ger Soc* 2001;**49**:179-87.
5. Drachman DA et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;**58**:435-40.
6. Grady D et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increased risk for venous thrombosis disease: the Heart and Estrogen/progestin replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;**132**:689-96.
7. Grodstein F et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;**133**:933-41.
8. Mosca L. The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease. *Arch Intern Med* 2000;**160**:2263-2.
9. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research group. *JAMA* 1998;**280**:605-13.
10. Petitti DB. Hormone replacement therapy and heart disease prevention: experimentation trumps observation. *JAMA* 1998;**280**:650-2.
11. Herrinton DM et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;**343**:522-9.
12. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: Pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;**315**:149-53.
13. Mosca L et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;**104**:499-503.

Celecoxib e rofecoxib

Due recenti pubblicazioni sui possibili effetti indesiderati che i COX-2 inibitori possono esercitare a livello cardiovascolare e sul processo riproduttivo hanno attirato particolare attenzione, anche perché celecoxib e rofecoxib hanno subito negli ultimi mesi un impressionante incremento prescrittivo (v. Box 1). Una terza segnalazione apparsa in letteratura riguarda invece gli autori di uno studio clinico sul celecoxib, accusati di parzialità nella comunicazione dei dati alla Food and Drug Administration (FDA), organismo regolatorio americano.

1. Effetti cardiovascolari

Un'analisi di studi clinici su celecoxib e rofecoxib, pubblicata su *JAMA* alla fine di agosto 2001, suggerisce un potenziale aumento dell'incidenza di infarto, angina instabile, ictus ed altri eventi cardiovascolari in pazienti trattati con tali farmaci, suscitando notevoli preoccupazioni (1). Il problema del possibile rischio di tossicità cardiovascolare dei COX-2 inibitori selettivi non è nuovo, ed è già stato discusso in modo approfondito sul *BIF* marzo-aprile 2001 (2).

Da parte di studiosi del *Department of Cardiovascular Medicine* della *Cleveland Clinic*, Ohio, sono stati analizzati gli eventi cardiovascolari osservati in quattro studi clinici realizzati con celecoxib e rofecoxib, ed inoltre gli episodi cardiovascolari prodotti da questi due farmaci e notificati alla *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti. I ricercatori della *Cleveland Clinic* hanno infine attuato un'analisi comparativa indiretta degli infarti del miocardio evidenziati negli studi con rofecoxib (VIGOR) e celecoxib (CLASS), rispetto a quelli osservati nel gruppo placebo (23.407 pazienti) di una meta-analisi di saggi clinici di acido acetilsalicilico verso placebo, in prevenzione primaria di episodi cardiovascolari.

Nel primo studio clinico analizzato, VIGOR (8.076 pazienti con artrite reumatoide trattati per 9 mesi), dal quale furono esclusi, tra gli altri, i pazienti candidati a ricevere un trattamento antiaggregante piastrinico, fu osservata una maggiore incidenza di episodi trombotici cardiovascolari con rofecoxib che con naprossene, RR = 2,38 (IC 95%: 1,39 ÷ 4; p = 0,002) (3).

Nello studio CLASS (8.059 pazienti con artrosi o artrite reumatoide trattati con celecoxib, diclofenac o ibuprofene per 6 mesi), era permesso l'impiego di acido acetilsalicilico in quanti necessitavano di trattamento antiaggregante. Non furono osservate differenze significative relativamente all'incidenza di eventi cardiovascolari tra celecoxib, diclofenac o ibuprofene (4).

Negli studi clinici 085 e 090 hanno partecipato rispettivamente 1.042 e 978 pazienti con artrosi del ginocchio, sottoposti a trattamento con rofecoxib, nabumetone o placebo. Anche in tali studi era permesso l'impiego di acido acetilsalicilico in pazienti necessitanti di trattamento antiaggregante. Non furono riscontrate differenze significative di eventi cardiovascolari tra rofecoxib, nabumetone e placebo (1).

Al contrario, nella meta-analisi degli studi "acido acetilsalicilico vs placebo" di prevenzione primaria cardiovascolare, il confronto indiretto con il gruppo di pazienti sottoposti a placebo ha evidenziato che l'inci-

denza annualizzata di infarto del miocardio è risultata significativamente superiore con gli inibitori selettivi della COX-2 che con placebo: 0,52% placebo; 0,74% rofecoxib; 0,80% celecoxib (1).

Per altro verso, in un congresso europeo di reumatologia del giugno 2001 fu presentata una meta-analisi (di dubbia qualità) che includeva 19 studi (da fase II a fase IV) di rofecoxib verso placebo o verso un FANS (5). In questa meta-analisi fu osservato che il rischio di un evento cardiovascolare trombotico (morte di origine cardiovascolare o sconosciuta, ictus o infarto del miocardio) era simile nei pazienti trattati con rofecoxib, placebo, diclofenac, nabumetone e ibuprofene. Tuttavia, gli episodi cardiovascolari trombotici furono significativamente minori con naprossene che con rofecoxib.

Non è noto se il maggior numero di eventi cardiovascolari osservato nello studio VIGOR si debba attribuire unicamente al fatto che il naprossene agisca nei confronti della COX-1, e conseguentemente presenti attività antiaggregante piastrinica (e gli inibitori della COX-2 no), oppure dipenda, almeno in parte, da un effetto protrombotico del rofecoxib (6). Negli studi CLASS, 085 e 090, in cui i pazienti potevano assumere acido acetilsalicilico come antiaggregante, non furono osservate differenze significative nell'incidenza di episodi cardiovascolari tra gli inibitori della COX-2 e i FANS. Va aggiunto poi che ibuprofene e diclofenac sono farmaci antiaggreganti più deboli del naprossene, il che potrebbe dare spiegazione del perché l'incidenza di eventi cardiovascolari nello studio CLASS non differisca tra gruppi.

Va anche sottolineato che il confronto degli eventi cardiovascolari osservati con rofecoxib e celecoxib, rispetto al gruppo placebo nella meta-analisi dei saggi clinici di acido acetilsalicilico vs placebo in prevenzione primaria, presenta molte limitazioni metodologiche. Ed egualmente, molte limitazioni metodologiche sono presenti nella meta-analisi dei 19 studi con rofecoxib presentati nel congresso europeo di reumatologia.

Alla luce dei dati disponibili, non è ancora chiaro se gli inibitori selettivi della COX-2 presentino o meno azione protrombotica. Per tali motivi, sarebbe opportuno realizzare uno studio clinico controllato, con disegno adeguato, per conoscere se gli inibitori selettivi della COX-2 aumentino o meno il rischio cardiovascolare.

Al presente, finché non saranno disponibili ulteriori dati, se si rende necessario un trattamento prolungato con un farmaco antinfiammatorio, sembra prudente non utilizzare un inibitore selettivo della COX-2 in pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

BOX 1

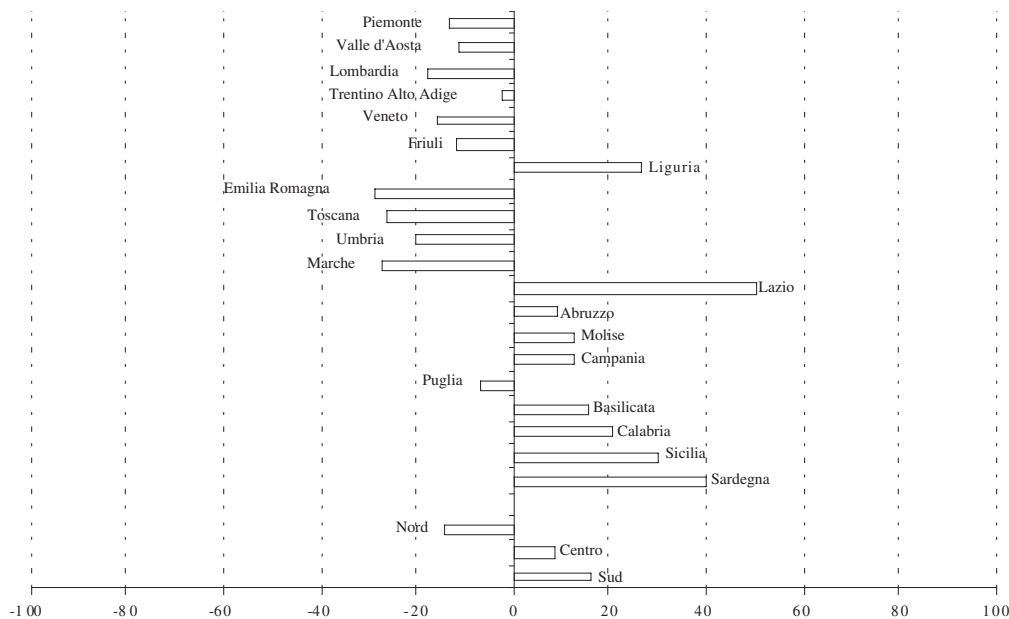
I consumi dei COX-2 inibitori

I farmaci della nota 66 (FANS e inibitori selettivi della COX-2) sono passati da 20 DDD per 1.000 abitanti/die nel I semestre 2000 a 33,82 nel I semestre 2001, facendo registrare un incremento del 70%. Considerando la spesa pro capite, si è passati da L.3.543 nel I semestre 2000 a L.8.241 nel I semestre 2001, con un incremento del 130%. Su tali incrementi ha pesantemente influito l’inserimento in classe A con nota dei Coxib (celecoxib e rofecoxib) nel II semestre 2000.

I Coxib hanno fatto registrare nel I semestre 2001 una spesa di 252 miliardi di lire, di cui 239 miliardi (95%) a carico del SSN. In particolare si può osservare che celecoxib e rofecoxib, nonostante la loro recente introduzione sul mercato, si collocano in assoluto, tra tutti farmaci del SSN, al 12° e 25° posto in ordine di spesa.

Inoltre, come mostrato in Figura 1, i Coxib presentano una forte variabilità regionale. Rispetto alla media nazionale, infatti, le regioni del Nord, del Centro e del Sud fanno registrare, rispettivamente, scostamenti pari a -15%, +9% e +16%; a livello di singole regioni, il Lazio presenta il maggiore scostamento positivo dalla media, con +45%, seguito da Sardegna (+40%) e Liguria (+27%). L’Emilia Romagna è invece la regione dove la spesa lorda pro capite si discosta maggiormente in difetto (-29%), immediatamente seguita da Marche (-27%) e Toscana (-26%).

Figura 1. Coxib, scostamento dalla media nazionale della spesa lorda pro capite pesata regionale nel 2001



Con l’occasione si ricorda che le schede tecniche di celecoxib e rofecoxib riportano, con riferimento ai problemi di natura cardiovascolare, quanto segue:

- Rofecoxib e celecoxib sono controindicati in pazienti che presentano insufficienza cardiaca congestizia grave, per la possibile ritenzione di liquidi e gli edemi che possono causare (v. Box 2).
- I due farmaci devono essere usati con particolare cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o con edema preesistente di altra natura, in quanto l’inibizione delle prostaglandine può causare un peggioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi.

- Altrettanta cautela deve esistere in caso di pazienti con ipertensione arteriosa, in quanto celecoxib e rofecoxib possono aggravarla o scompensarla.
- Possono interferire con gli anticoagulanti orali per cui, se impiegati contemporaneamente, è necessario il monitoraggio dell’indice del tempo di protrombina (INR).
- Celecoxib può essere usato con acido acetilsalicilico a basso dosaggio, ma non può sostituire l’acido acetilsalicilico nella profilassi vascolare a causa della mancanza di effetto sulle piastrine.
- Rofecoxib non può sostituire l’acido acetilsalicilico nella profilassi vascolare a causa della mancanza di effetto sulle piastrine; eventuali terapie antiaggregan-

ti in atto non dovrebbero essere interrotte e, se indicate, dovrebbero essere considerate in pazienti a rischio per, o con storia di, eventi cardiovascolari o di altri eventi trombotici.

- Tra gli effetti avversi di celecoxib e rofecoxib non va esclusa la possibilità di aumentare e aggravare un'ipertensione arteriosa, e di provocare palpitazioni, edemi, insufficienza cardiaca, insufficienza ventricolare sinistra, infarto del miocardio.

- I due farmaci devono essere utilizzati unicamente nelle indicazioni approvate e alle dosi che non devono superare la dose massima giornaliera autorizzata: 25 mg per il rofecoxib e 400 mg per il celecoxib.
- Una compromissione della funzionalità renale o epatica e specialmente un'alterata funzionalità cardiaca sono più facilmente riscontrabili negli anziani, per i quali deve essere impiegata la minima dose efficace dei farmaci, sotto appropriato controllo medico.

BOX 2

Tutti i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), siano essi tradizionali o COX-2 inibitori selettivi, possono precipitare un'insufficienza cardiaca (IC) o scompensarla. Tali effetti sono conseguenti ad inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello renale, che determina aumento delle resistenze vascolari sistemiche, riduzione della perfusione renale, inibizione o riduzione della secrezione di sodio e di acqua.

Uno studio ha evidenziato che il rischio di ospedalizzazione per IC in pazienti trattati contemporaneamente con FANS e diuretici è doppio rispetto ai trattati con soli diuretici (1).

Anche in un'indagine caso-controllo, in cui sono state poste a confronto 149 prime ospedalizzazioni per IC rispetto a 272 ricoveri non per IC, è emerso che l'impiego di FANS (eccetto acido salicilico a basse dosi) durante la settimana precedente l'ingresso si associava a rischio raddoppiato di ricovero per IC (2). Tra i pazienti già con storia di IC, che avevano assunto un FANS, il rischio è risultato 10 volte maggiore. È stato calcolato che i FANS sono stati la causa precipitante nel 19% di tutti i ricoveri ospedalieri per IC. Il rischio era proporzionale alle dosi e all'emivita di eliminazione del FANS. Tra i farmaci più noti ed utilizzati, quelli con emivita più prolungata sono piroxicam (50 ore), meloxicam (20 ore), rofecoxib (17 ore) e naprossene (13 ore); ibuprofene e diclofenac presentano un'emivita di circa 2 ore.

In conclusione, si può ricordare che:

- Tutti i FANS, tradizionali o COX-2 inibitori selettivi, possono precipitare una IC o scompensarla.
- Aumentano il rischio di ricovero ospedaliero per IC, soprattutto di pazienti con storia di tale patologia.
- Tenuto conto di ciò e del fatto che i FANS sono ampiamente utilizzati, specialmente nei pazienti di età avanzata, un aumento anche di modesta entità del rischio relativo di scompenso conseguente al loro impiego può avere implicazioni cliniche e di salute pubblica molto rilevanti.
- I FANS sono molto usati, ma spesso non sono farmaci di prima scelta: ad esempio, le sintomatologie dolorose per le quali trovano largo impiego possono essere risolte con analgesici non antinfiammatori (ad es., paracetamolo) correttamente dosati e somministrati al tempo opportuno.
- In presenza di IC, anche se bene compensata, conviene evitare l'uso di FANS specialmente se il paziente è in trattamento con un diuretico; in ogni caso, conviene evitare l'impiego di FANS con emivita più prolungata.

1. Heerdink ER et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;**158**:1108-12.

2. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;**160**:777-84.

2. Effetti sulla riproduzione

Nel *BIF* n. 4/2000 è stata pubblicata una *review* su celecoxib e rofecoxib e, nel capitolo in cui era esaminato il ruolo di ciclossigenasi-2 in vari processi fisiologici dell'organismo, si riportava quanto segue: "Anche se inizialmente descritte come sostanze che mediano la produzione di prostaglandine patologiche, è dimostrato che le COX-2 catalizzano pure la formazione di prostanoidi coinvolti in importanti funzioni fisiologiche". Per quanto riguarda il processo riproduttivo, l'articolo del *BIF* affermava che "un ruolo fisiologico della COX-2 è dimostrato a livello di ovaie e di utero. L'induzione ormonale ciclica di COX-2 riveste un ruolo

rilevante nel processo ovulatorio; l'inibizione di questa isoforma previene l'ovulazione. La COX-2 uterina è indotta alla fine della gravidanza e si dimostra fondamentale per l'inizio del travaglio. È probabile che gli inibitori selettivi della COX-2 condividano gli stessi effetti dei FANS tradizionali su ovulazione e parto" (7).

Un recente *Commentary* di *Lancet* riprende in considerazione questa problematica relativamente alle conseguenze della inibizione della COX-2 sul processo ovulatorio (8). Nell'articolo sono rammentati alcuni *case-reports* apparsi in letteratura in cui è chiamata in causa la responsabilità di piroxicam, naprossene e diclofenac nell'indurre infertilità femminile, con recupero della fertilità alla sospensione del trattamento (9-

11). È inoltre preso in considerazione uno studio, condotto in doppio cieco, randomizzato e controllato vs placebo, in cui è stato valutato l'effetto del rofecoxib sulla funzione ovarica (12). Per due cicli, 13 donne sono state sottoposte a regolari test ematici e a sonografia al fine di valutare con accuratezza il tempo di ovulazione. In 7 di esse del gruppo placebo, il diametro massimo follicolare preovulatorio risultò mediamente di 21 mm, e i segni di rottura (3 mm di riduzione del diametro del follicolo e comparsa di echi intrafollicolari) si manifestarono entro 36 ore dal picco dell'ormone luteinizzante (LH). Nel gruppo rofecoxib, in cui il diametro massimo follicolare preovulatorio risultò mediamente pari a 30 mm, 4 donne su 6 mostrarono una rottura ritardata del follicolo (> 48 ore dopo il picco dell'LH).

Nei due gruppi di donne, i profili di estradiolo e di progesterone risultarono simili, per cui nelle trattate con rofecoxib è possibile parlare di una condizione denominata LUF (*luteinized unruptured follicle syndrome*), vale a dire che il follicolo non si è rotto pur essendo luteinizzato. Dopo interruzione del farmaco, i cicli successivi sono risultati normali.

Secondo l'autore del *Commentary*, l'implicazione clinica per la fertilità umana è ovvia: l'inibizione della COX-2 può influenzare la fertilizzazione, l'impianto e il mantenimento della gravidanza, così come l'ovulazione. I *case-reports* (9-11) e il lavoro di Pall et al. (12) condotto su donne, oltre a specifiche indagini in vivo e in vitro nei topi, confermano il ruolo critico delle prostaglandine nell'ovulazione. La liberazione di un ovulo dal follicolo completamente formato è originata dall'LH, un ormone ipofisario, e la successiva cascata dei mediatori ovulatori è analoga a un processo infiammatorio (13).

Per le donne che desiderano o meno una gravidanza e stanno assumendo un FANS tradizionale o un COX-2 inibitore selettivo, le implicazioni pratiche sono importanti. Questi farmaci possono prevenire l'ovulazione, o quanto meno ritardarla, senza che vi siano modificazioni dei livelli di progesterone, un *marker* endocrino ampiamente utilizzato dell'ovulazione. Il conseguente follicolo luteinizzato non rotto può essere evidenziato solo con l'ultrasuonografia accoppiata ad una valutazione seriale dell'LH al tempo di ovulazione. L'infertilità che risulta sembra essere reversibile entro poche settimane dall'interruzione del farmaco. Le donne che desiderano una gravidanza dovrebbero pertanto evitare di assumere questi farmaci o ridurre le dosi mentre stanno sviluppando il follicolo monitorato dall'ultrasuonografia.

Altri effetti sulla riproduzione umana dei COX-2 inibitori restano incerti e necessitano di ulteriore attenzione da parte di coloro che trattano giovani donne per malattie infiammatorie croniche che rispondono a questi farmaci.

3. Uno studio con omissione di dati?

Tutto è iniziato con un articolo sul *Washington Post* del 5 agosto 2001, che accusava gli autori dello studio CLASS (4) di avere intenzionalmente fornito al dott. Michael Wolfe, gastroenterologo della *Boston University*, dati incompleti sulla sicurezza del celecoxib, così da indurlo a scrivere, assieme ad un altro autore, un editoriale particolarmente favorevole nei confronti dello studio (e, ovviamente, del farmaco) (14). Il CLASS, uno studio multicentrico, in doppio cieco randomizzato, controllato aveva dimostrato che il celecoxib, a sei mesi, presentava un'incidenza più bassa di complicazioni ulcerose e di ulcere sintomatiche rispetto a due farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) tradizionali, ibuprofene e diclofenac, con cui era stato confrontato. Tale studio è stato ampiamente analizzato e discusso nel *BIF* di marzo-aprile 2001 (2).

Qualche mese dopo, il dott. Wolfe, quale componente dell'*Arthritis Advisory Committee* della FDA, aveva avuto in visione i dati completi dello studio CLASS, che avevano evidenziato risultati alquanto diversi. Lo studio, già completato al tempo in cui il dott. Wolfe aveva scritto l'editoriale, non era durato sei mesi ma molto di più, e quasi tutte le complicazioni ulcerose che si erano verificate a partire dal sesto mese erano comparse nei pazienti trattati con celecoxib. Quando i dati erano stati valutati per la durata complessiva dello studio (12-16 mesi), buona parte dei vantaggi clinici del celecoxib si era notevolmente ridotta.

Anche due recenti lettere, apparse su *JAMA* del 21 novembre 2001, sottolineano l'incompletezza dei risultati dello studio CLASS.

Secondo gli autori di una prima lettera (15), mentre i risultati del CLASS a sei mesi assegnavano a celecoxib una minore incidenza di ulcere sintomatiche e di complicazioni ulcerose rispetto a ibuprofene e diclofenac, una successiva lettura dei dati mostrava di contraddire tali conclusioni. Inoltre, lo studio CLASS pubblicato differiva dal protocollo originale negli *outcome* primari, nell'analisi statistica, nella durata dello studio e nelle conclusioni (16-18). In particolare, dati non pubblicati evidenziavano che il celecoxib determinava un numero di complicazioni ulcerose simile a quello di diclofenac e ibuprofene (16).

Gli autori di questa lettera concludono affermando che quanto non pubblicato non potrà essere ampiamente diffuso e conosciuto dai medici che prescrivono il celecoxib.

Gli autori di una seconda lettera pubblicata su *JAMA* (19) sostengono che, mentre si considerano gli inibitori della COX-2 (come il celecoxib) meno gastrolesivi dei FANS tradizionali, i dati complessivi dello studio CLASS (4), pubblicamente riportati nel sito Web della FDA, mettono in discussione tali convinzioni (18). L'FDA ha evidenziato che "per quanto concerne la sicurezza gastrointestinale superiore, così come per la sicurezza generale, non appare esistere qualsiasi vantaggio significativo per il Celebex" (20).

La lettera poi continua nel sostenere quanto segnalato in quella precedente, e si conclude con l'affermazione che il trend verso un incrementato rischio di evidenti avversi gastrointestinali gravi, specie con una terapia a lungo termine, è particolarmente preoccupante. Da ciò deriva che, fino a quando non vi sarà una conoscenza più approfondita sui rischi dei COX-2 inibitori selettivi, tali farmaci dovrebbero essere prescritti con particolare cautela.

Tre autori del CLASS, tra cui il capofila dello studio Fred Silverstein, rispondono alle critiche sollevate dal *Washington Post* e dalle due lettere pubblicate su *JAMA* (21), affermando che i risultati del CLASS sono stati attentamente valutati dai membri di ciascuno dei comitati di supervisione che avevano pieno accesso ai dati di sei mesi, a quelli di più lungo termine ed alle loro analisi, e tutti i membri di questi comitati si sono trovati d'accordo sulla validità dei dati inviati a *JAMA* per la pubblicazione, sulla appropriatezza delle analisi, sulla interpretazione clinica dei risultati.

Detti autori riconoscono che si sarebbero potute evitare critiche e perplessità spiegando agli editori di *JAMA* perché fosse stato scelto di informarli solo delle analisi a sei mesi, e non dei dati di più lungo termine, quando fu inviato il rapporto del CLASS, ma la scelta era stata dettata dal fatto che gli autori dello studio ritenevano che i dati al sesto mese fossero i più validi sul piano scientifico e clinico. Oltre questo limite temporale, i dati diventavano così confusi da essere difficili da interpretare al fine di valutare la tossicità gastrointestinale correlata al farmaco.

A partire da queste considerazioni, gli autori concludono che le analisi fino a sei mesi delle complicazioni ulcerose e delle ulcere sintomatiche erano meno soggette a errore e meglio riflettevano gli effetti reali dei farmaci, diventando la base del rapporto dello studio.

Bibliografia

1. Mukherjee D et al. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;**286**:954-9.
2. Celecoxib e rofecoxib: quali evidenze da due nuovi studi. *BIF* 2001;**2**:74-7.
3. Mukherjee D et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group *N Engl J Med* 2000;**343**:1520-8.

4. Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;**284**:1247-55.
5. Konstam MA et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;**104**:2280-8.
6. Targum SL. Review of cardiovascular safety database of rofecoxib. *Food and Drug Administration*; 2001.
7. Una nuova classe di farmaci: gli inibitori selettivi della COX-2 o coxib. *BIF* 2000;**4**:12-27.
8. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001;**358**:1287-8.
9. Smith G et al. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinised unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroid anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1996;**35**:458-62.
10. Akil M et al. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol* 1996;**35**:76-8.
11. Mendonca LLF et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000;**39**:880-2.
12. Pall ME et al. Induction of follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomised double-blind study. *Hum Reprod* 2001;**16**:1323-8.
13. Espey LL. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. *Biol Reprod* 1994;**50**:233-8.
14. Lichtenstein DR, Wolfe MM. COX-2-Selective NSAIDs: New and Improved? *JAMA* 2000;**284**:1297-9.
15. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12 month data in a clinical trial on celecoxib. *JAMA* 2001;**286**:2398.
16. Lu HL. Statistical Reviewer Briefing Document for Advisory Committee. Disponibile nel sito: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.doc
17. Goldkind L. Gastrointestinal Highlights of the CLASS Study. Disponibile nel sito: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3677s1_03_goldkind/.
18. Witter J. Medical Officer Review. Disponibile in: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf
19. Wright JM et al. Reporting of 6-month vs 12 month data in a clinical trial on celecoxib. *JAMA* 2001;**286**:2398-9.
20. FDA Panel finds no safety benefit for Celebrex. *Scrip World Pharm News* 2001;**2616**:19.
21. Silverstein FE et al. Reporting of 6-month vs 12 month data in a clinical trial on celecoxib. *JAMA* 2001;**286**:2399.

Aggiornamento delle linee-guida per il trattamento di soggetti a rischio per punture accidentali da aghi infetti

Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;**50**(RR-11):1-52.

In questi ultimi anni sono state rese disponibili diverse nuove terapie dell'epatite B, dell'epatite C e delle infezioni da HIV; i virus di queste patologie sono gli agenti più frequentemente coinvolti in punture accidentali da aghi infetti di medici, infermieri, ed altri operatori sanitari.

Le linee-guida aggiornate dei *Center for Disease Control* (CDC) di Atlanta (USA) sulle modalità di trattamento dei pazienti esposti a queste contaminazioni evidenziano che pochi interventi presentano un valore profilattico provato.

In caso di esposizioni ad alto rischio di epatite B, le nuove raccomandazioni pongono ancora in risalto la vaccinazione e le immunoglobuline specifiche iperimmuni. Non viene invece riservato alcun ruolo all'interferone quale agente utile per la profilassi. In maniera analoga, né la ribavirina né l'interferone (individualmente o in combinazione) impediscono la trasmissione dell'epatite C dopo esposizione. Tuttavia i CDC raccomandano l'indagine frequente dell'epatite C dopo esposizione, perché alcuni dati indicano che l'interferone è più efficace nell'eliminare l'infezione quando la terapia è iniziata precocemente.

Le raccomandazioni per la chemiopprofilassi dopo esposizione a HIV sono divenute ora più complicate,

dal momento che sono possibili molte combinazioni antiretrovirali. Se si ritiene che l'esposizione necessiti di chemiopprofilassi, i CDC suggeriscono un ciclo di un mese di una combinazione antiretrovirale di due farmaci (quali zidovudina - lamivudina, stavudina - lamivudina, didanosina - stavudina). Se il rischio della trasmissione è particolarmente elevato (puntura profonda o esposizione a un volume elevato di sangue, soprattutto se il paziente da cui deriva presenta HIV sintomatico o un'alta carica virale) dovrebbe essere aggiunto un terzo farmaco: indinavir, nelfinavir, efavirenz o abacavir. L'eventuale resistenza nota agli antivirali del paziente infettante dovrebbe guidare nella scelta del farmaco più opportuno.

Le circostanze in cui avvengono le esposizioni ad aghi infetti sono spesso tutt'altro che chiare (per esempio, il sierostato virale del paziente infettante può essere sconosciuto o l'operatore sanitario può non avere risposto al precedente vaccino anti-epatite B). Alcuni suggerimenti per le azioni appropriate da intraprendere in queste ed in altre situazioni completano le linee-guida dei CDC.

Il testo integrale di tali linee-guida è disponibile al sito Internet: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5011a1.htm>. ▲

Arresti cardiaci fatali e non fatali correlati ad anestesia provocati da errori

Fatal and non fatal cardiac arrests related to anaesthesia.

Biboulet P et al. *Can J Anaesth* 2001;**48**:326-32.

“L'origine dell'arresto cardiaco correlato ad anestesia è in genere multifattoriale, comprendendo una stima pre-operatoria inadeguata del rischio, errori o valutazioni sbagliate in corso dell'atto chirurgico e cattive condizioni dei pazienti precedenti l'intervento”.

Queste considerazioni sono degli autori di uno studio prospettico su oltre 100.000 anestesie, eseguite in

pazienti con stato fisico di 1-4 secondo l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA) presso l'*Hôpital Lapeyronie* di Montpellier nel periodo 1989-1995. Nei sei anni dello studio sono state eseguite 45.852 anestesie per chirurgia ortopedica, 19.851 per chirurgia pediatrica, 16.325 per chirurgia urologica, 11.985 per interventi di otorinolaringoiatria, 7.756 per interventi maxil-

lo-facciali. Lo scopo dello studio era di determinare l'incidenza dell'arresto cardiaco durante l'intervento operatorio e nelle prime 12 ore successive, esaminarne le cause e suggerire nuove misure per prevenirlo.

Nel periodo indagato, sono stati identificati 24 arresti cardiaci, 13 dei quali non correlabili ad anestesia. Tra gli 11 arresti correlati ad anestesia, 6 sono risultati mortali, con un'incidenza di arresto cardiaco di 1,1 per 10.000 anestesie e di mortalità di 0,6 per 10.000 anestesie.

Più a rischio sono apparsi i pazienti con stato fisico ASA di 3-4, con un'incidenza di 7,8 arresti per 10.000 anestesie e 4,9 decessi per 10.000 anestesie.

L'arresto cardiaco è stato attribuito a dose eccessiva di anestetico (4 pazienti, di cui 3 durante anestesia spinale, due eseguite in anziani), ipovolemia (2 casi), ipossemia conseguente a difficile gestione delle vie aeree (2 casi), cattivo funzionamento del pacemaker (1 caso). In 2 pazienti non è stato possibile individuare la causa esatta dell'arresto cardiaco, anche se probabilmente si è trattato, in un caso, di iperdosaggio dell'anestetico e, nell'altro, di ipovolemia.

Almeno un errore umano è stato riscontrato in 10 degli 11 arresti cardiaci.

Una stima non adeguata del rischio nella fase pre-operatoria è stata evidenziata in 7 casi su 11: in 4 casi non sono state verificate le patologie dei pazienti,

in 2 è stata sottostimata la difficoltà di gestione delle vie aeree, in un paziente obeso è stata probabilmente ignorata una tromboflebite. Errori o valutazioni erranee durante l'intervento sono state identificate in 10 arresti su 11: inadeguato apporto di liquidi (7 casi), iperdosaggio di anestetico (4 casi), continuazione della procedura chirurgica nonostante uno stato emodinamico instabile (3 casi), errore nella scelta della tecnica di gestione delle vie aeree (2 casi), inserimento di cemento metilmetacrilato in paziente ipovolemico (2 casi), mobilitazione di un paziente ipovolemico (1 caso), inadeguata prevenzione di ipotermia (1 caso). L'associazione tra non adeguata stima del rischio nella fase pre-operatoria ed errori in corso di procedura chirurgica è stata notata in 7 arresti cardiaci su 11.

Secondo gli autori, quanto è emerso dall'indagine suggerisce alcune semplici misure che possono *migliorare la sicurezza* dell'anestesia.

Tra esse, la necessità di:

- migliorare la valutazione preoperatoria delle condizioni cliniche del paziente;
- titolare specificamente il dosaggio d'induzione dell'anestesia in tutti i pazienti con stato fisico ASA di 3-4;
- tenersi pronti ad una intubazione tracheale difficile e, se necessario, utilizzare tecniche di intubazione tracheale vigili. ▲

Quale dovrebbe essere la durata di una terapia anticoagulante orale in pazienti con trombosi venosa profonda idiopatica?

Uno studio eseguito da ricercatori italiani

Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis.
Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2001;**345**:165-9.

È noto che in pazienti con trombosi venosa profonda idiopatica, prolungando la durata della terapia anticoagulante oltre tre mesi si riduce, durante il tempo della terapia, l'incidenza di recidive. Ma è controversa l'eventualità che questo beneficio terapeutico si protragga anche dopo la sospensione della terapia.

Lo studio qui presentato ha lo scopo di rispondere a questa domanda. Sono stati inclusi in esso 267 pazienti con un primo episodio di trombosi venosa profonda prossimale idiopatica, tutti trattati con warfarin per tre mesi (target INR compreso tra 2 e 3). Alla fine dei tre mesi di warfarin, i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 133 pazienti sospendevano il trattamento,

134 lo proseguivano per altri nove mesi (e dunque, per una durata totale di un anno).

L'end point primario dello studio era costituito dalla recidiva di tromboembolia venosa sintomatica, oggettivamente confermata, durante un *follow up* della durata di almeno due anni. I dati sono analizzati e qui riportati secondo il criterio *intention-to-treat*.

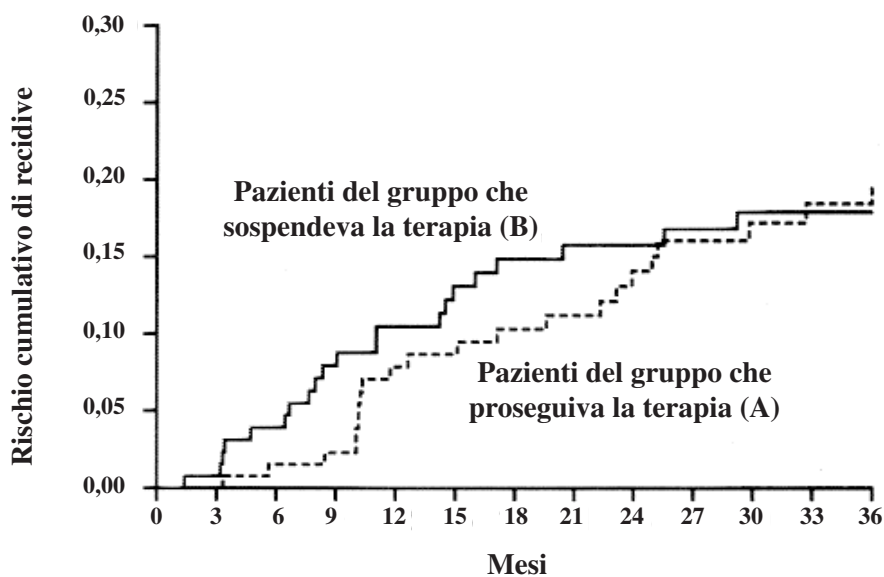
Nei nove mesi successivi alla randomizzazione, l'incidenza di nuovi episodi di trombosi venosa era minore nel gruppo randomizzato a continuare il trattamento con warfarin (gruppo A) rispetto a quello in cui il warfarin era stato sospeso (gruppo B): rispettivamente, 4,6 per cento pazienti/anno e 12,3 per cento pazienti/anno;

rischio relativo 0,36 e IC 95%: 0,12÷1,11. Da notare che il trattamento era stato in realtà sospeso in 3 su 4 dei pazienti che ebbero una trombosi venosa fra quelli randomizzati a seguire il warfarin.

Secondo il protocollo, nei due gruppi in trial il *follow up* fu seguito dopo il 9° mese dalla randomizzazione (e dopo 1 anno dalla trombosi venosa originaria); durante quest'ultima parte del *follow up*, i pazienti di entrambi i gruppi non erano trattati con warfarin. L'incidenza di nuove trombosi venose durante l'intero periodo *non coperto con warfarin* (29,4 mesi nel gruppo A; 37,4 mesi nel gruppo B) fu uguale: 5,0 per cento pazienti/anno nel gruppo A e 5,1 per cento pazienti/anno nel gruppo B. Come mostra il grafico presentato nell'articolo (Figura 1), durante l'intera durata dello studio le recidive di trombosi venosa si manifestarono quasi esclusivamente nel periodo non coperto dal trattamento con warfarin, che aveva avuto inizio subito dopo la randomizzazione nel gruppo B e 9

mesi dopo la randomizzazione nel gruppo A. Ma l'incidenza globale di trombosi venosa stimata durante l'intera durata dello studio fu uguale, dimostrando che il prolungamento del warfarin oltre il 3° mese ritarda l'incidenza di nuove trombosi venose, ma – se si protrae l'osservazione per un tempo sufficiente dopo la sospensione del trattamento – globalmente non la riduce. Inoltre, le emorragie maggiori (nessuna fatale) erano il doppio nei pazienti del gruppo A (3,0%) rispetto a quelle nel gruppo B (1,5%). Nella discussione, gli Autori dello studio osservano che oltre la metà delle nuove trombosi venose dopo sospensione del warfarin si verificavano nell'arto controlaterale a quello della trombosi iniziale, suggerendo una preminente importanza di fattori di ipercoagulabilità rispetto a cause locali; e prospettano l'ipotesi che l'identificazione di tali fattori potrebbe selezionare pazienti in cui esaminare il rapporto beneficio/rischio di una terapia anticoagulante a tempo indefinito, eventualmente a basso dosaggio. ▲

Figura 1. Rischio cumulativo di recidive di tromboembolia venosa nei pazienti dei gruppi A e B



Segnalazioni di reazioni avverse da statine

Premessa

Negli ultimi anni la normativa europea ha cercato di "armonizzare" le procedure di segnalazione delle reazioni avverse da farmaci con leggi condivise dai diversi Stati Membri e, seppur ancora con alcuni limiti, ha definito ruoli e modalità operative, e ha ribadito che la segnalazione spontanea continua ad essere il nucleo centrale di qualsiasi sistema di farmacovigilanza.

In Italia, la normativa vigente in materia di farmacovigilanza prevede dal 1987 per tutti i medici, indipendentemente dalle modalità di esercizio della propria attività, l'obbligo di segnalare tutte le reazioni avverse da farmaci (ADR, dall'inglese *Adverse Drug Reaction*) alle competenti strutture del SSN (DL 30 ottobre 1987, n.443). Nel 1997 l'obbligo di segnalazione, limitatamente ai medicinali non soggetti a prescrizione medica, è stato esteso anche ai farmacisti.

Pertanto l'attività di sorveglianza dei medicinali viene svolta con il fondamentale contributo dei medici e dei farmacisti che, nello svolgimento delle proprie attività di assistenza e cura dei pazienti, sono le persone che più direttamente vengono a conoscenza di effetti collaterali negativi prodotti dall'assunzione di farmaci.

Nel nostro Paese è attualmente in corso la riscrittura di un programma generale di farmacovigilanza, in grado di tradurre nelle norme, con un linguaggio comprensibile, la metodologia e le conoscenze circa la sorveglianza epidemiologica delle reazioni avverse da farmaci e, più in generale, del rapporto rischio/beneficio dei trattamenti farmacologici e terapeutici. Recentemente è stata istituita una rete informatica che consente la trasmissione non solo di dati ma anche di informazioni (rete culturale) tra i servizi di farmacovigilanza delle ASL e il Ministero della salute e le Regioni, sulla base di quello che è già stato avviato con successo in molti Paesi.

Casi di rabdomiolisi da statine segnalati da agenzie regolatorie ed altri organismi

Segnalazioni di miopatia e rabdomiolisi, sono stati riportati, sebbene in casi rari, con tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi disponibili in commercio: si riporta di seguito un approfondimento della situazione italiana e un quadro generale delle segnalazioni pervenute a livello internazionale.

È importante tuttavia sottolineare come la valutazione del rischio debba essere sempre associata ad una parallela valutazione dei benefici. Allo stato attuale

delle conoscenze va ribadito che le statine, se usate secondo le indicazioni, presentano un rapporto beneficio/rischio favorevole. Per ogni 1.000 pazienti trattati per 5 anni, infatti, si può stimare una riduzione di circa 80 eventi cardiovascolari maggiori (tra cui circa 30 di mortalità coronarica) tra coloro che hanno già avuto un infarto (studi: 4S, CARE, LIPID) e di circa 24 (tra cui circa 6 di mortalità coronarica) tra i trattati in prevenzione primaria (studio WOSCOPS).

Il contesto italiano

I due principali fattori di rischio (le dosi elevate e l'assunzione concomitante di gemfibrozil), verso i quali puntano tutte le analisi relative alla tollerabilità della cerivastatina, dovrebbero essere stati di limitato impatto sulla situazione italiana, nella quale la prescrizione è stata quasi interamente concentrata sul dosaggio di 0,2 mg e con una frequenza di prescrizione concomitante di gemfibrozil di circa l'1,3%. Una valutazione precisa si potrebbe avere conducendo uno specifico studio epidemiologico retrospettivo sull'uso di statine e insorgenza di rabdomiolisi.

In Italia l'uso della cerivastatina è stato prevalentemente (il 96,5% del consumo complessivo) quello legato al dosaggio di 0,2 mg. Le confezioni da 0,4 mg sono state presenti sul mercato italiano per poco più di 2 mesi, rappresentando una quota del 3,1% delle giornate di terapie complessivamente prescritte in Italia per la cerivastatina. Le confezioni da 0,1 mg hanno rappresentato una quota residuale limitata (0,4%).

Nella Tabella 1 sono riportati i dati aggiornati al 29 agosto 2001 relativamente alle 122 segnalazioni giunte alla Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza in merito ad eventi avversi potenzialmente legati all'uso della cerivastatina.

L'elevata proporzione di segnalazioni giunte solo dopo il 15 agosto 2001 (vale a dire nel periodo in cui la stampa ha dedicato particolare attenzione all'evento del ritiro del farmaco) indica come sia consistente il problema della sottosegnalazione in Italia (v. Tabella 2).

L'importanza delle segnalazioni spontanee, che costituiscono una parte fondamentale del complessivo sistema di farmacovigilanza, pone in luce l'urgenza di una serie di iniziative volte ad aumentare in Italia la sensibilità degli operatori sanitari nei riguardi di questa problematica.

Tabella 1. Segnalazioni di reazioni avverse a cerivastatina in Italia (dati al 29 agosto 2001)

Numero totale di segnalazioni	122
Età mediana dei pazienti, anni (range)	65 (39 – 84)
Maschi/Femmine	49/69 (4 non disponibili)
Gravità	
- decessi *	4
- evento grave	26
- evento non grave	19
- gravità non indicata	73
Tipo di evento #	
- rabdomiolisi	21
- mialgia/miopia	49
- altri eventi (cefalea, gastralgia, ecc.)	52
Eventi occorsi in concomitanza con:	
- gemfibrozil	11
- ciclosporina	1

* 3 decessi sono occorsi in casi sospetti di rabdomiolisi; 1 decesso è avvenuto per infarto.

La maggior parte degli eventi ha avuto un'evoluzione positiva.

Tabella 2. Distribuzione per anno delle segnalazioni di eventi avversi da cerivastatina in Italia

Evento	1998	1999	2000	Gen-Giu 2001	Lug-Ago 2001	Totale
rabdomiolisi	1	1	2	4	13	21
mialgia/miopia	3	4	8	11	23	49
altro evento	11	12	9	7	13	52
Totale	15	17	19	22 **	49 **	122

** delle complessive 71 segnalazioni ricevute nel 2001, 67 sono pervenute al Ministero della Salute dopo il 15 agosto 2001 e si riferiscono a soggetti che erano in trattamento prima del ritiro del farmaco dal mercato.

Il contesto internazionale

In un documento della Bayer del 14 agosto 2001, intitolato “Global Safety Statement”, riportante dati aggiornati al 30 giugno 2001, la rabdomiolisi appare essere segnalata ad un più alto tasso con la cerivastatina quando quest'ultima è assunta in concomitanza con il gemfibrozil.

Al 30 giugno 2001, per la cerivastatina in monoterapia, sono stati segnalati **677** casi di rabdomiolisi corrispondenti ad un tasso di **9,3x100.000** anni-persona¹ di trattamento.

Per la combinazione con il gemfibrozil i casi sono stati **426** corrispondenti ad un tasso di **284x100.000** anni-persona di trattamento.

Farmaco	Numero di rabdomiolisi segnalate	Anni-persona di trattamento x 100.000	Tasso x 100.000
cerivastatina in monoterapia	677	73	9,3
cerivastatina+gemfibrozil	426	1,5	284
Totale	1.103	74,5	14,8

¹ Viene così definita una densità di incidenza e cioè il n° di eventi rapportati a tempo/persona di utilizzo

Complessivamente, in questo documento la Bayer riporta dunque **1.103** casi di rabdomiolisi, corrispondenti ad un tasso di circa **15x100.000** anni-persona di trattamento.

Dai rapporti forniti dalle aziende produttrici di altre statine nel giugno 2001, i tassi di segnalazione per eventi di rabdomiolisi a livello mondiale sono i seguenti:

Principio attivo	Trattamento (milioni di anni-persona)	Rabdomiolisi segnalate	Tasso (x100.000)	Periodo di riferimento (sino al)
atorvastatina	21	179	0,8	31/01/01
fluvastatina	9	49	0,5	31/12/00
pravastatina	32	195	0,6	31/12/00
simvastatina	48	540	1,1	31/12/00
cerivastatina	7,4	1103	15	30/06/01

La cerivastatina ha dunque un tasso di segnalazione di rabdomiolisi da 13 a 30 volte più alto rispetto a quello delle altre statine.

Complessivamente, il maggior rischio della cerivastatina rispetto alle altre statine sembra essere

legato alla combinazione di due fattori: l'uso concomitante del gemfibrozil ed il ricorso alle confezioni ad alto dosaggio (soprattutto la confezione da 0,8 mg commercializzata negli USA ed in Gran Bretagna). ▲

Si comunica ai lettori che è disponibile all'indirizzo <http://www.sanita.it/osmed/> la nuova versione del Rapporto Nazionale su *L'Uso dei Farmaci in Italia* – I semestre 2001, accompagnato da un primo breve aggiornamento dei dati al 30 settembre 2001. Il Rapporto è stato pubblicato dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) istituito presso la Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza del Ministero della Salute.

Continua l'attività del centro di informazione *Infoline* accessibile per informazioni sui farmaci tramite il telefono verde **800.571.661**.

Informazioni utili per un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci con particolare riguardo a problematiche di Farmacovigilanza sono disponibili all'indirizzo: http://www.sanita.it/farmaci/note_informative.

La Redazione del *BIF* informa inoltre tutti i lettori che è stata attivata la rete per la Farmacovigilanza (<http://www.sanita.it/sanita/farmacovigilanza/>) per fornire uno strumento di comunicazione e informazione a tutti i referenti di farmacovigilanza di Regioni, ASL, Aziende Ospedaliere, I.R.C.C.S e industrie farmaceutiche con lo scopo di formare una comunità di esperti per segnalare e ricevere informazioni sulle reazioni avverse dei farmaci.

Dear Doctor Letter



Si pubblicano di seguito tre "Dear Doctor Letter", recentemente inviate ai medici - la prima da parte del Ministero della Salute, le altre da aziende farmaceutiche - per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Le Dear Doctor Letter sono concordate con il Ministero che quindi ne condivide i contenuti; con la loro pubblicazione sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci si intende sottolinearne l'importanza e facilitarne l'archiviazione. Si ricorda inoltre che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere all'Ufficio VI della Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza via fax, al numero 06 59943554.

1. Applicazioni cliniche e profilo di tollerabilità delle statine

Egregio Dottore,

Le scriviamo questa lettera per informarLa su alcuni aspetti che riguardano le applicazioni cliniche ed il profilo di tollerabilità delle statine o inibitori della HMG-CoA reduttasi alla luce della recente vicenda riguardante il ritiro dal commercio della cerivastatina a causa di un'aumentata incidenza di reazioni avverse muscolo-scheletriche.

Le indicazioni delle statine

Ricorderà certamente che le statine attualmente in commercio in Italia (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina) sono indicate per la terapia dell'ipercolesterolemia quando la risposta a modificazioni dello stile di vita (in particolare l'adozione di una sana alimentazione e l'aumento dell'attività fisica) e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata. Questi farmaci sono dispensati in regime di rimborsabilità (Classe A) limitatamente alle indicazioni come descritte dalla nota 13, cioè "dislipidemie familiari e ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore ed in pazienti con cardiopatia ischemica". A questo proposito, Le rammentiamo i livelli di LDL in corrispondenza dei quali è necessario considerare l'applicazione di una terapia farmacologica secondo le linee-guida riportate in *I Farmaci del Servizio Sanitario Nazionale* 2001;1:613-6, (distribuito a tutti i medici):

- in soggetti con rischio > 20%: \geq 115 mg/dL;
- in pazienti con cardiopatia ischemica con elevato rischio di infarto: >100 mg/dL;
- in pazienti con cardiopatia ischemica con basso rischio di infarto: >130 mg/dL.

Le ricordiamo che per le statine non risultano approvate indicazioni che riguardano patologie diverse da quelle sopra descritte.

La Commissione Unica del Farmaco ha recentemente ribadito che tutte le statine presentano efficacia equivalente nel trattamento della ipercolesterolemia, non considerata come tale, ma nel contesto di un profilo di rischio cardiovascolare globale. Il medico sceglierà il principio attivo secondo le caratteristiche cliniche del singolo paziente ed in base ai dati che provengono dagli studi clinici controllati, già riportati nelle motivazioni della stessa nota 13. I risultati di questi studi dimostrano effetti favorevoli nella riduzione di mortalità o di eventi cardiovascolari maggiori (come l'infarto del miocardio) con un abbassamento della colesterolemia di circa il 20-30%. Non è certo che un ulteriore abbassamento della colesterolemia possa determinare effetti clinici più favorevoli.

Il rapporto beneficio/rischio delle statine

Il ritiro dal commercio della cerivastatina per il riscontro di fenomeni di tossicità a carico della muscolatura striata ha posto l'interrogativo se tale problema sia condiviso anche dalle altre statine, in modo tale da comprometterne il rapporto benefi-

cio/rischio. Allo stato attuale delle nostre conoscenze va ribadito come le statine presentano un rapporto beneficio/rischio ampiamente favorevole. La più recente revisione sistematica dei dati disponibili fa riferimento a 36 studi clinici controllati (1). Il beneficio atteso si può stimare in termini di 50-150 eventi cardiovascolari maggiori evitabili per ogni 1.000 pazienti trattati per 5 anni, mentre il rischio generale di miopatie (non necessariamente legate a rhabdomiolisi) si colloca invece tra 0,7 e 5,4 per 1.000 pazienti trattati per 5 anni. Altri farmaci ipocolesterolemizzanti (come il gemfibrozil ed altri fibrati, le resine a scambio ionico, la niacina) presentano un'incidenza analoga di reazioni avverse di questo tipo.

I principali fattori di rischio per la comparsa di reazioni avverse da statine sono rappresentati dalla dose, dall'età del paziente, dall'associazione con altri farmaci, dalla concomitante presenza di altre patologie.

Le reazioni avverse provocate dalle statine, in particolare quelle a carico del muscolo striato, sono dose-dipendenti. In generale, una riduzione della colesterolemia del 20-30% si può ottenere con dosi tra 10 e 40 mg/die per le varie statine attualmente in commercio. A fronte di un possibile aumento delle reazioni avverse, non è certo quale possa essere il beneficio aggiuntivo di dosi più elevate. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, solo nelle ipercolesterolemie familiari sembra ragionevole aumentare ulteriormente la posologia di questi farmaci. Questi casi, per altro rari, devono essere seguiti molto attenta-

mente così da evidenziare precocemente la eventuale comparsa di reazioni avverse.

Gli studi clinici di popolazione hanno escluso per protocollo i pazienti con età superiore ai 75 anni: ciò comporta l'assenza di informazioni affidabili per i soggetti ultrasettantacinquenni. La prescrizione di statine in questi casi dovrebbe implicare una valutazione scrupolosa del profilo di rischio e un monitoraggio attento delle possibili reazioni avverse.

La miotossicità (mialgia, miosite, miopatia, rhabdomiolisi), dipendente dall'associazione di statine con fibrati o con altri farmaci (come eritromicina, itraconazolo, ciclosporina), è ben documentata. In particolare, l'incidenza di miopatia indotta dall'associazione statine-fibrati può raggiungere valori più alti in pazienti con fattori predisponenti (2). *Pertanto*, la terapia combinata di statine e fibrati deve essere adottata con molta cautela e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio. In ogni caso, presunte differenze tra le varie statine nell'interazione con i sistemi enzimatici del fegato non giustificano diversi profili di tollerabilità. Farmaci che più raramente possono ridurre la tollerabilità delle statine sono quelle sostanze che esercitano potenziali effetti miotossici o che comunque sono in grado di aumentare i loro livelli plasmatici. L'esercizio fisico strenuo e la sudorazione profusa possono pure favorire la comparsa di reazioni avverse.

È estremamente importante rendere edotto il paziente sulla nozione di rapporto beneficio/rischio. Egli deve sapere che tale rapporto per le statine è ampiamente favorevole, ma deve conoscere i rischi ed i segni premonitori della miotossicità da statine. Il medico deve vigilare attentamente sull'insorgenza di tali segni e le possibili complicazioni come l'insufficienza renale acuta da rhabdomiolisi, formulando un sospetto clinico quando il paziente lamenta debolezza e dolori muscolari non dipendenti da altre cause,

soprattutto se accompagnati da altri sintomi di tipo influenzale e urine scure.

Oltre il periodico controllo delle transaminasi, i pazienti che riportano sintomi di questo genere devono eseguire un dosaggio della creatina fosfochinasi (CPK). La sospensione della terapia e l'esecuzione di indagini approfondite sulla funzionalità renale possono essere applicate in caso di aumento sostenuto di CPK (valutabile tra 3 e 5 volte i valori normali) se accompagnato ad altri segni di miotossicità. In questi casi, le alterazioni bioumoralmente si risolvono dopo la sospensione dei farmaci.

In conclusione, le statine rimangono farmaci importanti per molti pazienti essendo in grado di ridurre in modo rilevante la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Il rischio di reazioni avverse (inclusa la miotossicità) non deve spingere il medico a non utilizzare o sospendere un trattamento potenzialmente utile se impiegato in modo appropriato. I pazienti che ne hanno l'indicazione e che erano in trattamento con cerivastatina, possono continuare la terapia ipocolesterolemizzante con un'altra statina.

Bibliografia

1. Shek A, Ferrill MJ. Statin-Fibrate combination therapy. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001;**35**:908-17
2. Ucar M et al. HMA-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Safety* 2000;**22**:441-57.

2. Segnalazioni di eritroblastopenia in pazienti trattati con EPREX[®], EPOXITIN[®] e GLOBUREN[®] (epoetina alfa)

Egregio Dottore,

Janssen-Cilag SpA d'accordo con il Ministero della Salute, desidera fornirLe alcune informazioni sulla sicurezza della specialità medicinale a base di epoetina alfa commercializzata in Italia con i marchi EPREX[®], EPOXITIN[®],

GLOBUREN[®], prodotto biologico indicato nel trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica (IRC), a chemioterapia nei pazienti neoplastici, e indicata nel trattamento di pazienti sottoposti a predeposito di sangue autologo ed in occasione di interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva. Dall'esperienza post-marketing in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), la maggior parte dei quali in trattamento con EPREX[®] o con altre eritropoietine, sono emersi casi molto rari di aplasia specifica della serie rossa (eritroblastopenia).

Alla data del 15 settembre 2001, sono stati segnalati 40 casi accertati o sospetti di aplasia specifica della serie rossa (eritroblastopenia) in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati con EPREX[®], la maggior parte dei quali verificatasi dopo il 1998.

Il tasso di segnalazione per l'evento nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) è < 1:10.000. Il caso tipico è rappresentato dai pazienti che, a distanza di mesi o anni dall'inizio del trattamento, hanno mostrato un improvviso peggioramento dell'anemia, resistente a progressivi incrementi della dose di eritropoietina.

L'aplasia specifica della serie rossa (eritroblastopenia) è stata confermata dall'esecuzione di un esame del midollo osseo e nella maggior parte dei casi sono stati osservati nel siero anticorpi anti-eritropoietine. Molti di questi pazienti sono diventati dipendenti da trasfusione e non hanno risposto al trattamento con altre eritropoietine.

Janssen-Cilag ha provveduto alla revisione dei Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti per l'inserimento di queste informazioni, nei paragrafi Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso, Effetti indesiderati e Proprietà farmacologiche.

Si raccomanda agli specialisti di considerare attentamente le modifiche apportate ai Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.

In pazienti che mostrino una perdita improvvisa di efficacia devono essere valutate le cause note che impediscono la risposta (come carenza di ferro, folati e Vitamina B12, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdite di sangue, emolisi). Se nessuna causa viene identificata, deve essere considerata l'esecuzione di un esame del midollo osseo. In caso di diagnosi di aplasia specifica della serie rossa, deve essere considerata l'esecuzione di test per gli anticorpi antieritropoietina ed il trattamento con EPREX[®], EPOXITIN[®] E GLOBUREN[®] deve essere interrotto. Si raccomanda di non dirottare il paziente verso il trattamento con altre eritropoietine. Devono essere escluse altre cause di aplasia specifica della serie rossa e deve essere istituita una appropriata terapia.

Si raccomanda inoltre, ai medici ed ai farmacisti di attenersi alle indicazioni riportate nel paragrafo 6.4 dei Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti, relativamente alle condizioni di conservazione: tra 2° e 8° C in confezionamento integro, non congelare.

Tali informazioni devono essere comunicate ai pazienti da parte del medico come riportato nei fogli illustrativi.

3. TOPAMAX[®] (topiramato) e rischio di insorgenza di gravi manifestazioni oftalmiche

Egregio Dottore,

Janssen-Cilag desidera informarLa che è stata osservata, in pazienti trattati con topiramato, la possibilità

di sviluppare una sindrome oculare, caratterizzata da miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso.

In seguito alle azioni di farmacovigilanza in atto dalla commercializzazione del farmaco TOPAMAX[®], con il quale sono stati messi in trattamento nel mondo oltre 825.000 pazienti, si sono riscontrati 23 casi di questa sindrome oculare: 22 nell'adulto, 1 nel paziente pediatrico.

Questa sindrome potrebbe essere associata a versamento supraciliare che comporta uno spostamento in avanti del cristallino e dell'iride, con glaucoma secondario ad angolo chiuso.

I sintomi compaiono in genere entro il primo mese di terapia; nei casi osservati i pazienti riportavano un'improvvisa diminuzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. L'esame dell'occhio rivelava miopia, arrossamento, riduzione di profondità della camera anteriore dell'occhio ed elevata pressione intraoculare, in presenza o meno di midriasi.

Se un paziente sviluppa la sindrome, il trattamento primario per causare la regressione dei sintomi consiste nella sospensione della somministrazione del farmaco il più rapidamente possibile, secondo il giudizio del medico curante. In aggiunta alla sospensione del trattamento, può risultare utile l'adozione di misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare.

Janssen-Cilag ha già richiesto al Ministero della Salute la modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del relativo Foglio Illustrativo per l'inserimento di queste informazioni, con l'aggiunta al paragrafo 4.4. *Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso* di quanto segue.

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

In pazienti trattati con TOPAMAX[®] è stata riportata una sindrome rappresentata da miopia acuta associata a glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza improvvisa di diminuzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. Le manifestazioni oftalmiche possono includere miopia, riduzione di profondità della camera anteriore dell'occhio, iperemia oculare (arrossamento) ed aumento della pressione intraoculare. Potrebbe verificarsi la presenza di midriasi. Questa sindrome potrebbe essere associata a versamento supraciliare che comporta uno spostamento in avanti del cristallino e dell'iride, con glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi compaiono generalmente entro il primo mese di terapia con TOPAMAX[®]. Contrariamente al glaucoma ad angolo chiuso primario, che si verifica raramente al di sotto dei 40 anni, il glaucoma ad angolo chiuso secondario associato all'uso di topiramato è stato riportato sia negli adulti che nei bambini. Il trattamento consiste nel sospendere TOPAMAX[®] il più rapidamente possibile, secondo il giudizio del medico curante, e nell'adozione di misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare. In genere, con queste misure la pressione intraoculare si riduce. In tutti i casi di diminuzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare, si raccomanda di consultare immediatamente un oculista. ▲

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

Questa rubrica intende portare all'attenzione dei lettori alcuni studi clinici apparsi in letteratura, particolarmente rilevanti per il riflesso che possono avere nella pratica della medicina. La presentazione degli studi è in forma sintetica e talora riporta anche obiezioni, critiche e rilievi che fanno seguito alla loro pubblicazione.

ACE-inibitori e progressione delle nefropatie croniche non diabetiche

Titolo

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e progressione delle nefropatie non diabetiche - Una meta-analisi su dati individuali
(Titolo originale: *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Progression of Nondiabetic Renal Disease - A Meta-Analysis of Patient-Level Data*).

Autori

Jafar T, Schmid C, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelman A, Bannister K, Landais P, Shahnifar S, de Jong P, de Zeeuw D, Lau J, Levey A in rappresentanza del *ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group*.

Rivista

Annals of Internal Medicine 2001;**135**:73-87.

Sponsor

Lo studio è stato condotto senza alcun supporto esterno.

Problema clinico sollevato

Valutare mediante una meta-analisi basata sui dati individuali di ogni paziente:

- l'efficacia degli ACE-inibitori nel rallentare l'evoluzione delle nefropatie croniche non diabetiche verso l'uremia terminale e la dialisi;
- se l'eventuale azione positiva fosse correlata ad alcune caratteristiche cliniche dei pazienti, quali il grado di insufficienza renale, i valori di proteinuria.

Contesto e motivazione della ricerca

L'opportunità di questo studio si basa su due punti principali: il primo è la necessità di trovare nuove strategie per ridurre l'evoluzione dell'insufficienza renale verso la dialisi; l'incidenza di nuovi pazienti in dialisi è in costante aumento (120-130 ppm), il programma di trapianti non riesce ovviamente a bilanciare tale flusso e i costi legati alla dialisi sono parimenti in crescita (ogni paziente costa al SSN circa 60-65 milioni l'anno; i pazienti in dialisi in Italia sono stimabili in circa 40.000). Il secondo punto è la necessità di verificare se gli ACE-inibitori possono avere nelle nefropatie non diabetiche lo stesso effetto osservato nella nefropatia diabetica, un rallentamento dell'evoluzione; con la metodica adottata nello studio (meta-analisi su dati individuali) è stato possibile stabilire se esista una relazione tra l'effetto "renale" degli ACE-inibitori e le caratteristiche cliniche del paziente, quali proteinuria, valori di pressione arteriosa e livello di insufficienza renale al momento della terapia.

Disegno dello studio

Meta-analisi condotta sui dati individuali dei pazienti oggetto di 11 studi randomizzati (9 pubblicati e 2 no) il cui scopo era la valutazione degli effetti di vari ACE-inibitori sulla progressione dell'insufficienza renale cronica. Gli studi oggetto della meta-analisi sono stati individuati mediante ricerca su MEDLINE riguardante il periodo 1977 (anno di approvazione degli ACE-inibitori per uso clinico) e il 1997.

Popolazione studiata

Negli 11 studi sono stati arruolati 1.946 pazienti (983 trattati con ACE-inibitori, 963 come gruppo di controllo).

Per 1.860 pazienti erano disponibili i dati originali clinici e di laboratorio dell'intero *follow up*.

Criteri di inclusione

- Ipertensione arteriosa e/o insufficienza renale cronica (creatinemia superiore a 1,5 mg/dl)
- *Follow up* superiore a 12 mesi

Criteri di esclusione

- Insufficienza renale acuta
- Terapia con immunosoppressori
- Scompenso cardiaco
- Uropatia ostruttiva
- Diabete mellito di tipo 1
- Stenosi dell'arteria renale
- Pregresso trapianto renale
- Allergia agli ACE-inibitori
- Gravidanza

Trattamento

Dopo la randomizzazione, i pazienti nel gruppo di trattamento ricevevano, nei vari studi: enalapril (7 studi), captopril, benazepril, cilazapril e ramipril. I pazienti del gruppo di controllo assumevano placebo in 5 studi, terapia farmacologica prestabilita (5 studi) o non specificata (1 studio). L'obiettivo della terapia era il raggiungimento di valori di pressione arteriosa inferiori a 140/90.

Tabella 1. Effetti del trattamento con ACE-inibitori

	Rischio relativo (IC 95%)	
	ESRD	Raddoppio creatininemia
1. senza aggiustamento	0,63 (0,47÷0,85)	0,64 (0,51÷0,80)
2. aggiustamento per le variabili cliniche di partenza	0,62 (0,45÷0,85)	0,59 (0,47÷0,74)
3. aggiustamento punto 2+ riduzione della PA sistolica	0,66 (0,48÷0,89)	0,64 (0,50÷0,80)
4. aggiustamento punto 2+ riduzione della proteinuria	0,66 (0,49÷0,91)	0,66 (0,52÷0,83)
5. aggiustamento punto 2+ punto 3+ punto 4	0,69 (0,51÷0,94)	0,70 (0,55÷0,88)

Il rischio di ESRD è più elevato nei soggetti giovani, nelle femmine, in quelli con peggiore controllo dei valori pressori. L'effetto positivo degli ACE-inibitori non è influenzato da queste variabili.

L'azione di protezione renale degli ACE-inibitori è modulata dai valori di proteinuria; i farmaci sono più efficaci nel ridurre il rischio di protezione nei soggetti con valori di proteinuria più alti.

Follow up

Il periodo minimo di *follow up* era di 12 mesi; esso variava, negli studi esaminati, da 24 a 36 mesi.

Eventi misurati

Sono stati definiti due end point primari:

- a) l'insufficienza renale uremica (ESRD, dall'inglese *end-stage renal disease*) intesa come necessità di iniziare la terapia dialitica cronica;
- b) il raddoppio della creatininemia iniziale.

L'insufficienza renale terminale e la necessità di dialisi sono un evento clinico rilevante; negli studi di progressione dell'insufficienza renale essi vengono spesso abbinati e/o sostituiti dalla valutazione del raddoppio della creatininemia poiché la storia naturale dell'insufficienza renale cronica si svolge su parecchi anni; usare solo l'ESRD come end point potrebbe quindi inficiare l'analisi statistica per il basso numero di eventi.

Risultati

I dati analitici degli 11 studi esaminati sono riassunti nella Tabella 1.

L'effetto degli ACE-inibitori sulla progressione dell'insufficienza renale cronica è positivo; essi, in altre parole, riducono in maniera significativa il rischio dei due eventi principali considerati: dialisi e raddoppio della creatininemia.

Le evidenze più importanti che emergono dallo studio

- Gli ACE-inibitori sono in grado, nel paziente con nefropatia cronica non diabetica, di rallentare in modo consistente e statisticamente significativo la progressione verso l'insufficienza renale terminale e la necessità di dialisi. La riduzione del rischio è del 30-40%.

- L'effetto è più consistente nei pazienti con valori di proteinuria più elevati (superiori comunque a 1 g/24 ore).
- I dati a disposizione non permettono tuttavia di ipotizzare quale possa essere il meccanismo d'azione degli ACE-inibitori nell'insufficienza renale cronica.
- Le conclusioni di questo studio di meta-analisi potrebbero avere rilevanti implicazioni di tipo pratico. È infatti evidente che uno schema di terapia dell'insufficienza renale cronica che includa l'uso di un ACE-inibitore sarà più "protettivo" a livello renale, soprattutto se attuato precocemente nella storia clinica del nefropatico cronico.
- Gli ACE-inibitori possono quindi essere considerati farmaci di prima scelta nella terapia dell'insufficienza renale cronica, sia essa secondaria a diabete mellito e non.

Bibliografia

- Lewis EJ et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;**329**:1456-62.
- Maschio G et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;**334**:939-45.
- The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effects of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;**349**:1857-63.
- Giatras I et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomised trials. *Ann Int Med* 1997;**127**:337-45.

Commento

La meta-analisi di Jafar et al. conferma in un gran numero di pazienti i risultati dello studio REIN, che aveva già dimostrato l'efficacia degli ACE-inibitori nel rallentare (1) o arrestare (2) l'evoluzione verso l'uremia terminale delle nefropatie croniche non diabetiche, in particolare nelle forme con proteinuria più severa e più rapida riduzione del filtrato glomerulare. Questo effetto è almeno in parte mediato dalla proprietà peculiare di questi farmaci di migliorare la selettività della parete glomerulare e ridurre quindi l'ultrafiltrazione di proteine circolanti che, accumulandosi a livello tubulare, innescano una serie di processi infiammatori che esitano in un danno tubulo-interstiziale cronico ed in una progressiva distruzione del tessuto renale con evoluzione verso l'uremia terminale (3). Questo spiega perché l'efficacia di questi farmaci è massima nelle nefropatie con proteinuria più severa ed è invece inferiore nelle nefropatie non proteinuriche.

Altri studi hanno inoltre dimostrato che l'effetto renoprotettivo degli ACE-inibitori può essere aumentato da trattamenti che stimolano il sistema renina-angiotensina - quali i diuretici e la dieta iposodica (100 mEq di NaCl/die o meno) - o da farmaci che esercitano a loro volta un effetto antiproteinurico specifico quali gli antagonisti recettoriali della angiotensina II, i calcio-antagonisti non diidropiridinici e, almeno in base ad alcuni dati preliminari, le statine. La combinazione di

questi trattamenti in un algoritmo finalizzato ad ottenere la massima riduzione possibile della pressione arteriosa consente di ottenere in circa tre quarti dei pazienti una riduzione della proteinuria al di sotto dei 0,5 g/24 ore (4). Questa condizione clinica, stando ai criteri recentemente riportati sul *Lancet* (4), si traduce in vera e propria remissione della nefropatia che a lungo termine, come già osservato nello studio REIN (5), si può riflettere in una definitiva stabilizzazione o addirittura in un progressivo miglioramento della funzione renale.

Per contro, alcuni farmaci come i calcio-antagonisti diidropiridinici - il cui impiego è già stato associato ad un aumentato rischio cardiovascolare in particolare nei pazienti diabetici - aumentano la proteinuria ed accelerano la progressiva riduzione del filtrato glomerulare nel tempo. Questo effetto, che è solo in parte mitigato dal trattamento combinato con ACE-inibitori, è stato evidenziato per la prima volta da analisi a posteriori dello studio REIN (6) ed ha trovato conferma nei risultati di un trial prospettico, *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK) (7) che confrontava gli effetti renali di un calcio-antagonista diidropiridinico (amlodipina), un beta-bloccante (metoprololo) e un ACE-inibitore (ramipril) in 1.094 Africani d'America con nefropatia cronica secondaria ad ipertensione arteriosa (nefroangiosclerosi). Il trattamento dei pazienti con calcio-antagonisti, infatti, è stato interrotto dopo 3 anni, in quanto l'amlodipina, rispetto al metoprololo o al ramipril, si associava ad un aumento significativo della proteinuria e ad una progressione della nefropatia di almeno il 30% più rapida. Questi dati confermano che l'uso dei calcio-antagonisti diidropiridinici - che ancor oggi sono gli antiipertensivi di impiego più comune in Italia - andrebbe ristretto solo a quei casi in cui gli altri farmaci antiipertensivi non consentano di ottenere i livelli di pressione arteriosa desiderati. ▲

Bibliografia

1. The GISEN Group. Randomized placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;**349**:1857-63.
2. Ruggenti P et al. on behalf of GISEN Group. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998;**352**:1252-6.
3. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;**20**:1448-56.
4. Ruggenti P et al. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;**357**:1601-8.
5. Ruggenti P et al. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. *J Am Soc Nephrol* 1999;**10**:997-1006.
6. Ruggenti P. Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. *J Am Soc Nephrol* 1998;**9**:2096-101.
7. Agodoa LY et al. Effect of Ramipril vs. Amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:2719-28.

Positivamente negativo

Quando gli studi clinici danno luogo a risultati negativi

Nel 1981 McKinley (1) descrisse il processo di sviluppo di un nuovo trattamento in sette fasi. Dalle prime descrizioni di risultati promettenti, ottenuti da chi ha ideato il nuovo trattamento, alla diffusione in centri di eccellenza, dove ne viene enfatizzata ulteriormente l'efficacia, si passa alla fase in cui l'informazione si diffonde attraverso i mass media e sono gli stessi pazienti a richiedere di essere sottoposti alla nuova terapia. In queste prime tre fasi vengono pubblicate solo le ricerche con risultati positivi: chi non è stato in grado di dimostrare l'efficacia del trattamento, piuttosto che palesare alla comunità scientifica i suoi insuccessi, preferisce tenere i risultati delle proprie ricerche nel cassetto. Nella quarta fase il trattamento viene adottato dalla comunità scientifica e quindi successivamente viene considerato come una procedura standard per una certa patologia. Qualcuno però si accorge che non sempre i risultati corrispondono a quelli indicati nelle prime ricerche e, nella sesta fase, propone di sottoporre il nuovo trattamento a una ricerca rigorosa, randomizzata e controllata (*randomized controlled trial*: RCT) per valutarne definitivamente l'efficacia. Spesso questa verifica viene osteggiata da chi ritiene che non sia etico provare il trattamento contro placebo: si priverebbe metà dei pazienti di un trattamento ormai consolidato. La storia recente della sperimentazione clinica ci ha invece insegnato che a questo punto si possono verificare due soluzioni: nell'ultima fase infatti, se i risultati del RCT sono positivi, il nuovo trattamento viene consacrato nelle linee-guida internazionali oppure, se sono negativi, il trattamento cade rapidamente nel discredito "come quegli artisti che, dopo un periodo di riconoscimenti ufficiali, cadono nell'oblio". Talvolta però non viene attivata alcuna verifica e, non avendo a disposizione studi negativi, si continua a usare un trattamento senza che ne sia stata dimostrata l'efficacia.

Molti ricercatori e molti direttori di riviste scientifiche sono convinti che le ricerche in cui sono stati ottenuti risultati negativi (ovvero nelle quali non è stata dimostrata l'efficacia del trattamento sperimentale) non interessano e che quindi non vanno pubblicate. Questo fenomeno chiamato *positive result bias* (2-4) è stato ampiamente discusso sulla stampa scientifica, soprattutto da quando si è iniziato ad eseguire valutazioni sistematiche della letteratura scientifica con il metodo della meta-analisi. Ci si è reso conto che l'esclusione di dati negativi fornisce

un'informazione distorta a favore dei trattamenti; eppure i risultati negativi possono essere molto informativi, in quanto completano le notizie che riguardano un certo trattamento.

La rimozione delle ricerche negative

Con quali meccanismi si riduce l'impatto di informazioni negative su determinati trattamenti? Innanzi tutto gli autori evitano di impostare ricerche su trattamenti ormai consolidati, per sottrarsi al rischio di un possibile esito negativo, in secondo luogo evitano di pubblicare i risultati di ricerche che hanno avuto un esito negativo, in terzo luogo, se non è stato possibile attivare i meccanismi precedenti, pubblicano la ricerca su riviste minori, minimizzandone la diffusione o, infine, ne ritardano la pubblicazione.

1. Per quanto riguarda il primo meccanismo, per esempio, si continuano a prescrivere cronicamente dopo infarto miocardico nitroderivati, senza che sia mai stata impostata una ricerca su end point forti e quindi senza sapere se, oltre a ridurre i sintomi dell'angina pectoris, i nitroderivati riducono nel breve o lungo periodo l'incidenza di reinfarto, di interventi di rivascolarizzazione o la mortalità.

2. Nel 1995 venne interrotta una ricerca multicentrica internazionale su alcune migliaia di pazienti (PROFILE – *Prospective randomized flosequinan longevity evaluation study*) di confronto tra il flosequinan, un farmaco ad azione dilatativa sul distretto arterioso e venoso, nei pazienti con scompenso cardiocircolatorio. Sebbene molti pazienti sembrassero trarre giovamento dal punto di vista sintomatologico (5), la ricerca venne interrotta per un eccesso di mortalità nei pazienti trattati con il farmaco. All'inizio del 2002 i risultati di quella ricerca non risultano ancora pubblicati su alcuna rivista.

3. La pubblicazione sottotono è stata invece adottata per documentare l'inefficacia (pericolosità?) del trattamento dell'infarto miocardico acuto con nifedipina. La questione è esplosa il 23 agosto 1995 quando Psaty et al. (6) riportarono i dati di una ricerca di tipo caso-controllo tra i pazienti ipertesi seguiti dal *Group Health Cooperative of Puget Sound*. Gli autori verificarono che il rischio relativo di infarto era uguale a 1,62 (ovvero il 62% in più) tra gli ipertesi che erano stati trattati

con nifedipina e il rischio aumentava con l'aumentare della dose del farmaco. Alcuni giorni dopo, il 1° settembre, venne pubblicata su *Circulation* una meta-analisi di Furberg et al. (7), in cui vennero presi in considerazione 16 trial clinici randomizzati riguardanti la nifedipina. Il rischio cumulativo di mortalità saliva da 1,06 a 1,18 a 2,83 per dosi rispettivamente di 30-50 mg, 60 mg e 80 mg al giorno. Lo stesso giorno il *National Heart, Lung, and Blood Institute* degli Stati Uniti emise un comunicato ufficiale per mettere in guardia i medici che "la nifedipina a breve durata d'azione dovrebbe essere usata con grande cautela (o non usata affatto), specialmente ad alte dosi nel trattamento dell'ipertensione, dell'angina e dell'infarto miocardico" basandosi sulle raccomandazioni di un *Ad Hoc Committee on Calcium Channel Blockers* insediato nel giugno di quello stesso anno (8). Probabilmente molti cardiologi non ricordavano che già nel 1984 era stata riscontrata, dopo due settimane di trattamento, una mortalità post-infartuale del 7,9% nei pazienti trattati con nifedipina e nessun decesso tra quelli trattati con placebo (9). Quattro anni dopo era stata pubblicata una ricerca su oltre duemila pazienti, nella quale era stata riscontrata una simile mortalità a 1 anno e a 5 anni tra coloro che erano stati trattati con nifedipina o con placebo (10). Queste due ricerche vennero pubblicate su riviste minori e non ebbero alcuna diffusione nelle presentazioni degli informatori farmaceutici. Se i risultati fossero stati a favore del farmaco, le ricerche sarebbero state pubblicate su riviste di prestigio e amplificate da opuscoli, note informative, pagine pubblicitarie sulle riviste, congressi, letture magistrali. Infatti, fino al 1995 l'effetto negativo della nifedipina nel post-infarto non faceva ancora parte del bagaglio culturale di molti medici e cardiologi.

4. Infine, può essere interessante notare il differente destino di ricerche metodologicamente molto simili, ma con risultati differenti. Il primo esempio riguarda il confronto tra terapia antiaritmica e defibrillatore impiantabile in pazienti rianimati da aritmie ventricolari gravi. La ricerca nella quale si dimostra un importante vantaggio del defibrillatore venne pubblicata nel novembre 1997 sul *New England Journal of Medicine*, pochi mesi dopo l'interruzione della ricerca (avvenuta nell'aprile dello stesso anno) (11). Sulla base di quei dati vennero aggiornate le linee-guida internazionali e venne stabilito che il defibrillatore è un trattamento raccomandato per episodi sincopali. La ricerca invece nella quale la riduzione della mortalità non risultò statisticamente significativa, pur essendosi conclusa nel marzo del 1998, è stata pubblicata su *Circulation* (12) soltanto nell'agosto del 2000. Il secondo esempio, ancora più recente, è comparso sul numero del 31 marzo 2001 del *New England Journal of Medicine*, dove sono state pubblicate di seguito due ricerche sulla valutazione dell'efficacia di due beta-bloccanti nel trattamento dello scompenso cardiaco in fase avanzata. Quella con un risultato a favore del carvedilolo si era conclusa il 20 marzo del 2000 (14 mesi per la pubbli-

cazione) (13) e quella con risultati negativi, svolta con il bucindololo, era stata interrotta il 26 luglio del 1999 (22 mesi per la pubblicazione) (14). Si noti che il ricercatore responsabile della recente ricerca sul carvedilolo è lo stesso della ricerca sul flosequinan: è riuscito a scrivere i risultati di quella ricerca in 14 mesi e non ha trovato il tempo in 6 anni per scrivere quelli sull'azione negativa del flosequinan.

Registri dei trial

Nel 1997 il *British Medical Journal* si è fatto promotore di una campagna per la segnalazione di tutte le ricerche non ancora pubblicate (15) e ha proposto di istituire un registro nel quale vengano riportati tutti trial clinici approvati, affinché si possa avere traccia di quelli interrotti prematuramente (e i motivi per cui tale evento è avvenuto) e di quelli con risultato sfavorevole del trattamento sperimentato (16). In effetti qualcosa sta cambiando: nell'arco di pochi mesi tre importanti ricerche con risultati negativi sono state pubblicate: una riguarda l'efficacia dell'iperico nel trattamento della depressione maggiore (17), una la terapia con piracetam sulla funzione cognitiva di bambini con sindrome di Down (18) e l'assenza di azione delle statine sulle fratture ossee (19). Anche la Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza ha istituito un registro in cui vengono raccolti i dati riguardanti tutte le ricerche approvate dai Comitati etici locali, con lo scopo non solo di documentare l'attività di ricerca svolta in Italia e di fornire a ricercatori, comitati etici e industrie farmaceutiche un panorama aggiornato di quali molecole vengono studiate, in quali centri e con quali ricercatori, ma anche di fornire le informazioni necessarie per monitorare l'andamento delle ricerche sulle quali è stato dato un parere favorevole. È in fase di elaborazione un piano per la diffusione via internet delle informazioni disponibili nel database. Il *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* ne darà tempestiva notizia.

In attesa che le principali agenzie regolatorie internazionali pongano maggiore attenzione al pericolo di fornire ai medici informazioni parziali sull'efficacia dei trattamenti sperimentati, al momento attuale non può essere fugato il sospetto che, nonostante la diffusione di riviste scientifiche i cui risultati arrivano ormai in tempo reale via internet sui computer dei medici, l'informazione sia incompleta e non del tutto affidabile e quindi non consenta un uso appropriato dei presidi terapeutici approvati. ▲

Bibliografia

1. McKinley B. From 'promising report' to 'standard procedure': seven stages in the career of a medical innovation. *Milbank Found Q* 1981;**59**:374-411.
2. Easterbrook PJ et al. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;**337**:867-72.
3. Angel M. Negative studies. *N Engl J Med* 1989;**321**:464-6.
4. Dickersin K et al. Publication bias and clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1987;**8**:343-53.
5. Elborn JS et al. Effect of flosequinan on exercise capacity and symptoms in severe heart failure. *Br Heart J* 1989;**61**:331-5.

6. Psaty BM et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;**274**:620-5.
7. Furberg CD et al. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;**92**:1326-31.
8. McCarty M. US NIH issues warning on nifedipine. *Lancet* 1995;**346**:689-90.
9. Muller JE et al. Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: a randomized double blind comparison. *Circulation* 1984;**69**:728-39.
10. The Israeli Sprint Study Group. Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988;**9**:354-64.
11. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576-83.
12. Kuck KH et al. Randomised comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748-54.
13. Packer M et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651-8.
14. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1659-67.
15. Smith R, Roberts I. A amnesty for unpublished trials. Send us details on any unreported trial. *BMJ* 1997;**313**:622.
16. Maynard A, Bloor K. Regulating the pharmaceutical industry. *BMJ* 1997;**313**:200-1.
17. Shelton RC et al. Effectiveness of St Jon's Wort in major depression. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:1978-86.
18. Labaugh NI et al. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;**155**:442-8.
19. Van Staa TP et al. Use of statins and risk of fracture. *JAMA* 2001;**285**:1850-5.

Il consumo di farmaci di classe C nel 2000

1. Premessa

I farmaci essenziali per malattie croniche oppure di rilevante interesse terapeutico, secondo quanto stabilito dalla legge 24 dicembre 1993, all'articolo 8 (disposizioni in materia di sanità), sono a totale carico del SSN per la classe A o parzialmente per la classe B (ora soppressa).

La stessa legge stabilisce che tutti i farmaci diversi da quelli di cui sopra sono a carico dei cittadini (classe C), senza tuttavia definire i criteri specifici che ne caratterizzano la tipologia. Ne deriva che la classe C rappresenta un gruppo eterogeneo di farmaci suddiviso in due categorie principali: medicinali con obbligo di prescrizione medica e medicinali che possono essere acquistati senza obbligo di prescrizione. Tra questi ultimi esiste un'ulteriore suddivisione tra i prodotti che possono essere pubblicizzati (OTC – *Over the counter*) e quelli che non possono esserlo (SOP – Senza obbligo di prescrizione). Di seguito, gli OTC e i SOP sono analizzati insieme.

In generale, i medicinali che non richiedono ricetta medica sono destinati a disturbi minori e di breve durata (ad es. lassativi, antinevralgici, antinfluenzali) mentre quelli soggetti a prescrizione medica sono indicati per condizioni in cui si rende necessario un controllo da parte del medico curante (non solo per valutare l'evolversi di determinate affezioni, ma anche per "guidare" e garantire la sicurezza d'impiego per farmaci che possono essere oggetto di abuso come ad es. ansiolitici e anabolizzanti).

Va segnalato che la classe C comprende anche farmaci di limitato interesse terapeutico, registrati da molti anni e ormai superati dalle moderne conoscenze, per i quali è in corso una revisione da parte della CUF per valutare se mantenerli o meno sul mercato. In particolare, tale revisione si applica a 14 categorie di medicinali registrati da più di 10 anni¹ che si riferiscono a 270 principi attivi (comprese le associazioni) per un totale di circa 1.100 specialità (v. *BIF* 2000;3:6-7); tale revisione, alla luce delle più recenti conoscenze, può richiedere una verifica dell'adeguatezza complessiva dei dati di efficacia, un riesame delle indicazioni terapeutiche oppure una verifica della congruità della formulazione (soprattutto per i medicinali a base di principi attivi in associazione).

Complessivamente il numero di confezioni di classe C presenti sul mercato rappresentano oltre il 65% del totale delle confezioni commercializzate e nel 2000 hanno determinato una spesa di 8.677 miliardi, pari al 29% del mercato farmaceutico territoriale: 5.189 miliardi per medicinali soggetti a prescrizione medica, 2.424 miliardi per gli OTC e 1.064 miliardi per i SOP.

2. I medicinali di classe C soggetti a prescrizione medica

In Tabella 1 sono riportati i primi 20 gruppi di farmaci in ordine decrescente di spesa nel 2000 con la relativa incidenza percentuale e cumulativa rispetto al mercato totale dei prodotti di classe C soggetti a ricetta medica.

Come si può notare, gli ansiolitici costituiscono la categoria terapeutica più prescritta: insieme a ipnotici e sedativi, antidepressivi e nootropi rappresentano il 22% della spesa lorda della fascia C con obbligo di prescrizione.

Al secondo posto si collocano i vasodilatatori periferici (6,4%), seguiti dai contraccettivi ormonali sistemici che rappresentano il terzo gruppo terapeutico in ordine decrescente di spesa (4,7%).

In questa sede, si è ritenuto di commentare brevemente soltanto i cinque gruppi di farmaci a maggiore incidenza di spesa, che complessivamente considerati, rappresentano circa il 34% della spesa lorda per farmaci di fascia C soggetti a prescrizione medica.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda al Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia per l'anno 2000, elaborato dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali e disponibile al sito internet www.sanita.it/osmed.

2.1. I farmaci a maggiore incidenza di spesa

- Gli ansiolitici rappresentano la categoria terapeutica più prescritta: nel 2000 hanno determinato una spesa di oltre 751 miliardi. Il 75% di tale spesa è attribuibile a tre soli principi attivi: lorazepam (308 mld), alprazolam (145 mld), bromazepam (116 mld). In particolare, il lorazepam rappresenta in assoluto il farmaco a maggior incidenza di spesa per tutta la classe C.

¹ Coadiuvanti cerebrovascolari e neurotrofici; Cardiometabolici; Immunomodulanti; Terapia epatica e biliare; Vasodilatatori periferici; Anabolizzanti sistemici; Vitaminici, ematopoietici, sali minerali e farmaci che postulano effetti terapeutici su basi biochimiche o metaboliche; Vasoprotettori; Antitrombotici eparinosimili; Preparati contro tosse e malattie da raffreddamento; Dermatologici; Derivati biologici; Antidepressivi su base metabolica.

Tabella 1. Spesa per farmaci di classe C con obbligo di prescrizione

Farmaci	Spesa (milioni di lire)	Incidenza %	Incidenza cum.
1 Ansiolitici	751.331	14,5	14,5
2 Vasodilatatori periferici	330.774	6,4	20,9
3 Contraccettivi ormonali sistemici	242.720	4,7	25,6
4 Ipnotici e sedativi	229.322	4,4	30
5 Vaccini	199.241	3,8	33,8
6 Urologici	175.274	3,4	37,2
7 Analgesici ed antipiretici	154.226	3,0	40,2
8 Sostanza capillaroprotettrici	151.833	2,9	43,1
9 Antiaggreganti piastrinici	146.303	2,8	45,9
10 Corticosteroidi e antisettici (associazioni per uso dermatol.)	137.516	2,7	48,6
11 FANS	125.695	2,4	51,0
12 Espettoranti	109.940	2,1	53,1
13 Antidepressivi	105.825	2,1	55,2
14 Nootropi	84.400	1,6	56,8
15 Miorilassanti ad azione centrale	77.229	1,5	58,3
16 Derivati dell'acido folico	76.987	1,5	59,8
17 Farmaci contro l'obesità	74.294	1,4	61,2
18 Antibiotici per uso topico	71.424	1,4	62,6
19 Terapia epatica, lipotropi	67.615	1,3	63,9
20 Antimicrobici e antisettici ginecologici	62.448	1,2	65,1
Totale complessivo	5.188.512	100	

Valutando, per affinità terapeutica, gli ansiolitici insieme agli ipnotici e sedativi (che si collocano al quarto posto con una spesa di 229 miliardi, di cui 105 ascrivibili a triazolam e lormetazepam), la spesa complessiva per questa tipologia di farmaci raggiunge circa 1.000 miliardi; la quasi totalità di questo mercato è da attribuirsi ai derivati benzodiazepinici che rappresentano un gruppo di farmaci sicuramente attivi dal punto di vista clinico la cui esclusione dalla rimborsabilità non è legata a motivazioni riguardanti l'efficacia, bensì al fatto che un impiego prolungato porta a dipendenza fisica e psichica.

- La seconda categoria di farmaci in ordine decrescente di spesa è rappresentata dai vasodilatatori periferici: si tratta di medicinali che in buona parte rientrano nel programma di revisione ricordata in premessa e di cui è richiesta una verifica dell'adeguatezza complessiva dei dati di efficacia ad oggi disponibili. Anche se rispetto al 1999 si registra una lieve flessione (-3,9%) si tratta di un gruppo di farmaci ancora largamente prescritti (330 miliardi, pari al 6,4% del mercato di farmaci di fascia C soggetti a prescrizione). La nimodipina, il farmaco più prescritto (84 miliardi di spesa per un totale di oltre 2,5 milioni di confezioni) è a carico del SSN (in classe H) per i pazienti colpiti da emorragia subaracnoidea per tutto il periodo di degenza nei presidi ospedalieri e per il completamento domiciliare della terapia. Per tutte le altre condizioni risulta in classe C. Seguono, in ordine decrescente di spesa, citicolina, pentossifillina, nicergolina, buflomedil, cinnarizina e flunarizina.
- Al terzo posto, con una spesa di oltre 240 miliardi, si collocano i contraccettivi ormonali sistemici, rappre-

sentati quasi interamente dalle associazioni estroprogestiniche. Delle relative specialità, una parte risulta in classe C per scelta delle aziende produttrici, che preferiscono commercializzare i medicinali in oggetto al di fuori della rimborsabilità (e quindi ad un prezzo libero, soggetto ad un monitoraggio ma non ad un controllo da parte delle autorità regolatorie) mentre una parte è a carico del SSN.

- Relativamente ai vaccini, che rappresentano il quinto gruppo in ordine decrescente di spesa, va rilevato che, sebbene la spesa per tali farmaci sia stata di quasi 200 miliardi, il 53% di questa è attribuibile a prodotti "minori" (indicati principalmente in affezioni delle vie respiratorie) e circa il 30% a vaccini antinfluenzali. Tuttavia l'utilizzo del vaccino antinfluenzale è ben più esteso essendo distribuito gratuitamente, attraverso le ASL, alle categorie di soggetti a rischio di correlate complicanze. Inoltre il SSN garantisce senza oneri a carico dei pazienti, attraverso opportune campagne di vaccinazione (promosse dalle Regioni e dalle Province Autonome), la disponibilità di tutti i vaccini obbligatori o raccomandati. Un riesame generale della classificazione ai fini della rimborsabilità dell'intera categoria dei vaccini sarà prossimamente oggetto di approfondimenti da parte della CUF.
- Per i gruppi di farmaci che si collocano alle posizioni successive, va rilevato il notevole incremento nelle vendite degli urologici (+32,5% nel 2000 vs 1999), trainati dal trend di sildenafil (+48% nello stesso periodo) che rappresenta il farmaco più prescritto del gruppo. Tra gli analgesici ed antipiretici, il metamizolo risulta il farmaco più prescritto del gruppo (23% della spesa complessiva).

siva del gruppo pari a 154 miliardi), seguito da paracetamolo² e ketolorac. Per le sostanze capillaro-protettrici, il 90% della spesa è attribuibile ad un solo principio attivo, la disomina (136 mld), che dopo lorazepam e alprazolam risulta in assoluto il terzo principio attivo in ordine decrescente di spesa tra tutti i farmaci di fascia C soggetti a prescrizione medica, nonostante il profilo di efficacia non sia ancora del tutto chiaro.

3. I medicinali di classe C non soggetti a prescrizione medica (OTC – SOP)

Nella Tabella 2 sono riportati, in ordine decrescente di spesa, i primi 20 gruppi di farmaci che ricoprono il 75% della spesa per medicinali di fascia C non soggetti a prescrizione medica: come si può notare sono farmaci impiegati per pato-

logie transitorie e lievi, in cui l'ausilio del farmaco ha per lo più un effetto sintomatico. D'altro canto queste specialità posseggono formulazioni a concentrazioni di principio attivo che, se assunte secondo le indicazioni riportate nel foglietto illustrativo, non espongono il paziente a rischi che necessitino della sorveglianza attiva da parte del medico; sono inoltre indicate per la cura di affezioni facilmente individuabili dal paziente stesso, il quale può percepire direttamente il miglioramento della sintomatologia indotto dal farmaco e quindi può autoregolarsi per la terapia.

La spesa per farmaci senza obbligo di prescrizione medica, che comprendono i farmaci OTC e SOP, è stata per l'anno 2000 di 3.488 miliardi di lire; tale spesa rappresenta il 40% del totale della spesa privata per la classe C, che è stata pari a 8.677 miliardi.

Anche in questo caso si riportano dei brevi commenti solo per i cinque gruppi di farmaci a maggiore incidenza di spesa.

Tabella 2. Spesa per farmaci di classe C senza obbligo di prescrizione

Farmaci	Spesa (milioni di lire)	Incidenza %	Incidenza cum.
1 Analgesici - antipiretici	453.434	13,0	13,0
2 Espettoranti e mucolitici	281.315	8,1	21,1
3 Lassativi e antimeteorici	266.511	7,6	28,7
4 FANS per uso topico	231.705	6,6	35,3
5 Preparati per il cavo faringeo	204.005	5,8	41,2
6 Microorganismi antidiarroidici	181.720	5,2	46,4
7 Antiacidi	112.087	3,2	49,6
8 Decongestionanti nasali per uso topico	111.809	3,2	52,8
9 Antimicotici per uso topico	98.756	2,8	55,7
10 Terapia topica antivirale	90.138	2,6	58,2
11 Decongestionanti e antiallergici	83.648	2,4	60,6
12 Preparati per malattie da raffreddamento	71.059	2,0	62,7
13 Antisettici e disinfettanti	68.171	2,0	64,6
14 Sedativi della tosse	67.707	1,9	66,6
15 Polivitaminici, associazioni	65.043	1,9	68,4
16 Lacrime artificiali	63.734	1,8	70,3
17 Antiemorroidali per uso topico	56.985	1,6	71,9
18 Antiprur., inclusi antistaminici, anestetici	52.908	1,5	73,4
19 Acido ascorbico, compresse le ass.	48.392	1,4	74,8
20 Altri integratori minerali	45.951	1,3	76,1
Totale complessivo	3.488.015	100	

3.1. I farmaci a maggiore incidenza di spesa

• In ordine decrescente di spesa, la prima tipologia di farmaci senza obbligo di prescrizione è rappresentata dagli analgesici ed antipiretici, utilizzati essenzialmente per patologie isolate, quali lievi mal di testa o ipertermia da malattie di raffreddamento. I principi attivi maggiormente utilizzati sono l'acido acetilsalicilico in associazione o meno con la vitamina C (150 mld), il paracetamolo (130 mld) e l'ibuprofene (85 mld) che coprono complessivamente oltre il 75% della spesa della categoria.

- La seconda tipologia terapeutica comprende i farmaci per la tosse che, con oltre 280 mld, incidono per l'8% del mercato dei farmaci senza obbligo di prescrizione. I principi attivi sono altamente sovrapponibili, e comprendono carbo- e acetil-cisteina (100 mld complessivamente), ambroxol (75 mld), i derivati della bromessina (45 mld).
- I farmaci lassativi, con una spesa di oltre 266 miliardi, si collocano al terzo posto. Questa categoria merita una riflessione più approfondita, per i rischi connessi all'abuso di tali rimedi di fronte alla possibilità di ottenere un'efficace regolamentazione intestinale con la modifica delle abitudini ali-

² Si segnala che le specialità a base di paracetamolo hanno regimi di dispensazione diversa (con e senza obbligo di prescrizione medica) in funzione del dosaggio, della via di somministrazione e dell'indicazione.

mentari e di vita. Il ricorso indiscriminato ed eccessivo a questi farmaci può comportare gravi danni all'apparato gastrointestinale e deplezione dei sali minerali; l'utilizzo cronico dei lassativi, inoltre, comporta assuefazione con la conseguente necessità di aumentare la dose assunta per avere l'effetto terapeutico. I principi attivi maggiormente utilizzati sono il lattulosio (55 mld), i derivati della senna, bisacodile, i sali di magnesio e diverse associazioni di agenti di origine vegetale, i quali si dividono omogeneamente il mercato.

- Seguono, in ordine decrescente di spesa, i FANS per uso topico che sono rappresentati da pomate e creme antinfiammatorie e antidolorifiche utilizzate per piccoli traumi e lievi patologie infiammatorie "gestibili" direttamente dal paziente; naturalmente nel caso di traumatismi più rilevanti è d'obbligo rivolgersi al medico. I principi attivi a maggiore incidenza di spesa sono diclofenac (113 mld pari al 49% del gruppo), ketoprofene (54 mld) e piroxicam (15 mld) che coprono complessivamente più del 75% della spesa.
- All'interno della quinta categoria considerata (204 miliardi) si trovano i preparati per il cavo faringeo che sono, essenzialmente, farmaci antinfiammatori, disinfettanti e antidolorifici utilizzati per le affezioni lievi del primo tratto dell'apparato respiratorio.

4. Conclusioni

Si può certamente sottolineare che la spesa per i medicinali di documentata efficacia indicati in patologie severe o croniche risulta a carico del SSN; da segnalare come negli ultimi anni importanti categorie di farmaci siano state ammesse alla rimborsabilità: ad es. inibitori selettivi del *re-uptake* della serotonina, eparine a basso peso molecolare, farmaci per la malattia di Alzheimer.

Nel caso di farmaci a rischio di impiego improprio o impiegati in disturbi minori (e quindi non essenziali per il SSN), ma che possono risultare utili in selezionate categorie di pazienti, ne è stata concessa la rimborsabilità nel corso del 2001: es. sildenafil per soggetti medullosi e lacrime artificiali per pazienti affetti da sindrome di Sjögren.

Concludendo, quindi, se da una parte il Prontuario del SSN si è adeguato all'evolversi delle conoscenze allargandosi a nuove categorie di farmaci, dall'altra, in modo quasi complementare, il valore "farmacoterapeutico" della fascia C è diminuito. Infatti, al di là di alcuni casi, come ad es. benzodiazepine, vaccini, la classe C risulta costituita soprattutto da medicinali indicati in patologie minori oppure non rispondenti alle necessità del SSN (es. anabolizzanti) o per i quali la valutazione di efficacia o la congruità delle formulazioni sono oggetto di revisione.

Il consumo di statine a livello internazionale e nel contesto italiano

Considerando l'attualità dei problemi connessi all'uso delle statine, in particolare dopo il ritiro dal mercato della cerivastatina, la Redazione del BIF intende presentare ai propri lettori un'analisi dei dati di prescrizione e consumo di statine e fibrati in Italia, con alcuni approfondimenti per aree geografiche.

Si riporta inoltre, per completezza dell'informazione, un breve profilo dei dati di vendita delle statine a livello internazionale.

1. Dati generali sul mercato internazionale delle statine

Nel 2000 le vendite dei farmaci ipolipemizzanti sono aumentate del 21%, portando la relativa categoria terapeutica al secondo posto nella classifica delle vendite di farmaci a livello mondiale (v. Tabella 1).

All'interno di tale categoria, le statine sono state i medicinali più venduti e, fra queste, il LIPITOR® (atorvastatina) si è rivelato il farmaco leader, con un incremento di oltre il 40% e una quota di mercato del 33,8%.

Negli Stati Uniti tale farmaco risulta in assoluto il più venduto – per numero di confezioni - tra quelli soggetti a prescrizione medica, con oltre 48.000.000 di confezioni vendute.

Dal punto di vista della spesa, a conferma del notevole peso della classe di farmaci in oggetto nel mercato mondiale, è interessante notare che, tra i farmaci maggiormente venduti, al secondo e terzo posto si collocano due ipolipemizzanti (LIPITOR® e ZOCOR®) per i quali si è registrata, rispettivamente, una spesa di 5,4 e 4,4 miliardi di dollari (v. Tabella 2).

Tabella 1. Vendite delle prime 10 categorie terapeutiche nel mercato mondiale (anno 2000)

Categoria terapeutica	Vendite anno 2000 (miliardi di \$)	Percentuale vendite totali	Crescita % annua
1. Antiulcera	17,4	5,5	+13
2. Ipolipemizzanti	15,5	5,0	+21
3. Antidepressivi	13,4	4,2	+18
4. Calcio-antagonisti	9,8	3,1	+2
5. Antireumatici non steroidei	9,5	3,0	+26
6. ACE-inibitori	7,3	2,3	+3
7. Cefalosporine e associazioni	6,9	2,2	-5
8. Antipsicotici	6,0	1,9	+22
9. Analgesici non oppioidi	6,0	1,9	+3
10. Antidiabetici orali	5,9	1,9	+26
Totale (prime 10 cat. ter.- ATC 3° livello)	98,2	31,0	+13

Fonte: IMS Health.

Tabella 2. Specialità medicinali più vendute nel mercato mondiale (anno 2000)

Specialità (p.a.)	Vendite anno 2000 (miliardi di \$)	Percentuale vendite totali	Crescita % annua
LOSEC®/PRILOSEC® (omeprazolo)	6,1	1,9	+9
LIPITOR® (atorvastatina)	5,4	1,7	+44
ZOCOR® (simvastatina)	4,4	1,4	+15
NORVASC® (amlodipina)	3,3	1,1	+15
OGASTRO®/PREVACID® (lansoprazolo)	3,1	1,0	+33
PROZAC® (fluoxetina)	2,9	0,9	-1
SEROXAT®/PAXIL® (paroxetina)	2,4	0,8	+20
ZYPREXA® (olanzapina)	2,4	0,8	+30
CELEBREX® (celecoxib)	2,4	0,7	+65
ZOLOFT® (sertralina)	2,2	0,7	+12
Totale (prime 10 specialità)	34,5	10,9	+21

Fonte: IMS Health.

2. L'uso delle statine in Italia

Coerentemente con quanto osservato a livello internazionale, anche in Italia negli ultimi anni l'uso delle statine è considerevolmente aumentato. È opportuno documentare questa evoluzione quali-quantitativa con dati che rappresentano tre punti di vista complementari:

- i consumi in Italia in termini di DDD¹ per 1000 abitanti/die;
- la situazione regionale;
- il profilo, complessivo e differenziato, di un campione di ASL.

2.1. Consumi di statine e fibrati in Italia

Relativamente alle statine, i dati di vendita complessivi, comprendenti, cioè, sia la quota a carico del SSN

sia quella degli acquisti effettuati privatamente dai cittadini, evidenziano che fra il 1997 e il primo semestre del 2001 il numero di DDD per 1000 abitanti/die è passato da 6,7 a 24,3, con un incremento del 360%.

Parallelamente, si è lievemente ridotto l'uso dei fibrati, per i quali il livello di consumi nel primo semestre del 2001 è stato pari a 2,2 DDD per 1000 abitanti/die, corrispondente a meno del 10% del consumo di statine.

In tutto il periodo considerato, la simvastatina è stato il farmaco più prescritto, sebbene il suo peso sul consumo totale di statine si sia progressivamente ridimensionato per effetto dell'introduzione di atorvastatina e cerivastatina; nel primo semestre 2001 le tre suddette sostanze rappresentavano, rispettivamente, il 40,2%, 31,3% e 13,6% dei consumi (v. Tabella 3).

¹ DDD (dose definita die): rappresenta, per ciascuna sostanza, la dose di mantenimento nell'indicazione principale del farmaco nell'adulto.

Dalla Tabella 3 si evince altresì che la cerivastatina, immessa sul mercato successivamente alle altre molecole, ha rappresentato nei diversi anni una quota crescente da 3,2% a 13,6% del complesso delle statine.

Complessivamente, il totale delle prescrizioni di statine e fibrati è aumentato, fra il 1997 e il primo semestre 2001, dall'1,8% al 4,4% del totale dei farmaci di fascia A e B, con un consumo che è passato da 9,4 a 26,5 DDD per 1000 abitanti/die (sulla base dei dati

nazionali non è ancora possibile stabilire la quota di terapia concomitante di statine e fibrati).

Va infine rilevato che, sull'aumento dei consumi delle statine, ha influito anche il processo di revisione delle note CUF, che sono state più volte aggiornate nel corso del periodo considerato.

Esaminando i dati di prescrizione del 2000 si rileva che, sul complesso delle vendite di statine, circa l'85% è prescritto a carico del SSN, mentre la restante parte è acquistata direttamente dai cittadini² (v. Tabella 4).

Tabella 3. Consumi di statine e fibrati in Italia dal 1997 al I semestre 2001 (DDD per 1000 abitanti/die)

Sostanza	1997		1998		1999		2000		I sem 2001	
	DDD per 1000 ab./die	%	DDD per 1000 ab./die	%	DDD per 1000 ab./die	%	DDD per 1000 ab./die	%	DDD per 1000 ab./die	%
Simvastatina	4,4	66,8	5,0	53,6	5,8	46,1	7,3	42,2	9,8	40,2
Pravastatina	1,4	21,7	1,6	16,8	1,7	13,5	2,2	12,9	3,6	14,7
Fluvastatina	0,7	10,9	0,5	4,8	0,3	2,5	0,3	1,9	0,4	1,6
Atorvastatina	0,0	0,5	2,0	21,6	3,4	26,8	5,4	31,0	7,6	31,3
Cerivastatina			0,3	3,2	1,4	11,1	2,1	12,0	3,3	13,6
Statine	6,7		9,4		12,6		17,3		24,3	
Bezafibrato	0,9	31,4	0,7	31,2	0,6	29,2	0,6	27,6	0,6	27,0
Gemfibrozil	1,3	48,4	1,1	44,7	0,9	41,4	0,8	39,6	0,8	37,7
Fenofibrato	0,5	20,2	0,6	24,1	0,6	29,3	0,7	32,8	0,8	35,3
Simfibrato	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Fibrati	2,7		2,3		2,1		2,1		2,2	
<i>Statine+Fibrati</i>	<i>9,4</i>	<i>1,8</i>	<i>11,8</i>	<i>2,1</i>	<i>14,7</i>	<i>2,4</i>	<i>19,4</i>	<i>2,9</i>	<i>26,5</i>	<i>4,4</i>
<i>Totale Farmaci</i>	<i>509,3</i>		<i>556,1</i>		<i>615,9</i>		<i>662,0</i>		<i>607,8</i>	

Fonte: elaborazione ISS su dati IMS.

Tabella 4. Stima dell'acquisto privato per statine e fibrati in Italia nel 2000 (DDD per 1000 abitanti/die)

Sostanza	Prescrizioni totali (SSN + acquisto privato)		Prescrizioni a carico del SSN	
	DDD per 1000 ab./die	%	DDD per 1000 ab./die	%
Simvastatina	7,3	42,2	6,3	42,8
Pravastatina	2,2	12,9	2,0	13,3
Fluvastatina	0,3	1,9	0,2	1,7
Atorvastatina	5,4	31,0	4,4	30,3
Cerivastatina	2,1	12,0	1,8	12,0
Statine	17,3		14,7	
Bezafibrato	0,6	27,6	0,4	26,1
Gemfibrozil	0,8	39,6	0,7	42,6
Fenofibrato	0,7	32,8	0,5	31,3
Simfibrato	0,0	0,0	0,0	0,0
Fibrati	2,1		1,6	

Fonte: elaborazione ISS su dati OsMed e IMS.

² Si ricorda che la prescrivibilità delle statine all'interno del SSN è limitata alle indicazioni previste dalla nota 13.

2.2. L'analisi sull'uso delle statine e dei fibrati condotta nell'ambito della regione Umbria

Poiché i dati complessivi sull'uso delle statine in Italia non consentono di effettuare un'analisi disaggregata per singole regioni che possa tener conto di variabili epidemiologiche (sesso ed età dei pazienti, altre terapie concomitanti, ecc.) si è scelto di riportare un approfondimento relativo alla regione Umbria.

In tale regione è stato infatti condotto un esame più dettagliato dell'uso delle statine che ha evidenziato

come la prescrizione di statine e fibrati all'interno del SSN sia sovrapponibile a quella che si osserva nel complesso dell'Italia.

Nel corso del 2000, in Umbria, oltre 22.000 persone, pari al 26,7 per mille della popolazione, hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine, con una leggera maggiore prevalenza nelle donne (v. Tabella 5).

Come si può notare, il consumo totale di statine, pari a 13,9 DDD per 1000 abitanti/die, è sovrapponibile al dato nazionale (14,7); lo stesso vale per i fibrati (1,7 vs 1,6 DDD per 1000 abitanti/die).

Tabella 5. Consumo di statine per sostanza - Umbria 2000

Sostanza	DDD per 1000 ab./die	Utilizzatori			Prevalenza (x 1000)		
		Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Simvastatina	5,3	4.114	4.798	8.912	10,2	11,1	10,7
Pravastatina	2,0	1.847	1.671	3.518	4,6	3,9	4,2
Fluvastatina	0,2	229	305	534	0,6	0,7	0,6
Atorvastatina	4,5	3.716	4.650	8.366	9,2	10,8	10,0
Cerivastatina	1,8	1.387	2.184	3.571	3,4	5,1	4,3
Totale	13,9	10.127	12.197	22.324	25,0	28,3	26,7

Fonte: elaborazione ISS su dati Assessorato alla Sanità Regione dell'Umbria.

Per quanto riguarda in particolare la cerivastatina, la prevalenza³ di utilizzatori è di 4,3 per 1000; assumendo una prevalenza di utilizzatori simile a quella dell'Umbria, si può stimare che in Italia, nel corso del 2000, circa 250.000 persone abbiano ricevuto almeno una prescrizione di cerivastatina.

Come atteso, il consumo di statine aumenta con l'età e raggiunge il massimo, sia per gli uomini che

per le donne, nella classe d'età 65-74 anni; l'andamento è simile per le diverse sostanze. Il 18% della prescrizione riguarda assistibili di età più anziana (con almeno 75 anni di età); l'età mediana degli utilizzatori è di 66 anni (64 negli uomini e 68 nelle donne) e non si osservano differenze di rilievo fra le diverse statine (v. Tabella 6).

Tabella 6. Consumo di statine per classe di età - Umbria 2000

Età	Utilizzatori				Giornate di terapia				DDD per 1000 abitanti/die		
	Maschi	Femmine	Totale	%	Maschi	Femmine	Totale	%	Maschi	Femmine	Totale
< 35	187	182	369	1,7	14.688	11.680	26.368	0,6	0,3	0,2	0,2
35-44	546	219	765	3,4	97.835	26.546	124.381	2,9	4,5	1,2	2,9
45-54	1.704	976	2.680	12,0	342.665	158.063	500.728	11,8	17,0	7,7	12,3
55-64	2.875	3.135	6.010	26,9	624.231	595.718	1.219.949	28,8	34,0	30,4	32,2
65-74	3.344	4.839	8.183	36,7	687.677	929.409	1.617.086	38,2	41,2	46,8	44,2
≥ 75	1.471	2.846	4.317	19,3	258.171	491.824	749.995	17,7	20,8	24,5	23,1
Totale	10.127	12.197	22.324	100,0	2.025.267	2.213.240	4.238.507	100,0	13,8	14,1	13,9

Fonte: elaborazione ISS su dati Assessorato alla Sanità Regione dell'Umbria.

³ La prevalenza rappresenta il rapporto tra utilizzatori e popolazione residente (sia nel complesso della popolazione sia per specifica fascia d'età e sesso).

Come riportato precedentemente, oltre all'analisi dei dati macroaggregati a livello nazionale, sono state fatte delle valutazioni a livello locale, tenendo conto delle principali variabili epidemiologiche.

Nel 2000, in Umbria, gli utilizzatori di statine sono stati 22.326 (45% uomini e 55% donne); una prescrizione concomitante di fibrati è stata ricevuta nel complesso da 648 pazienti (pari al 2,9 % degli utilizzatori totali di statine e allo 0,8 per 1000 della popolazione generale) e, tra questi si è osservata una prevalenza

degli uomini rispetto alle donne: 365 vs 283, pari rispettivamente al 3,6% e al 2,3% (v. Tabella 7).

L'età mediana dei pazienti che hanno ricevuto prescrizioni concomitanti è di 64 anni, sovrapponibile quindi all'età degli utilizzatori di statine. Nell'ambito di questa analisi, l'uso concomitante di statine e fibrati è stato valutato individuando sia gli utilizzatori che hanno ricevuto farmaci delle due classi nella stessa giornata sia gli utilizzatori per i quali si è verificata una sovrapposizione tra statine e fibrati per una parte della durata della terapia.

Tabella 7. Prescrizione concomitante di Statine e Fibrati per classe d'età - Umbria 2000

Età	Utilizzatori			Prevalenza (x 1000)		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
< 35	5	2	7	2,7	1,1	1,9
35-44	30	6	36	5,5	2,7	4,7
45-54	70	21	91	4,1	2,2	3,4
55-64	114	77	191	4,0	2,5	3,2
65-74	114	109	223	3,4	2,3	2,7
≥ 75	32	68	100	2,2	2,4	2,3
Totale	365	283	648	3,6	2,3	2,9

Fonte: elaborazione ISS su dati Assessorato alla Sanità Regione dell'Umbria.

Nel caso specifico della *cerivastatina* l'uso concomitante ha riguardato il 3,5% degli utilizzatori e lo 0,15 per mille della popolazione generale (v. Tabella 8).

Assumendo un livello di uso concomitante simile a quello dell'Umbria, si può stimare che in Italia, nel corso del 2000, circa 8.000 persone abbiano ricevuto una prescrizione concomitante di cerivastatina e fibrati.

In particolare, relativamente all'associazione con

gemfibrozil, l'analisi condotta in Umbria fa stimare una quota di uso concomitante tra cerivastatina e gemfibrozil pari all'1,3% (v. Tabella 8). Applicando questa stima all'intera popolazione italiana si sarebbero avuti nel 2000 circa 250.000 utilizzatori di cerivastatina e, nell'ambito di questi, circa 3.200 soggetti avrebbero ricevuto una prescrizione concomitante di gemfibrozil.

Tabella 8. Quadro riepilogativo della prescrizione concomitante di statine e fibrati, e di statine e gemfibrozil - Umbria 2000

Sostanza	Uso concomitante di fibrati			Uso concomitante di Gemfibrozil		
	Totale	Prevalenza (x 1000)	% totale utilizzatori	Totale	Prevalenza (x 1000)	% totale utilizzatori
Simvastatina	195	0,2	2,2	80	0,1	0,9
Pravastatina	80	0,1	2,3	38	0,0	1,1
Fluvastatina	17	0,0	3,2	9	0,0	1,7
Atorvastatina	279	0,3	3,3	118	0,1	1,4
Cerivastatina	124	0,1	3,5	47	0,1	1,3
Complesso	648	0,8	2,9	275	0,3	1,2

2.3. Analisi dei consumi di statine nei primi semestri 1999, 2001 e 2001 condotta nell'ambito di un campione di ASL

In seguito al ritiro dal mercato dei farmaci a base di cerivastatina, vari organismi ed istituzioni, comprese le ASL, hanno intrapreso iniziative di monitoraggio ed

approfondimento in merito all'uso di questi farmaci.

In particolare, in questa sede, è sembrato interessante riportare i risultati di un'analisi sui consumi delle statine nei primi semestri 1999, 2000 e 2001, condotta dal Consorzio interuniversitario CINECA, nell'ambito del progetto ARNO. Tale progetto è stato sviluppato con lo

scopo di rendere disponibile alla comunità scientifica un osservatorio di dati omogenei su un campione di diverse realtà prescrittive distribuite sul territorio nazionale.

Relativamente all'uso di cerivastatina, le elaborazioni sono state condotte sui dati di prescrizione di 14 ASL, sulla popolazione media del periodo del campione analizzato (assistibili) che ammonta a 2.664.391 abitanti.

I pazienti trattati sono stati identificati nel modo seguente:

- il numero di pazienti trattati con *statine* è stato identificato come il numero di assistibili che hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine in un semestre;

- il numero dei pazienti trattati con *statine* + *fibrati* è stato identificato, invece, come il numero di assistibili con prescrizioni di statine e di fibrati effettuate nello stesso mese.

I consumi sono stati quantificati in termini di numero di confezioni prescritte (pezzi) e numero di

trattati, costruendo i relativi indicatori: numero di pezzi per trattato/anno, età media, percentuale dei trattati maschi/femmine, indici di prevalenza (espresso come numero di trattati sulla popolazione esposta). L'aver espresso i consumi in pezzi, spiega le lievi discrepanze in qualche caso sussistenti tra i dati di seguito presentati e quelli illustrati relativamente alla situazione italiana e a quella della regione Umbria che sono stati quantificati, invece, in DDD per 1000 abitanti/die.

La Tabella 9 presenta la situazione generale dei trattamenti con statine ricevuti dalla popolazione del campione nei trimestri di riferimento. Come si può notare, è evidenziata la percentuale dei pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine rispetto a quelli che sono stati trattati con qualsiasi farmaco (quarta colonna) e la percentuale dei pazienti trattati con statine rispetto all'intera popolazione (ultima colonna).

Tabella 9. Numero di pezzi e trattati totali con almeno una prescrizione di statine (ASL del campione ARNO - popolazione 2.664.391)

Periodo di analisi	N. trattati con statine	N. trattati in generale	% trattati	N. pezzi totali	% trattati/ popolazione
I° semestre 1999	48.953	1.518.148	3,2	378.814	1,8
I° semestre 2000	59.627	1.513.303	3,9	482.162	2,2
I° semestre 2001	83.552	1.598.334	5,2	695.199	3,1

Restringendo l'analisi al 1° semestre 2000, i dati di seguito presentati permettono di evidenziare la distribuzione dei trattati con statine per fasce di età e sesso.

La Tabella 10 evidenzia che la quasi totalità di utilizzatori di questi farmaci (94,5%) sono pazienti di età

uguale o superiore a 45 anni e che, sul totale degli utilizzatori, la maggioranza sono donne (55,1% vs 44,9%); questi dati sono sovrapponibili a quelli emersi dall'indagine condotta nell'ambito della regione Umbria.

Tabella 10. Distribuzione dei trattati con almeno una prescrizione di statine per fasce d'età e sesso nel 1° semestre 2000 (ASL del campione ARNO)

Età	Femmine		Maschi		Totale	
	N. trattati	%	N. trattati	%	N. trattati	%
1: ≥ 44	1.102	1,8	2.192	3,7	3.294	5,5
2: 45-54	2.916	4,9	4.859	8,1	7.775	13,0
3: 55-64	9.346	15,7	8.101	13,6	17.447	29,3
4: 65-74	13.283	22,3	8.708	14,6	21.991	36,9
5: 75-84	5.655	9,5	2.715	4,6	8.370	14,0
6: ≥ 85	579	1,0	171	0,3	750	1,3
Totale	32.881	55,1	26.746	44,9	59.627	100

Poiché la quasi totalità degli utilizzatori ha un'età uguale o superiore a 45 anni, l'analisi sul consumo di statine per principio attivo viene di seguito ristretta a questa fascia di pazienti, in totale 1.253.010 soggetti, pari al 47% del campione (v. Tabella 11).

Come si può osservare, l'età media dei trattati con statine è pari a 65 anni, analogamente a quanto riscontrato nella regione Umbria.

L'analisi condotta sul campione ARNO nel primo semestre 2000 conferma quanto già rilevato a livello nazionale in termini di DDD: il principio attivo più prescritto risulta la simvastatina (203.592 pezzi), seguita dall'atorvastatina (158.714 pezzi); la cerivastatina si colloca al quarto posto con 26.769 pezzi, pari al 5,8% dei pezzi complessivamente prescritti (v. Tabella 11).

Tabella 11. Consumi di statine per principio attivo in pazienti con età ≥ 45 anni nel 1° semestre 2000 (ASL del campione ARNO)

Principio attivo	Trattati	% Trattati	Pezzi	Pezzi medi trattati/anno	Età media	% tratt. M/F	% tratt. pop. ≥ 45 anni
Simvastatina	24.899	44,2	203.592	8,2	65,8	101,7	1,99
Atorvastatina	18.647	33,1	158.714	8,5	64,1	87,0	1,49
Pravastatina	7.925	14,1	66.763	8,4	66,1	108,6	0,63
Cerivastatina	7.240	12,9	26.769	3,7	64,2	71,3	0,58
Fluvastatina	845	1,5	5.042	6,0	64,5	77,0	0,07
Totale	56.333*	6,3[#]	460.880	8,2	64,9	93,7	4,50

* Trattati effettivi. Non corrispondono alla somma della colonna in quanto lo stesso trattato può aver assunto più principi attivi e comparire come CASO trattato più volte.

Calcolato sul totale di trattati di età ≥45 anni del semestre di riferimento (896.407 soggetti).

Tabella 12. Consumi di statine nei primi semestri 1999, 2000, 2001 in pazienti con età ≥ 45 anni (ASL del campione ARNO)

Sostanza (Pezzi)	I° semestre 1999		I° semestre 2000		I° semestre 2001	
Simvastatina	170.067	46,9	203.592	44,2	285.627	43,1
Atorvastatina	112.866	31,1	158.714	34,4	221.985	33,5
Pravastatina	59.858	16,5	66.763	14,5	102.856	15,5
Cerivastatina	14.010	3,9	26.769	5,8	46.346	6,9
Fluvastatina	5.812	1,6	5.042	1,1	6.156	1,0
Totale	362.613	100	460.880	100	662.970	100

Relativamente all'associazione con fibrati, l'indagine condotta sulle ASL del campione Arno ha considerato il numero totale di pezzi e il numero di trattati totali che hanno ricevuto almeno una prescrizione di stati-

ne e fibrati nello stesso mese. Come si può osservare (v. Tabella 13), la percentuale di pazienti trattati con statine che ha assunto anche fibrati è diminuita nel corso degli ultimi tre anni, passando dall'1,7 all'1,4%.

Tabella 13. Prescrizione concomitante di statine e fibrati nello stesso mese (ASL del campione ARNO)

Periodo di analisi	N. trattati con statine+fibrati	N. trattati con statine	% che ha assunto anche fibrati	N. pezzi totali
I° semestre 1999	808	48.953	1,7%	11.062
I° semestre 2000	883	59.627	1,5%	12.392
I° semestre 2001	1.158	83.552	1,4%	16.921

2.3.1. Confronto del consumo di statine tra ASL

Viene di seguito riportato un grafico di confronto del consumo di statine effettuato tra le ASL del campione ARNO nei semestri di riferimento (Figura 1).

Per motivi di riservatezza, ogni ASL è stata codificata ed indicata da una lettera maiuscola dell'alfabeto; le ASL appartengono comunque ad un'area territoriale piuttosto omogenea (regioni Toscana, Liguria e Veneto).

Come si può osservare, la percentuale dei trattati aumenta notevolmente nei tre anni, con una media che, per il principio attivo più prescritto (simvastatina), passa da 1,9 % nel 1999, a 2,7% nel 2001, con picchi

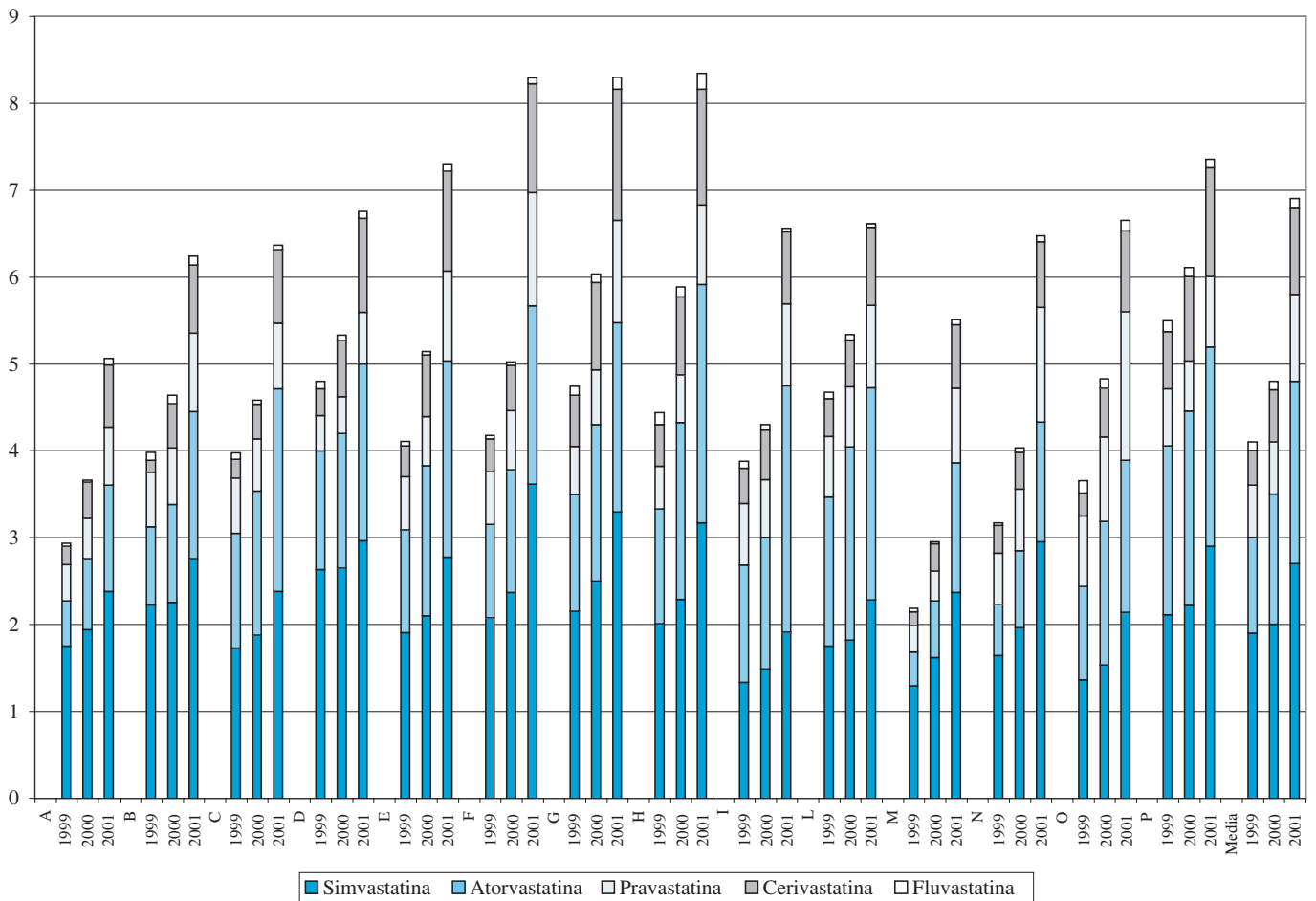
del 3,3%. Anche per quanto concerne le altre molecole, si osserva un aumento nel triennio di riferimento: la percentuale dei pazienti trattati passa, in media, da 1,1% a 2,1% per atorvastatina, da 0,6% a 1% per pravastatina. La fluvastatina, che rappresenta il principio attivo meno prescritto, resta invece costante nei tre anni con una media dello 0,1%.

Sebbene la media dei trattati sia aumentata complessivamente in modo piuttosto omogeneo all'interno del campione in esame, può tuttavia rilevarsi una certa variabilità tra singole ASL. Considerando infatti i trimestri di riferimento, si osservano per alcune ASL discreti scostamenti dalla media.

Per quanto concerne, ad esempio, la simvastatina nel primo trimestre 2001 si può osservare che, rispetto alla media del 2,7% di pazienti trattati, la ASL con la percentuale minima fa registrare 1,9% e quella con la percentuale massima presenta un 3,3% (v. Figura 1).

Analogamente, all'interno del campione di ASL qui analizzato, si è evidenziato nel periodo di riferimento un aumento del consumo di statine omogeneo nelle varie ASL, mentre esaminando i consumi delle varie molecole per singole ASL è possibile riscontrare degli scostamenti anche rilevanti rispetto alla media.

Figura 1. Consumo di statine nelle ASL del campione ARNO (1° semestre 1999, 2000 e 2001; pop. ≥ 45 anni)



Nota: ogni gruppo di tre barre rappresenta una ASL del campione ARNO appositamente codificata per motivi di riservatezza.

Comunicazione ai lettori

La Redazione del BIF desidera ringraziare i Lettori per l'attenzione dimostrata nei confronti di questa rubrica. Le lettere pervenute in Redazione sono infatti moltissime e rivelano l'interesse con il quale il BIF viene accolto e letto dai professionisti della salute.

Non essendo possibile pubblicarle tutte, verranno selezionate solo le lettere ritenute di interesse generale per gli operatori sanitari e più consona alla pubblicazione in base agli obiettivi istituzionali del BIF.

Desideriamo inoltre richiedere la collaborazione dei nostri lettori richiamando la loro attenzione su alcune facili istruzioni alle quali Li invitiamo ad attenersi: la lunghezza massima consentita delle lettere è due cartelle (inclusa l'eventuale bibliografia), di circa 2.000 battute ciascuna (spazi inclusi) e devono essere firmate dallo scrivente specificando anche il proprio recapito e qualifica professionale (anche se poi non necessariamente questi dati personali saranno pubblicati). Le lettere prive di tali requisiti non potranno essere prese in considerazione. La Redazione, inoltre, si riserva il diritto di intervenire sul testo per uniformare le lettere alle caratteristiche editoriali del BIF, adattandole allo spazio disponibile, senza tuttavia alterarne i contenuti e lo spirito.

La Redazione del BIF

1. Quale ruolo per la farmacoecologia?

Spett.le Redazione,

L'editoriale sulla farmacoecologia pubblicato sul BIF n.1/2001 (1) riporta un atteggiamento e alcune affermazioni che meritano qualche commento.

Come le cellule si dividono e si moltiplicano, così le discipline accademiche producono sottodiscipline, che a loro volta crescono e acquistano autonomia. Così è accaduto alla farmacoecologia, sottodisciplina dell'economia sanitaria, a sua volta sottodisciplina dell'economia. Quest'ultima si è emancipata dall'etica, che è una branca della filosofia che è la madre di tutte le scienze. Se la suddivisione sistematica e specialistica del sapere non piace, la si ricomponga direttamente nella filosofia e non in un'altra sottodisciplina.

Oggi, gli intrecci tra ricerca e industria sono più ampi e avvolgenti che in passato, ma nessun settore produttivo può essere considerato immune dal conflitto di interessi. Poiché non è realistico pensare di poterlo eliminare, diventa fondamentale richiedere che gli studi di valutazione economica siano eseguiti in modo esplicito, trasparente e ripetibile. Questi attributi consen-

tono di definire l'attendibilità di uno studio e rendono secondaria l'appartenenza dell'autore a questa o a quell'istituzione. Le fonti di distorsione, infatti, possono essere le più svariate: dall'interesse a ridurre la spesa in bilancio da parte di chi paga a quello verso risultati sorprendenti o verso particolari teorie scientifiche o, persino, verso orientamenti religiosi e sessuali. Ciascuno di noi è portatore di interessi poiché nessuno di noi lavora in un vuoto assoluto e in qualche modo tutti siamo influenzati dal mondo che ci circonda. L'obiettività, inoltre, è un processo e non uno stato mentale, né può essere considerata una prerogativa degli scienziati, e l'apertura alla comunicazione scientifica sembra l'unico modo per perseguirla. Quando ciò avviene è piuttosto semplice distinguere le analisi farmacoecologiche dagli strumenti promozionali!

Con quell'editoriale il BIF rivela un accentuato strabismo: da un lato un disprezzo per la nuova disciplina che forse neanche l'astrologia ha subito (*pseudodisciplina...statuto scientifico precario...senza...oggettività...o generalizzabilità...di risultati*); dall'altro, una presentazione oltremodo positiva, soltanto qualche mese prima (2) (... *contribuire ...alla diffusione delle basi...divenire patrimonio comune degli operatori sani-*

tari...mediazione tra...interessi del singolo...e quelli di tutti i cittadini...). A quale delle due realtà prospettate dal *Bollettino* credere?

Quanto allo "*statuto scientifico precario*", non sembra esserci una sola disciplina capace di esprimere valori assoluti, che sarebbero in contraddizione con l'evoluzione della scienza. Quanto alla "*oggettività*" e alla "*generalizzabilità*", queste non sono altro che equivalenti a dati e risultati reali, o prossimi alla realtà. E poiché uno studio farmacoecologico può essere condotto secondo diverse prospettive (dall'intera collettività al singolo paziente), il confronto tra i risultati di indagini dai tagli così diversi può costituire un'ulteriore garanzia della "*oggettività*" dell'analisi.

Inoltre, secondo l'editoriale "*il problema cruciale...nell'individuazione di obiettivi...*" consiste nel fatto che essi rischiano di essere scelti perché commerciali piuttosto che per la loro rilevanza sanitaria. Perché le analisi farmacoecologiche devono essere ricondotte soltanto a un interesse dell'industria? Non esistono studi ispirati da enti pubblici o associazioni di cittadini con prospettive di più generale interesse?

Incomprensibile, poi, quel "*Qualcuno sostiene che ogni nuovo dossier... dovrebbe sempre essere*

accompagnato da un'analisi farmacoeconomica...". Ma quel "qualcuno" è il CIPE che, nella contrattazione del prezzo dei farmaci rimborsabili dal SSN, ha imposto alle aziende l'obbligo di documentare la loro richiesta in base al rapporto costo-efficacia e rischio-beneficio e, nel caso di farmaci fortemente innovativi o rivolti alla cura di malattie orfane, la presentazione degli studi farmacoeconomici disponibili (GU n.73 del 28 marzo 2001). Comunque, non "qualcuno" ma parecchi ormai riconoscono l'importanza degli studi farmacoeconomici, anche perché, proprio tali studi potrebbero smascherare le attività promozionali a sostegno di farmaci di modesta innovazione. Infatti, come nessuna attività umana è buona o cattiva in sé, così la farmacoeconomia può essere utile o dannosa a seconda dell'uso che se ne fa. Se il pericolo è quello degli studi promozionali fatti dai ricercatori dell'industria, le istituzioni si attrezzino di altrettanta competenza per fronteggiarlo.

Nonostante l'editoriale, la farmacoeconomia resta una disciplina con potenzialità metodologiche di sicuro interesse che può contribuire ad una più corretta informazione per tutti gli operatori del settore affinché, dopo il doveroso confronto di idee, i loro comportamenti restino coerenti con le esigenze della collettività.

Ermanno Attanasio

Professore associato di Programmazione sanitaria Dipartimento di Medicina sperimentale e Patologia
Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università di Roma "La Sapienza"

Carlo De Martinis

Professore ordinario di Medicina interna
Dipartimento di Scienze cliniche
Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università di Roma "La Sapienza"

La Redazione risponde

L'Editoriale sulla farmacoeconomia, pubblicato sul primo numero 2001 del *BIF* (1), e le successive contro-argomentazioni di Attanasio e De Martinis aprono un dibattito per certi versi potenzialmente assai complesso, ma per altri versi riconducibile a poche considerazioni basate semplicemente sul buon senso.

Negli ultimi anni la farmacoeconomia ha attraversato un processo di maturazione, con alti e bassi, simile a quello che si è osservato alcuni decenni orsono nel campo della sperimentazione clinica (con un'ovvia, fondamentale differenza, che la farmacoeconomia non fa parte delle discipline sperimentali, ma delle risorse descrittivo-analitiche, che, per il campo che ci interessa, sono di accompagnamento ai RCT).

Nella sperimentazione clinica, così come nella farmacoeconomia, le valutazioni di merito si giocano sulla qualità della metodologia della ricerca. È a tutti noto quale sia lo stato di avanzamento della metodologia nel campo della sperimentazione clinica (il *BIF*, tra l'altro, ha notevolmente contribuito alla diffusione di queste conoscenze in ambito italiano). Cercando di riassumere lo stato dell'arte della metodologia nel campo della farmacoeconomia, si possono differenziare aree caratterizzate da un buon consolidamento dei metodi (a, b, c) ed aree nelle quali la metodologia non è ancora sufficientemente matura (d, e, f, g):

a) valutazioni sul guadagno di sopravvivenza che confrontano due trattamenti sulla base di curve di sopravvivenza reali e prive di simulazioni (2);

b) valutazioni sul costo per anno di vita guadagnato basate su stime corrette del guadagno di sopravvivenza (3);

c) valutazioni basate sui costi sanitari rilevati in casistiche sottoposte ad interventi terapeutici diversi (4,5);

d) valutazioni sulla qualità della vita (6,7);

e) valutazioni sul costo per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità della vita (8,9);

f) valutazioni sui costi non sanitari (10,11);

g) valutazioni basate su simulazioni in assenza di casistiche cliniche reali (8,9).

Per quanto riguarda il primo versante (punti a, b, c), le referenze sopra riportate (2-5) corrispondono a studi di buona qualità che possono essere proposti come modello di lavoro quanto a metodologia. Per quanto riguarda il secondo versante (punti d, e, f, g), esso potrà evolvere in alcuni casi verso una maturazione completa (se la metodologia si consolida definitivamente) ed in altri casi verso l'abbandono del metodo (se falliscono i tentativi di costruire modalità di ricerca robuste e condivise).

La distinzione sopra delineata tra aree di metodologia certa ed aree di metodologia incerta sicuramente non è condivisa in questi precisi termini da tutti gli addetti ai lavori. Proprio per arrivare ad un consenso su queste controversie, le linee-guida (12,13) rappresentano uno strumento importante [esattamente come nel caso della sperimentazione clinica (14-16)].

Infine è opportuno ricordare che, nella ricerca sull'efficacia, esistono i cosiddetti "studi negativi" (17) (che non trovano alcun vantaggio clinico usando il trattamento proposto come innovativo) ed esiste il cosiddetto "publication bias" (18-20) (per cui gli studi negativi tendono, purtroppo, ad essere pubblicati di meno rispetto agli studi positivi, cioè rispetto agli studi che trovano un vantaggio clinico con il farmaco innovativo). Essendo, per definizione, auspicabile la pubblicazione degli studi negativi, i gruppi di ricerca indipendenti trovano un loro utile spazio in questo ambito di investigazione clinica (21) dato che l'industria farmaceutica tende, più o meno consapevolmente, a non promuovere o non pubblicare tali studi (22). Vale anche in questo caso il parallelismo tra ricerca clinica e ricerca farmacoeconomica: da un lato, anche nella farmacoeconomia vengono condotti e pubblicati studi negativi, cioè studi che riportano un rapporto costo-efficacia

1. Farmacoeconomia: una disciplina in cerca di identità (Editoriale). *BIF* 2001;1:1-2.
2. Introduzione alla Farmacoeconomia. *BIF* 2000;4:47-8.

sfavorevole per un farmaco innovativo [i quali generalmente sono frutto del lavoro scientifico di istituzioni indipendenti (23-25)]; dall'altro lato, è stato documentato un "publication bias farmaco-economico" (26) per cui la letteratura pubblicata tende purtroppo a privilegiare, come nella clinica o forse ancor più che nella clinica, le ricerche che riportano risultati di costo-efficacia favorevoli per i farmaci innovativi.

Infine, si vuole sottolineare che la posizione espressa nell'editoriale del *BIF* (1) nei confronti della farmacoeconomia è di stima ed importanza, ma nel contempo anche di preoccupazione affinché non sia o diventi una disciplina di basso livello asservita ad interessi di parte. Il messaggio che si voleva inviare è che, di fronte agli studi farmaco-economici, è opportuno assumere un atteggiamento molto prudente e critico, esaminando il loro valore caso per caso e cercando di riconoscere le ricerche "valide" scientificamente rispetto a quelle condotte in modo discutibile sul piano metodologico o, peggio ancora, con risultati prefissati.

Bibliografia

1. Farmaco-economia: una disciplina in cerca di identità (Editoriale). *BIF* 2001;1:1-2.
2. Messori A et al. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. *Br J Cancer* 2001;84:303-7.
3. McGuire W et al. Analysis of the cost-effectiveness of paclitaxel as alternative combination therapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:640-5.
4. Rosenheck R et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337:809-15.
5. Twelves C et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37:597-604.
6. Earle CC et al. Systematic overview of cost-utility assessments in oncology. *J Clin Oncol* 2000;18:3302-17.
7. Kemmler G et al. Comparison of two quality-of-life instruments for cancer patients: the functional assessment of cancer therapy-general and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30. *J Clin Oncol* 1999;17:2932-40.
8. Bennett WG et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:855-65.
9. Kim WR et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:866-74.
10. Coukell AJ, Lamb HM. Sumatriptan. A pharmacoeconomic review of its use in migraine. *Pharmacoeconomics* 1997;11:473-90.
11. Luce BR et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics* 2001;108:E24.
12. Siegel JE et al. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1339-41.
13. Società Italiana di Farmaco-economia. Linee-guida per la conduzione di studi sull'efficacia e sul costo dei trattamenti farmacologici (Versione 1.1). *Giornale di Farmaco-economia* 1999;3:147-153.
14. Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ* 1996;313:570-1.
15. Rennie D. How to report randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:649.
16. Begg C et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9.
17. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
18. Chalmers TC et al. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA* 1990;263:1392-5.
19. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1385-9.
20. Sharp DW. What can and should be done to reduce publication bias? The perspective of an editor. *JAMA* 1990;263:1390-1.
21. Messori A et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:1103-6.
22. Djulbegovic B et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000;356:635-8.
23. Trippoli S et al. Cost-effectiveness of irinotecan in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11:899-900.
24. Vaiani M et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001;344:305-6.
25. Messori A et al. Cost effectiveness of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Italian Cooperative Group for the Study of Meta-Analysis and the Osservatorio SIFO sui Farmaci. *Pharmacoeconomics* 1999;16:153-63.
26. Friedberg M et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-7.

2. Il calcolo in termini attuariali negli studi clinici

Spett.le Redazione,

Come medico di Medicina Generale, appassionato di statistica, ho sempre apprezzato la vostra pubblicazione, e la vostra "missione" di insegnare a leggere e interpretare i dati della letteratura.

Trattandosi di materia che mi affascina ed essendo dotato di un "istinto naturale" per i numeri e le tabelle, mi saltano spesso agli occhi errori ed orrori pubblicati su riviste, più o meno prestigiose, e su materiale divulgativo-informativo-pubblicitario proposto dalle case farmaceutiche, su dépliant "autorizzati" dal Ministero.

Mi è perciò sommamente spiaciuto riscontrare una mostruosità dello stesso tipo sul *BIF* (n.3/2001, pag. 117). I dati percentuali descritti nell'articolo sulla prevenzione delle emorragie digestive di Chan (*N Engl J Med*) e riportati anche sulla Figura 1 sono *impossibili e/o falsi*.

Le percentuali di ri-EDS attribuite a tre dei quattro sottogruppi A1, A2 e F2 non possono essere il frutto di dati reali. Nel gruppo A1, su 125 pazienti, se l'emorragia si è manifestata in due casi, la percentuale sarebbe dell'1,6%, nell'eventualità di tre casi, la percentuale salirebbe a 2,4%, ma non potrà mai essere 1,9%! Lo stesso si può facilmente dimostrare per i gruppi A2 e F2 che riportano percentuali *non possibili matematicamente* su coordinate dell'entità riportata.

Pertanto, o la grandezza del campione era diversa, o i dati sono stati manipolati. In entrambi i casi ne viene altamente danneggiata la cre-

dibilità della rivista ospitante; nel caso in esame, con mio rammarico, anche quella del *BIF*.

Sperando in una vostra risposta e magari in una spiegazione dell'arcano fatto, porgo i miei più cordiali saluti.

Dr. Enrico Delfini
MMG
Castel Maggiore (BO)

La Redazione risponde

Il dottor Delfini è stato, forse, tratto in inganno dal fatto che sul *BIF* è stata riportata solo una sintesi dell'articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine* senza spiegare che l'incidenza di nuove emorragie digestive superiori non era stata calcolata in termini assoluti (come ha fatto il dottor Delfini), ma in termini attuariali. Quando si studiano fenomeni che si possono verificare durante un lungo periodo di osservazione, non è metodologicamente corretto limitarsi al calcolo dell'incidenza (nel nostro esempio tre casi di emorragia su 250 pazienti = 1,2%), ma bisogna tener conto di quando avvengono. È intuitivo capire che è differente il "peso" di quei tre eventi se si sono verificati all'inizio della terapia o pochi giorni prima del controllo eseguito a sei mesi: nel primo caso i tre pazienti hanno avuto subito l'emorragia, nel secondo sono stati bene per quasi 6 mesi. Estremizziamo il ragionamento, paragonando due farmaci che hanno dimostrato la stessa mortalità a cinque anni: chiunque probabilmente preferirebbe essere curato con quel farmaco i cui decessi sono stati osservati prevalentemente alla fine dei cinque anni piuttosto che con quello i cui decessi sono stati osservati all'inizio della ricerca.

È invalso quindi l'uso di applicare analisi statistiche attuariali, per valutare l'incidenza di eventi avversi negli studi con un lungo *follow up*. Le curve attuariali consentono di correggere l'incidenza degli eventi in base al momento in cui si sono verificati. In termini semplici, invece di valutare alla fine del *fol-*

low up quanti pazienti hanno avuto l'evento, si calcola l'incidenza mese per mese o ogniqualvolta si verifica un evento. In questo modo il risultato finale può essere diverso (ma più corretto) di quello ottenuto con il semplice calcolo dell'incidenza assoluta.

Possiamo rassicurare il lettore e quanti hanno rilevato analoghe discrepanze, che non si tratta di una "mostruosità" del *BIF*, né i dati sono stati "manipolati". È stata invece adottata una metodologia statistica più accurata del semplice calcolo dell'incidenza assoluta. Speriamo pertanto che la credibilità del *BIF*, alla quale teniamo molto, non sia, a questo punto, danneggiata.

3. Precisazioni sul trattamento del morso di vipera

In risposta ad alcune richieste di chiarimenti giunte in Redazione da parte di alcuni lettori in merito all'articolo dal titolo *Siero antiofidico: norme per un corretto utilizzo*, pubblicato sul N. 3/2001 del *BIF* (pagg. 114-5), e in particolare sull'opportunità di eseguire il bendaggio compressivo dell'arto morso da vipera, si ritiene opportuno tornare sull'argomento per precisare quanto segue:

- il bendaggio compressivo (e l'immobilizzazione), a tutti ben noto quale metodica utilizzata dai medici australiani per il trattamento immediato dei morsi di serpenti tra i più pericolosi del mondo (Notechis, Pseudonaja, Oxyuranus, Acanthophis, Pseudochis, Austrelaps, Hoplocephalus, Tropidechis, Cryptophis e altri), in grado di determinare la morte del soggetto entro 10-60 minuti, resta l'unica manovra che può permettere di guadagnare tempo sufficiente per raggiungere un pronto soccorso dotato sia di attrezzature per il soccorso avanzato sia di siero;
- il bendaggio compressivo-linfostatico richiede una adeguata manualità che si raggiunge solo dopo training idoneo, nonché la

disponibilità di bende specifiche, prestando attenzione ad evitare bendaggi troppo serrati (rischio di effetto laccio o ischemia dell'arto);

- l'effetto tossico determinato dal veleno di vipere europee è risaputo essere tra i meno pericolosi (fino a 100 volte inferiore rispetto al veleno di altri serpenti):

	LD50 (sottocute) nel topo
Vipera ammodytes	3,5 mg/kg
Vipera aspis, berus	1 mg/kg
Pseudonaja textilis	0,04 mg/kg

- la comparsa del solo quadro locale (iperemia, ecchimosi, dolore ed edema non progressivo), alla luce della bassa pericolosità del veleno, è attualmente un criterio ritenuto, insufficiente per la somministrazione del siero antiofidico;
- il paziente, anche nel solo sospetto morso di vipera, viene ricoverato in osservazione per almeno 8-12 ore (e in alcuni casi fino a 24), tempo entro il quale avviene il massimo degli effetti lesivi, monitorizzando i parametri citati nell'articolo; all'insorgenza di eventuali alterazioni queste verrebbero immediatamente trattate con il siero e le necessarie terapie.

4. L'errore in medicina

Spettabile Redazione,

Desidero aggiungere le note seguenti in relazione all'editoriale "L'errore in medicina" pubblicato sul N.3/2001 del *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*.

- 1) Ai fini pratici mi sembra utile proporre anche questa classificazione:
 - a. errore che non determina danno al paziente;
 - b. errore che causa al paziente un danno minore;
 - c. errore che causa al paziente un danno grave.

2) L'errore è direttamente proporzionale alla complessità dell'atto medico, diagnostico o terapeutico.

3) Alcuni consigli per prevenire e diminuire l'incidenza dell'errore in medicina:

a. applicare costantemente (sia come singolo che come gruppo) un metodo di operare standardizzato. Questo metodo deve essere periodicamente rivisto e aggiornato;

b. utilizzare l'errore per una discussione costruttiva (e non colpevolizzante), con l'obiettivo di migliorare ed eventualmente cor-

reggere il processo operativo che lo ha determinato;

c. responsabilizzare ogni singolo attore del processo diagnostico e terapeutico, per quanto di sua competenza;

d. favorire l'istaurarsi di uno spirito di gruppo, in modo che il gruppo possa intervenire a correggere un errore del singolo, prima che esso determini conseguenze gravi.

Cordiali saluti

Giorgio Maria Baratelli
Chirurgo Ospedale di Gravedona

La Redazione risponde

Ringraziamo il Dott. Baratelli dei Suoi contributi, che rendiamo accessibili ai lettori del *BIF* pubblicandoli.

Comunicazioni e osservazioni al Bollettino dovranno essere inoltrate presso:

Redazione *Bollettino di Informazione sui Farmaci*
Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza
Ministero della Salute
Viale della Civiltà Romana, 7
00144 Roma
Fax 06 59943117

Le comunicazioni relative a variazioni di indirizzo, dovranno riportare **nome, cognome e nuovo indirizzo** del destinatario, ed essere preferibilmente accompagnate dall'etichetta allegata ad una delle copie ricevute, in cui figurano **codice, nome, cognome e vecchio indirizzo** del destinatario stesso.

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (Da compilarsi a cura del medico o farmacista)

N.B. È OBBLIGATORIA SOLTANTO LA COMPILAZIONE DEI SEGUENTI CAMPI: 2; 4; 7; 8; 12; 22

1	INIZIALI DEL PAZIENTE	2	ETÀ	3	SESSO	4	DATA D'INSORGENZA DELLA REAZIONE	5	ORIGINE ETNICA	6	CODICE MINISTERO SANITÀ:	
7	DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI*						8	GRAVITÀ DELLA REAZIONE MORTE <input type="checkbox"/> HA PROVOCATO O HA PROLUNGATO L'OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> HA PROVOCATO INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO LA VITA DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/>				
* NOTA: SE IL SEGNALATORE È UN FARMACISTA, RIPORTI SOLTANTO LA DESCRIZIONE DELLA REAZIONE AVVERSA, SE È UN MEDICO ANCHE L'EVENTUALE DIAGNOSI.						10	ESITO: RISOLTA <input type="checkbox"/> RISOLTA CON POSTUMI <input type="checkbox"/> PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE: DOVUTA ALLA REAZIONE AVVERSA <input type="checkbox"/> IL FARMACO POTREBBE AVER CONTRIBUTITO <input type="checkbox"/> NON DOVUTA AL FARMACO <input type="checkbox"/> SCONOSCIUTO <input type="checkbox"/>					
9	ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI											
11	SPECIFICARE SE LA REAZIONE È PREVISTA NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA FARMACO E REAZIONE											
INFORMAZIONI SUL FARMACO												
12	FARMACO (I) SOSPETTO (I) (NOME SPECIALITÀ MEDICINALE (*)) A) B) C) * NEL CASO DI PRODOTTI BIOLOGICI INDICARE IL NUMERO DEL LOTTO						13	LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE DEL FARMACO? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				
14	DOSAGGIO GIORNALIERO (I) A) B) C)	15	IN VIA DI SOMMINISTRAZIONE A) B) C)	16	DURATA DELLA TERAPIA DAL AL A) B) C)	17	RIPRESA DEL FARMACO SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> RICOMPARSA DEI SINTOMI SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>					
18	INDICAZIONI PER CUI IL FARMACO È STATO USATO											
19	FARMACO (I) CONCOMITANTE (I) E DATA (E) DI SOMMINISTRAZIONE											
20	CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISponentI						21	LA SCHEDA È STATA INVIATA ALLA: AZIENDA PROD. <input type="checkbox"/> USL <input type="checkbox"/> DIR SANITARIA <input type="checkbox"/> MINISTERO DELLA SANITÀ <input type="checkbox"/>				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE												
22	FONTE: MEDICO DI BASE <input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/>			OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/>			23	NORME ED INDIRIZZO DEL MEDICO O FARMACISTA - NUMERO ISCRIZIONE ORDINE PROFESSIONALE - PROVINCIA				
24	DATA DI COMPILAZIONE						25	FIRMA				
26	CODICE USL						27	FIRMA RESPONSABILE				



INFORMAZIONI SULLA DITTA FARMACEUTICA	
NOME E INDIRIZZO	FONTE DELLA SEGNALAZIONE STUDIO CLINICO LETTERATURA PERSONALE SANITARIO
NUMERO DI REGISTRO	
DATA IN CUI LA SEGNALAZIONE È PERVENUTA ALL'IMPRESA	TIPO DI RAPPORTO: INIZIALE SEGUITO DI ALTRO RAPPORTO
DATA DI QUESTO RAPPORTO	

Note sulla compilazione della scheda di segnalazione

- Il campo N. 6 (codice Ministero della Sanità) non va compilato dal sanitario che segnala, ma dall'Ufficio competente del Ministero della Sanità.
- Per ciò che attiene il campo N. 7, la descrizione della reazione deve essere il più ampia possibile e non limitarsi a pochi termini, cioè la descrizione dell'evento avverso dovrebbe, per quanto possibile, non coincidere con la diagnosi.
- Il campo N. 8 è stato inserito come obbligatorio in quanto, dato che da alcune segnalazioni originano poi interventi incisivi per la salute pubblica, è di fondamentale importanza conoscere il livello di gravità della reazione stessa. Ovviamente, se la segnalazione si riferisce a reazioni non gravi il segnalatore può scegliere se scrivere non grave o non applicabile, sbarrare l'intero campo, o semplicemente lasciarlo in bianco.
- Il campo N. 11 è anch'esso importantissimo, in quanto la menzione o meno della reazione avversa nel foglio illustrativo, e di conseguenza nella scheda tecnica permette al Ministero della Sanità di classificare tale reazione come inaspettata o meno. Ciò è particolarmente utile nel caso vada avviata una procedura d'urgenza di variazione degli stampati. Sempre in questo stesso campo è riportata la richiesta di commenti sulla possibile relazione tra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza della reazione avversa. In questo caso è opportuno rispondere dopo aver compiuto opportune verifiche (consultazione degli stampati e di testi scientifici, follow up, esami di laboratorio).
- Il campo N. 21 serve soprattutto ad evitare le duplicazioni in caso la scheda sia stata spedita a più destinatari (Azienda USL, Industria Farmaceutica, etc.).
- Il campo N. 27 va firmato dal responsabile del servizio farmacovigilanza della USL dopo che questi ha controllato la congruità della segnalazione stessa. In caso la segnalazione risultasse mancante di elementi importanti, è auspicabile che il responsabile suddetto si adoperi per acquisirne il più possibile.
- Per quanto riguarda il retro della scheda si fa presente che esso va compilato dall'Azienda titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, e non da chi riporta né dalla USL.