

bollettino

d'informazione

sui farmaci

ANNO VIII - N. 2 MARZO-APRILE 2001



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

Si comunica che presso il Ministero della Sanità
Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
è stato attivato il
Servizio di Informazione sul Farmaco

Infoline



(per i cellulari – 06 54220218)

Infoline è un servizio di informazione rivolto a tutti gli operatori sanitari che risponde a quesiti su: note CUF, farmaci inseriti nel Prontuario Terapeutico, immissione e disponibilità in commercio, indicazioni d'uso; Infoline risponde inoltre a quesiti clinico-farmacologici (reazioni avverse, interazioni, dosaggi, farmacocinetica ed efficacia clinica)

Il Servizio Infoline è attivo dal Lunedì al Venerdì, non festivi,
dalle ore 10.00 alle 13.00 e dalle 14.00 alle 17.00

EDITORIALE

49 *La terapia del dolore*

ATTIVITÀ REGOLATORIE

50 *La nuova Commissione Unica del Farmaco*

51 *Le nuove note 32 e 32 bis*

54 *Studio Osservazionale ANTARES
Trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide con farmaci "biologici" anti-TNF α*

AGGIORNAMENTI

56 *La depressione e gli antidepressivi
2. La farmacologia degli antidepressivi*

61 *News: Cautela nell'utilizzo di irinotecan, fluorouracile e folinati nel cancro coloretale*

62 *Sono tutti uguali i farmaci ipolipemizzanti?*

DALLA LETTERATURA

70 *Un nuovo trattamento della leucemia mieloide cronica*

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

71 *Progetto di prevenzione primaria cardiovascolare: studio PPP*

74 *Celecoxib e rofecoxib: quali evidenze da due nuovi studi?*

ABC DEGLI STUDI CLINICI

78 *I risultati delle terapie negli studi clinici (efficacy) e nella pratica clinica (effectiveness)*

79 *Le parole chiave di uno studio clinico: gli eventi*

80 *Prescrivere in base ai numeri*

COME PRESCRIVERE

82 *Assistenza farmaceutica ospedaliera a domicilio del paziente: condizioni per una pratica attuazione*

85 *Nota 56 e prescrizione a carico del SSN*

85 *Prescrizione e rimborsabilità dei farmaci antipsicotici atipici e/o di ultima generazione*

FARMACOUTILIZZAZIONE

86 *Il mercato farmaceutico mondiale nel 2000*

CORRISPONDENZA CON I LETTORI

89 *Lettere*

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO



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

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE SUI FARMACI

Bimestrale del Ministero della Sanità

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

Direttore responsabile: Dott. Nello Martini

Direttore scientifico: Dott. Luigi Bozzini

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

$$[EER - CER] / CER$$

La terapia del dolore

Il controllo del dolore costituisce un tema di notevole rilevanza sanitaria e sociale al quale, specie negli ultimi anni, è stata dedicata particolare attenzione.

È noto che il dolore fisico acuto svolge un ruolo adattativo di reazione d'allarme: è utile al soggetto che lo avverte così come a chi deve prestargli soccorso. Era quindi corretto l'insegnamento dato allo studente di medicina di non intervenire su un dolore addominale perché la sua evoluzione era indispensabile per la diagnosi. "Era" corretto un tempo, poiché le tecnologie oggi disponibili consentono, di fronte ad un sospetto diagnostico, di completare gli accertamenti anche in assenza del sintomo dolore. Allo stesso modo, non ha senso imporre ad un paziente il dolore post-operatorio, che non è utile al medico e può comportare, nel lungo termine, modificazioni della soglia centrale al dolore del soggetto; oppure fargli subire la sensazione sgradevole, se non addirittura dolorosa, provocata dall'intervento di piccola chirurgia o di una diagnostica invasiva, quali un prelievo biotico o una gastroscopia. Questi atti medici oggi possono essere effettuati in assoluta sicurezza sotto l'effetto di analgesici e blandi anestetici, che non interferiscono con gli esiti e consentono allo specialista di operare con maggiore serenità su un paziente del tutto rilassato.

La cosiddetta cultura della sofferenza, intesa come accettazione passiva del dolore quale strumento di purificazione e sublimazione, è spesso citata come causa o concausa del mancato o insufficiente trattamento del dolore, ma verosimilmente è un luogo comune piuttosto che una realtà prevalente fra gli esseri umani, siano essi medici o, soprattutto, pazienti.

Non esistono pertanto, o non dovrebbero esistere, limitazioni di sorta all'impiego corretto dei farmaci analgesici, per cui è possibile l'atto medico volto ad alleviare il dolore fisico in tutte le sue manifestazioni, non appena accertata la causa del dolore stesso. Ciò nonostante, la terapia antalgica è ancora da considerare insoddisfacente, anche se sono innegabili i tentativi per migliorarla; "la pratica clinica continua ad essere caratterizzata da dolore non rimosso, da prescrizioni illogiche di analgesici, da diffusa oppiofobia" (1).

In Italia, le cause dell'attuale inadeguatezza di questo settore della medicina e della lentezza dei progressi rispetto ad altri paesi sono molteplici e derivano da varie componenti, culturali e normative, in rapida fase

di evoluzione. Di recente è stata approvata la legge 8 febbraio 2001 n. 12 (GU n. 41 del 19/02/2001) che semplifica le procedure di prescrizione degli stupefacenti da impiegare nell'assistenza domiciliare di pazienti affetti da sintomatologia dolorosa grave. È prevista l'estensione a 30 giorni del periodo di trattamento prescrivibile su singola ricetta ed è consentito al medico di detenere stupefacenti per la propria attività di assistenza; è inoltre semplificata la procedura riguardante i registri di carico e scarico delle sostanze stupefacenti.

Va però sottolineato che le riserve e i timori connessi con l'uso di tali sostanze nella terapia del dolore non derivano da articoli di legge, anche se una normativa inutilmente rigida può condizionare il medico e rafforzare i comportamenti dilatori e omissivi di chi non ha un'adeguata conoscenza di oppiacei e oppioidi. Infatti, le carenze rilevabili nella terapia antalgica sono da attribuire soltanto in minima parte ai limiti dei presidi terapeutici disponibili, poiché solo il dolore cronico neurogeno può risultare resistente ai farmaci antalgici. L'acquisizione, relativamente recente, che l'uso appropriato di oppiacei e oppioidi previene sia lo sviluppo di tolleranza al loro effetto analgesico che la comparsa di dipendenza nei soggetti trattati ha consentito di ridimensionare uno dei tabù della medicina classica: il timore di rendere tossicodipendenti i pazienti con dolore. Oggi, l'uso di preparati di morfina orale o metadone costituisce la base della terapia analgesica palliativa in pazienti portatori di tumore e non solo. "Pressoché tutte le forme algiche che presentano i malati terminali possono essere adeguatamente alleviate mediante semplici, facili, sperimentati regimi terapeutici orali, che generalmente non causano effetti collaterali fastidiosi" (2).

Perché le nuove acquisizioni diventino patrimonio culturale comune di tutti i medici e gli oppioidi siano disponibili per tutti i soggetti che ne hanno bisogno occorrerà ancora del tempo, che andrà speso insegnando e pubblicizzando i protocolli terapeutici più appropriati, corredati da rigorose indicazioni cliniche e dettagliate modalità d'utilizzo.

Bibliografia

1. Billings JA. Recent advances: palliative care. *BMJ* 2000;**321**:555-8.
2. Abraham JL. Management of pain and spinal cord compression in patients with advanced cancer. *Ann Intern Med* 1999;**131**:37-46.

La nuova Commissione Unica del Farmaco

Con provvedimento del Ministero della Sanità è stata recentemente nominata la nuova Commissione Unica del Farmaco (CUF) in carica per il biennio 2001-2002.

È composta da 12 membri esperti, che possono essere rinnovati una sola volta per un secondo biennio: 5 di essi sono designati dal Ministro della Sanità e 7 dalla Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano. La CUF consta anche di due membri di diritto: uno è il Direttore della Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, l'altro è il Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità.

La CUF è presieduta dal Ministro della Sanità (o da un vicepresidente da lui designato).

Per il biennio 2001-2002, la CUF sarà così composta:

PRESIDENTE

Il Ministro della Sanità

COMPONENTI DI DIRITTO

Il Direttore della Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza

Il Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità o un Direttore di laboratorio da lui designato

ESPERTI NOMINATI DALLA CONFERENZA DEI PRESIDENTI DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME

Prof. Giorgio BERNARDI – Professore Ordinario di Clinica Neurologica dell'Università di Roma "Tor Vergata"

Prof. Francantonio BERTE' – Professore Ordinario di Farmacologia dell'Università di Pavia

Prof. Albano DEL FAVERO – Professore Ordinario di Medicina Interna e Scienze Oncologiche dell'Università degli Studi di Perugia

Prof. Filippo DRAGO – Professore Ordinario di Farmacologia dell'Università di Catania

Prof. Antonio FRANCAVILLA – Professore Ordinario di Malattie dell'apparato digerente dell'Università degli Studi di Bari

Prof.ssa Maria Immacolata LA ROTONDA – Professore Ordinario di Tecnologia, Socioeconomia e Legislazione Farmaceutiche dell'Università di Napoli "Federico II"

Dott. Alessandro ROSSELLI – Primario di Medicina Interna – Ospedale "S.M. Annunziata" dell'Azienda Sanitaria di Firenze

ESPERTI NOMINATI DAL MINISTRO DELLA SANITÀ

Prof. Pier Luigi CANONICO – Professore Ordinario di Farmacologia – Direttore Dipartimento DISCAFF, Università del Piemonte Orientale

Prof. Filippo DE BRAUD – Vicedirettore della Divisione di Oncologia Medica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano

Prof. Bruno MACCHIA – Professore Ordinario di Chimica Farmaceutica e Tossicologica presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Pisa

Dott. Gianni TOGNONI – Capo Dipartimento Cardiovascolare dell'Istituto Farmacologico "Mario Negri" di Milano

Dott. Massimo VALSECCHI – Responsabile del Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda Sanitaria Locale 20 di Verona

OSSERVATORI PERMANENTI

Prof. Nicola MONTANARO – Professore Ordinario di Farmacologia dell'Università degli Studi di Bologna

Prof. Paolo PREZIOSI – Professore Ordinario, Direttore Istituto di Farmacologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Prof. Luigi PAGLIARO – Professore Ordinario, Direttore Istituto Medicina Generale e Pneumologia dell'Università degli Studi di Palermo

SEGRETARIO

Le funzioni di Segretario sono svolte dal dott. Antonio PARISI coadiuvato dal dott. Giuseppe PLUTINO

Le nuove note 32 e 32 bis

Nella riunione della Commissione Unica del Farmaco del 6 giugno 2001 sono state riviste e aggiornate le note 32 e 32 bis; ne riportiamo i testi nella versione definitiva.

Nota 32

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

Interferone alfa-2a e alfa-2b ricombinanti:

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva e HbeAg-positiva, con ipertransaminasemia; epatite cronica B-Delta (monoterapia). In combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva; leucemia a cellule capellute; leucemia mieloide cronica; sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione; linfoma non-Hodgkin follicolare; melanoma maligno.

Interferone alfa-2a ricombinante:

- anche carcinoma renale avanzato; linfoma cutaneo a cellule T.

Interferone alfa-2b ricombinante:

- anche mieloma multiplo; tumore carcinoide.

Peg-Interferone alfa-2b:

- in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva.

Interferone n-1 linfoblastoide:

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva e HbeAg-positiva con ipertransaminasemia; epatite cronica C con ipertransaminasemia, in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina; epatite cronica B-Delta (monoterapia); leucemia mieloide cronica.

Interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario):

- solo in soggetti che abbiano presentato fenomeni di documentata intolleranza ad altri interferoni, limitatamente alle indicazioni: epatite cronica B e B-Delta; solo in soggetti che abbiano presentato fenomeni di documentata intolleranza ad altri interferoni, in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva; leucemia a cellule capellute; leucemia mieloide cronica, mieloma multiplo; linfoma non-Hodgkin, micosi fungoide, sarcoma di Kaposi cor-

relato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione; carcinoma renale, melanoma maligno.

Interferone alfacon-1:

- in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: nell'epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva.

Interferone beta:

- in pazienti già in trattamento per le indicazioni: epatite cronica B, C e D.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Registro USL è abolito.

Motivazioni e criteri applicativi

Oltre la metà dell'impiego di interferoni (IFN) è finalizzata al trattamento delle epatiti croniche virali. In queste indicazioni, l'uso degli IFN è probabilmente destinato a subire in tempi brevi alcune modifiche (sostituzione o combinazione con antivirali).

- Epatite cronica B

Nel 30-50% dei pazienti con epatite cronica B HbeAg-positiva il trattamento con IFN per 6 mesi determina una risposta terapeutica efficace (normalizzazione di ALT, negativizzazione di HbeAg e di HBV-DNA; successivamente si verifica in molti di essi la negativizzazione di HbsAg; la risposta virologica è in genere duratura, ed è seguita nel tempo da attenuazione, fino alla scomparsa dei reperti istologici di epatite cronica); più basse sono le percentuali di risposta nei bambini (1-3). Gli IFN non sono altrettanto efficaci nell'epatite cronica B con replicazione attiva da virus mutante, che ha perso la capacità di produrre HbeAg (HBV-DNA-positivi, ma HbeAg-negativi). Questi pazienti (che in Italia sono attualmente circa il 90% dei pazienti con epatite cronica B) hanno una risposta terapeutica agli IFN meno frequente di quelli HbeAg-positivi, richiedono dosaggi più elevati e pertanto spesso non tollerati e, soprattutto, tendono a riattivare la malattia dopo sospensione (3,4). L'uso dell'IFN non è indicato nei soggetti con transaminasi normali, che peraltro sono in larghissima maggioranza HBV-DNA-negativi.

- Epatite cronica B con sovrapposizione Delta (B/D)

IFN è scarsamente efficace, con risposta sostenuta in meno del 15% dei casi (3); sono richiesti dosaggi elevati (9 MU tre volte la settimana per un anno), spesso non tollerati o tollerati con grave abbassamento della qualità di vita.

- Epatite cronica C

E' questa l'epatite di gran lunga più frequente in Italia. Le percentuali di risposta agli IFN in corso di monoterapia (negativizzazione di HCV-RNA, normalizzazione di ALT) si aggirano attorno al 20-50%; tuttavia l'epatite si riattiva entro qualche mese dalla fine del trattamento in circa la metà dei *responders*; le percentuali di risposta sostenuta non superano il 15% (5).

Come per l'epatite B, la risposta sostenuta è seguita nel tempo da attenuazione o scomparsa dei reperti istologici di epatite (6,7). Percentuali più elevate di risposta terapeutica sostenuta sono state ottenute con la combinazione interferone-ribavirina. Risposta terapeutica sostenuta è stata ottenuta in circa il 30-45% dei pazienti, sia *naïf* (cioè mai trattati in precedenza con IFN in monoterapia) che *relapsers* (cioè con risposta a un precedente trattamento con IFN in monoterapia seguita da riattivazione); i pazienti che non hanno risposto all'IFN in monoterapia solitamente non rispondono neppure alla terapia di combinazione, che pertanto non è indicata in questi pazienti (8).

La combinazione interferone-ribavirina tuttavia associa gli eventi avversi dei due medicinali (per la ribavirina una costante, più o meno marcata, anemia), che non sono trascurabili; inoltre, la sua efficacia è stata valutata solo in sperimentazioni controllate e randomizzate che, in generale, per la selezione dei pazienti e l'attenzione con cui sono seguiti, tendono a dare valutazioni "ottimistiche" rispetto all'esperienza post-commercializzazione molto più larga. Sono questi i motivi che hanno indotto l'autorità sanitaria ad autorizzare l'impiego della terapia di combinazione interferone-ribavirina e la rimborsabilità anche della ribavirina in un regime che ne consenta una valutazione allargata [lo studio IMPROVE, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, (9)]. Non c'è indicazione all'uso di interferone, in monoterapia o in combinazione, nei pazienti con transaminasi normali.

Più recente è l'introduzione in terapia di preparazioni di interferone-peghilato, che consentono la permanenza in circolo di concentrazioni attive di interferone assai più prolungate rispetto all'interferone non peghilato. E' stato dimostrato che l'interferone peghilato (una somministrazione settimanale) consente di ottenere percentuali di risposta terapeutica sostenuta significativamente più elevate dell'interferone non peghilato (10-12); analogamente, la combinazione interferone-peghilato più ribavirina ottiene percentuali di risposta più elevate della combinazione interferone non peghilato più ribavirina (13, 14). Recentemente, la combinazione interferone alfa-2b peghilato più ribavirina è stata autorizzata all'impiego terapeutico nell'epatite C in sede comunitaria, sulla base di 5 sperimentazioni randomizzate (Deci-

sione Europea del 25 maggio 2000 - Decreto AIC/UAC n.134 del 24 febbraio 2001) Valgono per la combinazione interferone-peghilato più ribavirina le riserve sulla trasferibilità dei dati delle sperimentazioni alla pratica corrente sopra esposte a proposito della combinazione interferone più ribavirina, che inducono a introdurre anche la combinazione interferone-peghilato più ribavirina nello studio IMPROVE.

Gli studi clinici sull'interferone alfa naturale leucocitario n3 sono assai meno numerosi di quelli sugli altri interferoni alfa. Il suo profilo di sicurezza è pertanto il meno conosciuto.

Nell'epatite cronica C, è stata attribuita all'IFN alfa-n3, anche in dosi elevate, una minor incidenza di effetti indesiderati rispetto agli altri IFN. Questo vantaggio, segnalato in piccoli studi non controllati, non sembra confermato da un trial controllato e randomizzato di confronto fra dosi diverse di IFN alfa-n3 leucocitario, che riporta percentuali di sospensione per intolleranza, 5% con 5 MU e 21% con 10 MU tre volte la settimana (15), non inferiori a quelle registrate nei trial di altri interferoni (16). Si ricorda che non può essere considerata fenomeno di intolleranza la reazione febbrile simil-influenzale che segue la somministrazione delle prime dosi di interferone, la quale è facilmente dominata dal paracetamolo e non si ripete con il proseguimento del trattamento. Si segnala, infine, che l'interferone alfa naturale leucocitario n3 ha un costo più elevato degli altri interferoni, in assenza di chiare evidenze di un qualsiasi vantaggio terapeutico.

L'interferone alfacon-1 (*Consensus Interferon*) è un interferone sintetico, ricombinante, costruito con sequenze di aminoacidi della famiglia degli alfa interferoni. Ha un profilo di efficacia e di effetti avversi non differente da quello di altri interferoni, ben documentato da trial randomizzati (17).

Le sperimentazioni cliniche finora pubblicate non hanno fornito prove convincenti di efficacia dell'interferone beta nelle epatiti virali croniche. Sono in corso altre sperimentazioni con dosaggi e regimi diversi di somministrazione. Pertanto l'instaurazione ex-novo di un trattamento con interferone beta non può essere autorizzata. Si fa rilevare che le epatiti croniche virali non sono incluse fra le indicazioni dell'interferone beta nel *British National Formulary* del marzo 2001 né nell'*American Hospital Formulary Service* 2001.

Bibliografia

1. Lau DTY et al. Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
2. Niederau C et al. Long term follow up of HbeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
3. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:781-93.
4. Almasio P, Camma C, Giunta M, Craxi A. Hepatitis B: prognosis and treatment. In: McDonald JWD et al, Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology, eds. London: BMJ Books, 1999:305-19.
5. Cammà C et al. Chronic hepatitis C and interferon alpha: conventional and cumulative meta-analyses of randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:581-95.

6. Marcellin P et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV-RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alfa therapy. *Ann Intern Med* 1997;**127**:875-81.
7. Reichard O et al. Long-term follow up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999;**30**:783-7.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 26-28 February 1999. *J Hepatol* 1999;**30**:956-61.
9. Allegato al D.M. 19 novembre 1999 "Modalità di impiego di specialità a base di ribavirina". GU n.283 del 2 dicembre 1999.
10. Zeuzem S et al. Peg-interferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;**343**:1666-72.
11. Schafer DF, Sorrel MF. Conquering Hepatitis C, step by step. *N Engl J Med* 2000;**343**:1723-4.
12. Trepo C et al. Pegylated Interferon alfa 2b (Peg-Intron) monotherapy is superior to Interferon alfa 2b (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;**32**:29S.
13. Glue P et al. A dose ranging study of Pegylated Interferon alfa 2b and Ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;**32**:647-53.
14. Manns MP et al. Peg interferon alfa 2b plus ribavirin compared to interferon alfa 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: 24 week treatment analysis of a multicenter multinational phase III randomized controlled trial. *Hepatology* 2000;**32**:297A.
15. Simon MD et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-n3: a multicenter, randomized, open-label trial. *Hepatology* 1997;**25**:445-8.
16. Poynard T et al. Meta-analysis of interferon randomized trial in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;**24**:778-89.
17. Keeffe EB et al. Therapy of hepatitis C: Consensus interferon trial. *Hepatology* 1997;**26** (Suppl 1):S101-7.

Nota 32 bis

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- epatite cronica B, HBV-DNA-positiva ma HbeAg-negativa, con malattia evolutiva o scompensata, o con prospettiva di trapianto entro 6-12 mesi;
- epatite cronica B HBV-DNA-positiva e HbeAg-positiva con cirrosi scompensata con prospettiva di trapianto entro 6-12 mesi, o in forme gravi ed evolutive, per periodi di trattamento non superiori a 12-18 mesi;
- in soggetti sottoposti a trapianto di fegato per epatite cronica B, HBV-DNA positivi prima del trapianto, per il trattamento o la prevenzione della recidiva dell'epatite;
- per il trattamento e per la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali in portatori cronici di HbsAg, anche se prima della chemioterapia erano HBV-DNA negativi e con transaminasi normali.

Principio attivo: Lamivudina.

La prescrizione è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Motivazioni e criteri applicativi

A differenza degli interferoni la lamivudina è efficace sia nell'epatite B HbeAg-positiva che in quella HbeAg-negativa (1,2). Il suo effetto consiste nel reprimere la viremia e nel controllare ALT in circa il 40-60% dei casi. L'effetto è tuttavia transitorio: la viremia si riattiva, il livello delle ALT si eleva nuovamente nel 90% dei pazienti entro 6 mesi dopo la sospensione del trattamento (3).

Un problema non risolto riguarda la durata del trattamento. Infatti, il trattamento prolungato espone alla selezione di mutanti dell'HBV resistente al farmaco; la percentuale di pazienti in remissione raggiunge il massimo di oltre il 90% dopo un anno di trattamento, ma si riduce a circa il 50% attorno al secondo anno, talvolta con riesacerbazioni severe nonostante il mantenimento della terapia (4,5).

D'altra parte, la sospensione della terapia nei soggetti in remissione espone al rischio di riesacerbazioni, osservate nel 15-20% dei casi, in un terzo dei quali con epatite clinicamente grave (6). Queste osservazioni suggeriscono di limitare l'uso della lamivudina ai pazienti con forme gravi di epatite con o senza cirrosi o con cirrosi HBV-DNA-positiva in fase pre-trapianto.

La lamivudina ha infatti importanti indicazioni pre e post-trapianto. Usata prima del trapianto, il farmaco sopprime la replicazione virale e negativizza la viremia, riducendo la probabilità di recidiva post-trapianto (7); nel post-trapianto, ha un ruolo sia per la prevenzione che per il trattamento della recidiva (8).

Per la prevenzione, la lamivudina è stata usata con vantaggio sia da sola (9) che in combinazione con dosi ridotte di immunoglobuline anti-HBV (10).

In soggetti portatori cronici di HBsAg, anche HBV-DNA negativi e senza ipertransaminasemia, trattamenti chemioterapici antitumorali possono essere seguiti da riattivazioni della replicazione virale, con epatite acuta/subacuta assai grave, e una mortalità che in uno studio prospettivo era del 37% (11-14). In sperimentazioni non randomizzate la lamivudina si è rivelata efficace nel trattamento e nella prevenzione di tali riattivazioni (15-19); la gravità delle epatiti B post-chemioterapia, il profilo generale di attività della lamivudina e le pur limitate evidenze di efficacia per il trattamento e la prevenzione delle riesacerbazioni post-chemioterapia dell'infezione cronica da virus B inducono ad autorizzare il suo impiego in tale contesto.

In uno studio preliminare la lamivudina si è rivelata del tutto inefficace nell'epatite cronica delta (20).

Bibliografia

1. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;**31**:781-93.
2. Tassopoulos NC et al. Efficacy of lamivudine in patients with HbeAg-negative/HBVDNA positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;**29**:889-96.
3. Almasio P, Camma M, Craxi A. Hepatitis B: prognosis and treatment. In: McDonald JWD et al, eds. Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology. London: BMJ Books, 1999:305-19.
4. Liaw YF et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during Lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;**30**:567-72.

5. Hadziyannis SJ et al. Efficacy of long-term Lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;**32**:847-51.
6. Honkoop P et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;**32**:635-9.
7. Grellier L et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;**348**:1212-5.
8. Perrillo R et al. Multicenter study of Lamivudine therapy for hepatitis B after transplantation. *Hepatology* 1999;**29**:1581-6.
9. Mutimer DJ et al. Lamivudine without HBIG for prevention of graft infection by hepatitis B; long term follow up. *Hepatology* 1999;**30**:301.
10. Angus PW et al. Combination low dose Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) and Lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplant hepatitis B. *Hepatology* 1999;**30**:301.
11. Lok ASF et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. *Gastroenterology* 1991;**100**:182-8.
12. Lau JYN et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of cytotoxic of chemotherapy in lymphoma patients. *QJ Med* 1989;**73**:911-7.
13. Yoshida M et al. Reactivation of precore mutant hepatitis B virus leading to fulminant hepatic failure following cytotoxic treatment. *Dig Dis Sci* 1992;**37**:1253-9.
14. Markovic S et al. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study of 305 patients. *Hepato-gastroenterology* 1999;**46**: 2925-30.
15. Ahmed A et al. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterology* 1999;**94**:249-51.
16. Yeo W et al. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol* 1999;**59**:263-9.
17. Silvestri F et al. Lamivudine allows completion of chemotherapy in lymphoma patients with hepatitis B reactivation. *Br J Haematology* 2000;**108**:394-6.
18. Al-Taie OH et al. Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using Lamivudine: case report and revision of the literature. *Ann Haematol* 1999;**78**:247-9.
19. Lim LL et al. Prophylactic Lamivudine prevents hepatitis B reactivation and mortality in patients receiving immunosuppression and chemotherapy. *Hepatology* 2000; **32**:1183 A.
20. Lau DTY et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;**30**:546-9.

Studio Osservazionale ANTARES

Trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide con farmaci "biologici" anti-TNF α

Premessa

L'artrite reumatoide (AR) è una poliartropatia infiammatoria cronica caratterizzata da dolore, impotenza funzionale e distruzione delle strutture articolari.

Studi anglosassoni indicano che a 10 anni dalla diagnosi ben il 44% dei pazienti risulta inabile al lavoro e dopo 20 anni di malattia circa il 25% dei casi è stato sottoposto ad almeno un intervento chirurgico di artroprotesi (1). Inoltre i pazienti con AR hanno una mortalità significativamente più elevata di quella attesa nella popolazione generale (2,3). In Italia si stima che la prevalenza dell'AR sia lo 0,5% (circa 300.000 malati). Il 22% è costretto ad abbandonare ogni tipo di lavoro ed il 10% necessita di assistenza continuata.

Tra i farmaci in grado di controllare la malattia, i cosiddetti DMARDs (*disease modifying anti-rheumatic drugs*), quelli più in uso e maggiormente efficaci sono gli antimalarici di sintesi come l'idrossiclorochina, il metotrexato, la sulfasalazina, i sali d'oro iniettabili, la ciclosporina e, commercializzata in questi ultimi tempi, la leflunomide; vengono usati singolarmente, in associazione tra loro o con i corticosteroidi. Una rilevante quota di pazienti è, tuttavia, di fatto refrattaria o solo parzialmente responsiva alla terapia, mentre altri pazienti non risultano trattabili a causa di intolleranze farmacologiche. In base ai dati disponibili si stima che in Italia i casi con AR refrattaria siano circa 7.000; per

quanto riguarda l'artrite reumatoide giovanile poliarticolare, si stima che i casi siano 400-500.

Le recenti acquisizioni sul processo reumatoide nelle sue diverse componenti di flogosi, proliferazione sinoviale e distruzione articolare hanno permesso di mettere a punto farmaci, ottenuti mediante biotecnologie, selettivamente mirati ai meccanismi patogenetici della malattia. Molti farmaci biologici potenzialmente attivi nell'AR sono attualmente in fase di studio. Tra questi, gli agenti in grado di bloccare il TNF α (etanercept e infliximab) sono quelli maggiormente sperimentati e gli unici ad essere attualmente autorizzati all'uso clinico in Europa e negli USA.

Il trattamento anti-TNF α si è dimostrato efficace in studi controllati a breve termine (1 anno) sia in monoterapia (etanercept) che in terapia di combinazione con metotrexato (etanercept e infliximab). L'efficacia di questi trattamenti risulta spesso superiore a quella dei trattamenti convenzionali, ma non tale da giustificare per ora l'impiego alternativo in pazienti non precedentemente trattati (4-6). Appare invece di grande rilevanza clinica l'efficacia dimostrata dai farmaci anti-TNF α nei pazienti con malattia in fase persistentemente attiva nonostante un adeguato trattamento con metotrexato (7-10).

Per quanto riguarda la tossicità, il maggior problema si riferisce alla comparsa di infezioni, talora gravi e fatali. Sono stati anche descritti alcuni casi di riattivazione della

tubercolosi. Questi effetti indesiderati possono essere in parte legati ai trattamenti concomitanti e a fattori di rischio del paziente come, ad esempio, diabete scompensato, ulcere cutanee croniche, artriti settiche misconosciute.

In considerazione delle conoscenze ancora parziali sugli effetti terapeutici e tossici si è ritenuto opportuno provvedere ad una raccolta di dati clinici omogenei e rigorosi con l'obiettivo principale di valutare l'impiego di questi farmaci sulla popolazione ("outcome post-trial") in termini di efficacia e tollerabilità.

Monitoraggio del trattamento con agenti anti-TNF α

Il trattamento con agenti anti-TNF α deve essere iniziato e seguito da un medico specialista che abbia esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide o dell'artrite reumatoide giovanile poliarticolare ed è chiaro che tale trattamento non può prescindere da una struttura accreditata ospedaliera o universitaria con specifica competenza specialistica.

Il protocollo dello studio ANTARES prevede che le Regioni e le Province Autonome individuino, secondo i criteri definiti dal protocollo stesso, i centri specialistici idonei alla diagnosi e al trattamento dell'AR. Per tutti i pazienti trattati verranno compilate schede di monitoraggio che permetteranno di seguire l'evoluzione della malattia e di rilevare eventuali eventi avversi. Tutti i pazienti ammessi al trattamento verranno seguiti per un periodo di 12 mesi.

Benché si tratti di prestazioni terapeutiche da effettuarsi in ambito specialistico su pazienti selezionati, il ruolo del Medico di Medicina Generale e del Pediatra di libera scelta resta fondamentale per un'adeguata assistenza dei pazienti con AR. Nel caso specifico, i punti maggiormente qualificanti sono l'informazione del paziente, per evitare false aspettative e richieste di trattamento non motivate, e l'identificazione di eventuali pazienti refrattari alla

terapia di combinazione comprendente metotrexato e passibili di trattamento con anti-TNF α .

Il protocollo e gli allegati sono in pubblicazione sulla GU n. 127 del 4 giugno 2001 e possono essere scaricati anche dal sito internet del Ministero della Sanità (www.sanita.it/farmaci/notizie/notizie.asp) e dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (www.sanita.it/osmed/pubblicazioni.asp). Sono stati attivati, inoltre, siti specifici della Società italiana di Reumatologia (www.reumatologia.it) e del Gruppo di studio di Reumatologia della Società Italiana di Pediatria (www.medit.it/printo/antares), che saranno strutturati con aree informative per gli utenti e aree riservate ai centri con accesso attraverso *user ID* e *password*.

Bibliografia

1. Wolfe F et al. The long term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1072-82.
2. Wolfe F et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:481-9.
3. Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of RA. *Drugs* 1995;**50**(Suppl 1):1-74.
4. Bathon JM et al. A comparison of Etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1586-93.
5. Giannini EH et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1202-9.
6. Lovell DJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;**342**:763-9.
7. Maini et al. Infliximab (chimeric anti-TNF monoclonal antibody) versus placebo in RA patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;**354**:1932-9.
8. Weinblatt ME et al. A trial of etanercept, a recombinant TNF receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;**340**:252-9.
9. Moreland LW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;**130**:478-86.
10. Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;**343**:1594-602.

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	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	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.

2. La farmacologia degli antidepressivi

2.1. Uso razionale degli antidepressivi nell'episodio depressivo maggiore e nella distimia (disturbi unipolari)

Diverse modalità terapeutiche si sono rivelate utili ed efficaci nel trattamento della depressione maggiore e della distimia (1,2):

1. psicoterapia (forme lievi-moderate);
2. farmacoterapia (forme lievi-moderate-gravi);
3. terapia elettroconvulsivante (forme gravi: psicosi, rischio elevato di suicidio, necessità di risposta rapida).

L'unica opzione largamente disponibile per la maggior parte dei medici, specialisti e non, è rappresentata dai farmaci antidepressivi, che costituiscono pertanto la modalità terapeutica più diffusa.

Esistono dati sufficienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di numerosi antidepressivi nel trattamento acuto e di mantenimento (6-8 mesi) dell'episodio depressivo maggiore e nella distimia, non in comorbidità con altri disturbi fisici o mentali, nell'adulto e nell'anziano (1,2). Le informazioni a disposizione nel bambino e nell'adolescente sono ancora insufficienti, come pure quelle relative ai trattamenti profilattici delle ricorrenze a lungo termine, alla cura delle forme di depressione subsindromica, resistente ai trattamenti o in comorbidità con altre patologie somatiche o psichiatriche.

Le principali categorie di farmaci antidepressivi sono riportate in Tabella 1.

Una meta-analisi condotta nel 1999 su 315 studi clinici controllati, selezionati da 1.277 voci bibliografiche, della durata di almeno sei settimane ha valutato l'efficacia e la tollerabilità dei composti antidepressivi nel trattamento della depressione e della distimia (1,3,4). In 150 prove cliniche su oltre 16.000 pazienti, sono stati effettuati 154 confronti fra triciclici ed antidepressivi di nuova generazione; 50 di questi studi hanno confrontato gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) con i triciclici, mentre 14 hanno confrontato 2 SSRI. Le conclusioni generali, derivate da questa meta-analisi, possono essere così sintetizzate:

- Gli antidepressivi testati (Tabella 1), in generale, sono risultati maggiormente efficaci rispetto al placebo.
- Non sono emerse differenze significative di efficacia tra varie classi di antidepressivi e, all'interno della stessa classe, tra i vari composti.
- Gli antidepressivi di nuova generazione (in particolare gli SSRI) sono generalmente meglio tollerati e più sicuri rispetto ai triciclici.
- La risposta al trattamento farmacologico con antidepressivi può evidenziarsi fino a sei settimane dopo l'inizio della terapia. Un farmaco che non abbia mostrato effetti significativi dopo questo periodo deve essere sostituito.

Tabella 1. Classi di antidepressivi valutati nella meta-analisi di cui alla voce bibliografica (1)

	Dosaggio iniziale (mg/die)	Dosaggio usuale (mg/die)
<i>Antidepressivi triciclici</i>		
Amitriptilina	25-50	100-300
Clomipramina	25	100-250
Doxepina	25-50	100-300
Imipramina	25-50	100-300
Trimipramina	25-50	100-300
Desimipramina	25-50	100-300
Nortriptilina	25	50-200
Amoxapina	50	100-225
<i>SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors)</i>		
Citalopram	20	20-60
Fluoxetina	20	20-60
Fluvoxamina	50	50-300
Paroxetina	20	20-60
Sertralina	50	50-200
<i>SNRI (Selective and Noradrenaline Re-uptake Inhibitors)</i>		
Venlafaxina	37,5	75-225
<i>Modulatori serotonina</i>		
Nefazodone	50	150-300
Trazodone	50	75-300
<i>NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants)</i>		
Mirtazapina	15	15-45
<i>IMAO (Inibitori delle Monoamino-Ossidasi)</i>		
Fenelzina	15	15-90
Tranilcipromina	10	30-60
<i>RIMA (Reversible Inhibitors of Monoamino-oxidase A)</i>		
Moclobemide	150	300-600
<i>NARI (Noradrenaline Re-uptake Inhibitors)</i>		
Reboxetina	2	2-8

- La terapia di mantenimento con triciclici o SSRI riduce il rischio di ricadute.
- Il trattamento farmacologico deve essere continuato per almeno sei mesi dopo la remissione, a dosaggi uguali a quelli usati nella fase di acuzie clinica.

2.2. Antidepressivi triciclici (TCA)

I farmaci a struttura chimica eterociclica (triciclici e tetraciclici) hanno dimostrato un'efficacia clinica superiore al placebo nel 75% degli studi: il 50-75% dei pazienti con depressione maggiore trattati con questi composti rispondono alla terapia, rispetto al 25-33% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo (5-7). Risultati analoghi (risposta nel 59% dei casi trattati con tri-

ciclici, 37% con placebo) sono stati ottenuti negli studi controllati sulla distimia (4).

Non sono emerse differenze significative nell'efficacia fra i singoli farmaci o fra differenti sottoclassi di composti eterociclici.

Secondo alcuni studi, i triciclici avrebbero un'efficacia superiore e maggiore di quella degli SSRI nelle forme gravi o con sintomi melanconici di depressione maggiore (8). Questa osservazione non è però confermata in modo univoco dalle altre ricerche (9).

Gli antidepressivi triciclici, nonostante possiedano un'utilità clinica indiscutibile nella cura della depressione maggiore e della distimia, sono gravati da numerosi effetti collaterali importanti, che in diversi casi possono controindicare l'impiego, obbligare alla sospensione della loro somministrazione o compromettere in modo significativo l'a-

desione del paziente alla terapia, sia nelle fasi iniziali del trattamento che a medio termine. Gli effetti che si osservano con maggiore frequenza sono di tipo anticolinergico, come secchezza della bocca, stitichezza, disturbi dell'accomodazione, minzione difficoltosa, disturbi cognitivi che, nei soggetti anziani, possono arrivare sino all'induzione di franchi stati confusionali (10). Altri effetti collaterali importanti riguardano l'apparato cardiovascolare, con tachicardia, ipotensione ortostatica con rischio di cadute, specialmente nei soggetti anziani, rallentamento della conduzione intracardiaca e aumento del periodo di ripolarizzazione con rischio di bradiaritmie o difetti della conduzione nei pazienti predisposti (11); il sistema nervoso, con tremore, sedazione ed abbassamento della soglia epilettogena e con rischio di crisi convulsive ad alte dosi nei soggetti predisposti (12). Altri effetti collaterali frequenti che possono spingere il paziente ad interrompere la terapia, specialmente a medio termine, riguardano l'iperfagia con aumento di peso e l'induzione di disfunzioni sessuali. Le casistiche sull'intossicazione da antidepressivi indicano che, nei casi con TCA, si rende necessaria con frequenza significativamente maggiore il ricorso al ricovero ospedaliero e alle manovre di terapia intensiva (come l'intubazione orotracheale), rispetto ai casi con SSRI (10).

Le amine secondarie (desimipramina e nortriptilina) sono, in generale, meglio tollerate e presentano effetti anticolinergici minori. Sono pertanto da preferire nei pazienti a rischio (anziani, cardiopatici, ecc.) (13).

2.3. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Un vasto insieme di evidenze (circa 50 studi controllati) ha documentato l'efficacia degli SSRI nel trattamento della depressione maggiore rispetto al placebo, con percentuali analoghe ai triciclici (3,4). Il 52% dei pazienti con depressione maggiore che hanno ricevuto SSRI rispondono al trattamento, rispetto al 32% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Gli studi controllati disponibili hanno fornito indicazioni positive sull'efficacia di fluoxetina e sertralina nel trattamento della distimia. I risultati sono simili a quelli ottenuti nella depressione maggiore: si osserva una risposta nel 59% dei casi trattati con questi composti, rispetto al 37% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo (4). Sono invece ancora insufficienti i dati sull'efficacia degli altri SSRI.

Nella maggior parte degli studi, non sono state dimostrate differenze significative fra questi composti e le altre classi di antidepressivi (in particolare i triciclici) e fra i singoli SSRI. In molti studi di confronto con i triciclici, tuttavia, questi ultimi sono stati sottodosati.

Da alcune osservazioni effettuate risulta che gli antidepressivi SSRI sono più efficaci dei triciclici nei casi di depressione atipica (con reattività dell'umore, ipersensibilità ai rifiuti e alle critiche, e sintomi vegetativi inversi: ipersonnia, iperfagia) (14).

Alcuni studi non adeguatamente controllati sembrano indicare che gli SSRI possono rivelarsi utili in casi di depressione resistente alla terapia con triciclici (15). Esistono, tuttavia, alcune indicazioni secondo le quali i triciclici sono di maggiore efficacia nelle forme depressive gravi con caratteristiche melanconiche (8).

Gli SSRI presentano con frequenza significativa, nelle fasi iniziali del trattamento, alcuni effetti collaterali, come nausea, cefalea, diarrea, ansia/irrequietezza e insonnia (16). Questi effetti sono, in genere, dipendenti dalla dose, e tendono a scomparire dopo i primi giorni o settimane di trattamento (16). Gli effetti collaterali a medio e lungo termine sono stati meno studiati: i dati sull'incidenza a lungo termine, sull'induzione di iperfagia ed aumento ponderale non sono univoci. L'incremento dell'appetito e del peso durante il trattamento con SSRI è rilevato da alcuni studi (17), altre ricerche invece lo escludono (18).

Le disfunzioni sessuali sono segnalate come molto comuni nel trattamento a lungo termine, in particolare eiaculazione ritardata nell'uomo ed anorgasmia nella donna (più rari sembrano la riduzione del desiderio ed i disturbi dell'erezione). Questi fenomeni, tuttavia, non sono ben documentati e sono stati esplorati, raramente in modo sistematico, in un numero limitato di studi (11%). Quindi, trarre conclusioni definitive od operare un confronto esaustivo con altre classi di farmaci non è, ad oggi, possibile (4). Alcuni studi clinici segnalano una frequenza significativamente maggiore di questi effetti indesiderati con paroxetina rispetto a fluoxetina, fluvoxamina e sertralina, mentre altre ricerche non rilevano differenze significative tra i vari composti (19). Gli studi disponibili di confronto fra SSRI e TCA riguardano esclusivamente la clomipramina (tra i triciclici quello che presenta la maggiore incidenza di disturbi della sfera sessuale) ed indicano un'incidenza significativamente maggiore nella terapia con quest'ultimo composto rispetto a sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, e analoga fra clomipramina, citalopram e paroxetina (19).

È comunque possibile concludere che, dal punto di vista della tossicità e degli effetti indesiderati, gli SSRI sono meglio tollerati dei triciclici (numero significativamente inferiore di *drop-out*), sono meno tossici e presentano una letalità virtualmente inesistente nelle overdose (4,20,21).

In sintesi, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina presentano un'efficacia paragonabile a quella degli antidepressivi triciclici, sebbene la frequenza e la gravità degli effetti collaterali siano significativamente inferiori, sia per quanto riguarda le possibili controindicazioni che la migliore tollerabilità, soprattutto a breve termine. L'impiego degli SSRI può quindi migliorare significativamente la disponibilità e la corretta adesione del paziente al trattamento farmacologico.

2.4. Inibitori delle Monoamino-Ossidasi (IMAO)

Gli IMAO impiegati nel trattamento della depressione comprendono agenti che bloccano in modo irreversibile il funzionamento dell'enzima (tranilcipromina, fenelzina, isocarbossazide – gli ultimi due non in commercio in Italia) e composti che inducono un'inibizione reversibile (RIMA) (moclobemide). In diversi studi controllati, gli IMAO si sono rivelati uno strumento terapeutico efficace per la cura della depressione maggiore, con un'efficacia paragonabile a quella degli antidepressivi triciclici. Vari studi riportano che questi farmaci possono essere particolarmente efficaci nei casi di depressione atipica (22) e possono, inoltre, rivelarsi efficaci in alcuni casi di mancata risposta agli altri tipi di antidepressivi (23).

Gli IMAO, in particolare i composti con azione irreversibile, sono gravati da diversi effetti collaterali di entità rilevante. L'effetto più importante riguarda il rischio di crisi ipertensive - durante la terapia con inibitori irreversibili se il paziente assume cibi contenenti tiramina o composti simpaticomimetici - accompagnate da cefalea, nausea, palpitazioni, sudorazione, rigidità nucale, e nei casi più gravi stato confusionale, ictus o morte (24). Un altro effetto collaterale acuto di grave entità, che si può manifestare con gli IMAO, è la sindrome serotoninergica, accompagnata da dolore addominale, diarrea, vasodilatazione cutanea, sudorazione, ipertermia, tremore, sedazione, mioclonie, e nei casi più gravi rhabdomiolisi o shock (25). La sindrome serotoninergica, in genere, si manifesta in caso di assunzione contemporanea di IMAO ed altri farmaci ad azione serotoninergica, come gli SSRI e la venlafaxina, anche se in rari casi è stata osservata durante la monoterapia con uno di questi farmaci. Altri effetti collaterali che si osservano frequentemente con gli IMAO sono ipotensione ortostatica, edemi periferici, cefalea, mioclonie, neuropatie periferiche, aumento di peso e disfunzioni sessuali (26).

2.5. Altri antidepressivi

Il trazodone agisce modulando il sistema della serotonina. La sua efficacia rispetto al placebo è documentata dalla maggioranza degli studi (27). Le indicazioni sul confronto con altri tipi di antidepressivi sono invece non univoche: alcuni studi riportano un'efficacia paragonabile a quella dei triciclici, mentre altre ricerche indicano un effetto terapeutico inferiore a quello degli altri antidepressivi, in particolare nelle forme gravi o con rallentamento psicomotorio importante (28). Gli effetti collaterali principali del trazodone sono sedazione, ipotensione ortostatica, disfunzioni sessuali e, raramente, priapismo (29).

La mirtazapina modula i sistemi della noradrenalina e della serotonina (NaSSA). L'efficacia di questo composto è documentata rispetto al placebo e appare paragonabile a quella dei triciclici e degli SSRI (30,31). Gli effetti collaterali osservati più frequentemente includono sedazione, secchezza della bocca, aumento di peso, ipercolesterolemia (32).

La venlafaxina agisce inibendo la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (a dosaggi elevati anche quella della dopamina) (SNRI). La sua efficacia è attestata rispetto al placebo e risulta paragonabile a quella dei triciclici e degli SSRI (33). Lo spettro degli effetti collaterali più frequenti durante terapia con venlafaxina sono simili a quello degli SSRI: nausea, irrequietezza, insonnia, disfunzioni sessuali. Specialmente ad alti dosaggi, possono comparire anche ipertensione e cefalea (34).

La reboxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina (NARI). Vari studi controllati indicano un'efficacia della reboxetina superiore al placebo e simile ai triciclici e agli SSRI (35). Gli effetti collaterali segnalati con maggiore frequenza sono secchezza della bocca, stitichezza, insonnia, sudorazione, minzione difficoltosa, tachicardia, vertigini, disfunzioni sessuali (36).

2.6. Durata del trattamento farmacologico

Per quanto concerne i limiti temporali del trattamento con farmaci antidepressivi, gli studi controllati hanno fornito risultati analoghi per le varie classi di composti. La risposta al trattamento può evidenziarsi fino a sei settimane dopo l'inizio di una terapia a dosi adeguate; un farmaco antidepressivo che non abbia mostrato effetti significativi dopo questo periodo di tempo dovrebbe essere sostituito (2,4).

Il 35% dei pazienti che sospendono il trattamento farmacologico nei primi sei mesi dopo la remissione va incontro alla ricaduta della depressione maggiore, mentre quest'evento avviene nel 10% dei soggetti che continuano la terapia; il rischio è massimo se la sospensione avviene nei primi quattro mesi dalla remissione.

Fra le varie classi di antidepressivi, gli studi effettuati hanno documentato la capacità dei triciclici e degli SSRI di ridurre il rischio di ricaduta, se il trattamento è continuato nei primi sei mesi dalla remissione (il dosaggio della terapia di mantenimento impiegato in queste ricerche è stato uguale o superiore a quello utilizzato nella fase di acuzie clinica) (4,6). Non sono state riscontrate differenze significative fra i vari farmaci della stessa classe sulla capacità di prevenire la ricaduta della depressione maggiore, mentre sono insufficienti i dati sulla possibile efficacia di un trattamento di durata maggiore o a dosaggi inferiori, così come le informazioni sul confronto fra differenti tipi di antidepressivi.

Il consumo nazionale a carico del SSN dei farmaci antidepressivi nel 2000

Nel 2000 la spesa lorda a carico del SSN per farmaci antidepressivi (esclusi i medicinali acquistati privatamente dai cittadini) è stata di oltre 340 miliardi di lire, per tre quarti attribuibile a soli cinque principi attivi. La paroxetina risulta il farmaco più prescritto dell'intera categoria considerata, seguita da citalopram e sertralina.

Gli antidepressivi di ultima generazione e in particolare gli inibitori selettivi della ricaptazione della seroto-

nina, dal momento della loro ammissione alla rimborsabilità (aprile 1999), seppur con la nota CUF n. 80, hanno fatto registrare un costante *trend* in aumento delle prescrizioni. Complessivamente i farmaci che nel corso del 2000 erano sottoposti alla nota CUF n. 80, la quale nella recente revisione delle note è stata abolita, hanno determinato il 79% e il 68% rispettivamente della spesa e del numero di DDD a carico del SSN per antidepressivi.

Principi attivi	Spesa lorda SSN		DDD/1.000 ab die	
	Spesa totale	Incidenza %	N. assoluto	Incidenza %
PAROXETINA*	99.591.500.000	29,2	2,10	26,03
CITALOPRAM*	53.681.040.000	15,8	1,16	14,41
SERTRALINA*	42.338.920.000	12,4	0,75	9,27
FLUOXETINA*	34.824.480.000	10,2	0,78	9,68
VENLAFAXINA*	25.560.040.000	7,5	0,40	4,95
TRAZODONE	15.293.090.000	4,5	0,34	4,24
REBOXETINA	15.122.530.000	4,4	0,33	4,08
FLUVOXAMINA*	13.349.790.000	3,9	0,30	3,69
CLOMIPRAMINA	13.127.050.000	3,9	0,63	7,81
MIRTAZAPINA	9.392.823.000	2,8	0,16	1,93
MIANSERINA	8.612.994.000	2,5	0,30	3,73
AMITRIPTILINA	5.714.498.000	1,7	0,57	7,01
TRIMIPRAMINA	1.574.036.000	0,5	0,06	0,70
IMIPRAMINA	1.019.356.000	0,3	0,09	1,14
NORTRIPTILINA	1.010.943.000	0,3	0,08	1,02
DESIPRAMINA	290.531.600	0,1	0,02	0,23
VILOSSAZINA	111.556.000	0,03	0,01	0,08
Totale	340.615.177.600	100	8,08	100

* Farmaci sottoposti a nota 80 fino a febbraio 2001.

Fonte: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali.

Bibliografia

- Agency for Healthcare Policy Research: Evidence Report on Treatment of Depression-New Pharmacotherapies. San Antonio Evidence-Based Practice Center. Washington, DC, AH-CPR, Evidence-Based Practice Centers, 1999. <http://www.ahcpr.gov>
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000;**157**(Suppl 4):S1-45.
- Snow V et al. Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. *Ann Intern Med* 2000;**132**:738-42.
- Williams JW et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;**132**:743-56.
- Brotman AW et al. Pharmacologic treatment of acute depressive subtypes. In: Meltzer HY, eds. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven press, 1987:1031-40.
- Depression Guideline Panel: clinical practice guideline number 5: depression in primary care, treatment of major depression; HHS publication 93-0551. Rockville, Md, Agency for Health Care Research and Policy, 1993. <http://www.ahcpr.gov>
- Potter WZ, Manji HK, Rudorfer MV. Tricyclics and tetracyclics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB 2nd eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1998:199-218.
- Perry PJ. Pharmacotherapy of major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 1996;**39**:1-6.
- Paykel ES. Treatment of depression: the relevance of research for clinical practice. *Br J Psychiatry* 1989;**155**:754-63.
- Preskorn S, Irwin H. Toxicity of tricyclic antidepressants: kinetics, mechanism, intervention: a review. *J Clin Psychiatry* 1982;**43**:151-6.
- Veith RC et al. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. *N Engl J Med* 1982;**306**:954-9.

12. Preskorn S, Jerkovich GS. Central Nervous System toxicity of tricyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 1990;**10**:88-95.
13. Roose SP et al. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987;**44**:273-5.
14. Pande AC et al. Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression. *Biol Psychiatry* 1996;**40**:1017-20.
15. Delgado PL et al. Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 1988;**15**:55-60.
16. Frazer A. Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997;**58**:9-35.
17. Bouwer CD, Harvey BH. Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;**11**:273-8.
18. Michelson D et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999;**156**:1170-6.
19. Rosen RC et al. Effects of SSRI on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999;**19**:67-85.
20. Kapur S et al. Antidepressant medications and the relative risk of suicide attempts and suicide. *JAMA* 1992;**268**:3441-4.
21. Henry JA et al. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995;**310**:221-4.
22. Quitkin FM et al. Response to phenelzine and imipramine in placebo non-responders with atypical depression: a new application of the crossover design. *Arch Gen Psychiatry* 1991;**48**:319-23.
23. Thase ME et al. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: a double-blind cross-over study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992;**149**:195-8.
24. Gardner DM et al. The making of a use friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry* 1996;**57**:99-104.
25. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;**148**:705-13.
26. Rabkin J et al. Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors, part I: a comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 1984;**4**:270-8.
27. Schatzberg AF. Trazodone: a 5-year review of antidepressant efficacy. *Psychopathology* 1987;**20**:48-56.
28. Klein HE, Muller N. Trazodone in endogenous depressed patients: a negative report and a critical evaluation of the pertaining literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;**9**:173-86.
29. Thompson JW et al. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990;**51**:430-3.
30. Kasper S. Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;**10**:25-35.
31. Holm KJ et al. A review of its use in major depression. *CNS Drugs* 1999;**57**:607-31.
32. Davis R, Wild MI. Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. *CNS Drugs* 1996;**5**:389-402.
33. Claghorn JL, Lesem MD. A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1995;**34**:165-71.
34. Schweizer E et al. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994;**55**:104-8.
35. Montgomery SA. Reboxetine: additional benefits to depressed patients. *J Psychopharmacol* 1997;**11**(Suppl 4):S9-15.
36. Mucci M. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 1997;**11**(Suppl 4):S33-7.

NEWS

Cautela nell'utilizzo di irinotecan, fluorouracile e folinati nel cancro coloretale

Daniel J Sargent et al. Recommendation for Caution with Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Colorectal Cancer. N Engl J Med 2001; <http://content.nejm.org/>

In una recente lettera apparsa sul sito internet del NEJM e in corso di pubblicazione sul numero del 5 luglio, gli autori segnalano una inaspettata incidenza di morti associata all'utilizzo di irinotecan, fluorouracile e folinati nel trattamento del cancro coloretale in due diversi studi collaborativi sponsorizzati dal *National Cancer Institute*: lo studio N9741 e C89803 entrambi condotti negli Stati Uniti e Canada. Il primo studio è stato condotto sul cancro metastatico del colon confrontando le associazioni di (a) irinotecan, fluorouracile e folinati; (b) oxaliplatino, fluorouracile e folinati; (c) oxaliplatino e irinotecan. Il secondo studio reclutava pazienti con cancro del colon resecato allo stadio III confrontando fluorouracile e folinati vs irinotecan, fluorouracile e folinati.

Una analisi dei dati di entrambi gli studi ha rivelato uno sbilanciamento nel numero delle morti avvenute nei 60 giorni successivi all'inizio del trattamento. Nello studio con pazienti con malattia allo stadio avanzato (N9741), 12 dei 14 casi di morte nel gruppo assegnato a ricevere irinotecan, fluorouracile e folinati avevano diverse caratteristiche in comune: disidratazione (come conseguenza di diarrea, nausea e vomito), neutropenia e sepsi (da sola o associata a shock) che hanno portato alla morte. Tredici dei quattordici casi di morte sono avvenute durante le prime 6 settimane di ciclo di chemioterapia o immediatamente dopo. Nello studio di terapia adiuvante l'intervento chirurgico (C89803), le cause riportate per le 14 morti nel gruppo assegnato a ricevere irinotecan, fluorouracile e folinati includevano embolia polmonare (3 pazienti), sepsi (3), polmonite da aspirazione (3), infarto del miocardio (1), disidratazione e neutropenia (1), evento cerebrovascolare (1), ischemia dell'intestino, infarto o entrambi (1) e sconosciute (1).

Sulla base di questi dati, i comitati indipendenti per il monitoraggio della sicurezza del *North Central Cancer Treatment Group* e *Cancer and Leukemia Group B*, hanno raccomandato la sospensione del reclutamento dei pazienti negli studi N9741 e C89803. In entrambi gli studi, modificazioni di dosaggi sono stati fatti nel tentativo di diminuire gli effetti tossici di questo schema di terapia. Sarebbe opportuno un attento monitoraggio di tutti i pazienti che stanno ricevendo l'associazione di irinotecan, fluorouracile e folinati perché non sono stati ancora identificati specifici fattori clinici capaci di aumentare il rischio di reazioni avverse.

Sono tutti uguali i farmaci ipolipemizzanti?

La nuova nota 13 ammette la rimborsabilità di tutti i farmaci ipolipemizzanti, ma il commento evidenzia i diversi risultati ottenuti con alcuni principi attivi in ricerche di lunga durata. Ciò significa che per la prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti i medici non hanno più limitazioni di tipo regolatorio-amministrativo, ma possono scegliere il principio attivo in base alle più aggiornate conoscenze scientifiche disponibili. Come ottenere tutte le informazioni necessarie per scegliere la terapia più appropriata? I medici ricevono usualmente spiegazioni frammentarie, perché fornite dalle stesse industrie che commercializzano i prodotti e, dovendo scegliere tra principi attivi con analogo effetto su parametri ematochimici o appartenenti alla stessa classe terapeutica, hanno spesso difficoltà a trovare i dati necessari per una valutazione personale e documentata. Infatti è impensabile che un medico abbia il tempo di leggere criticamente tutta la letteratura disponibile su un determinato argomento.

Il *BIF* in questo articolo intende mettere a confronto le prove di efficacia ottenute dalle più importanti ricerche scientifiche per i fibrati e le statine, affinché i medici possano disporre di dati che consentano di prescrivere il trattamento ipolipemizzante scientificamente più appropriato.

Lo scenario

Le frazioni lipidiche vengono ridotte dalle seguenti classi di farmaci: le resine a scambio ionico (colestiramina e colestipolo), i fibrati (bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato) e le statine (atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina). Prima di prescrivere un farmaco ipolipemizzante, il medico deve aver ben presente quattro questioni concatenate.

In primo luogo questi farmaci non vanno prescritti con il mero obiettivo di ridurre una o più frazioni lipidiche, ma in quanto questo effetto è o può essere asso-

ciato ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. In secondo luogo va tenuto presente che i farmaci ipolipemizzanti vanno assunti a lungo e in modo continuativo; la riduzione della mortalità è stata osservata in ricerche condotte per circa 5 anni e non ci sono prove che l'assunzione a cicli di tali farmaci, con riduzione del colesterolo solo per alcuni mesi all'anno, abbia gli stessi effetti sulla sopravvivenza. Una strategia terapeutica di questo genere comporta solo costi elevati senza vantaggi dimostrati per il paziente. Purtroppo, da indagini di farmacoutilizzazione, risulta invece che i medici italiani tendono a prescrivere le statine per un limitato numero di giorni all'anno per paziente (1). Anche in una recente indagine condotta negli Stati Uniti risulta che le statine sono usate in modo eccessivo nel 69% dei pazienti e, parallelamente, sottoutilizzate nell'88% di coloro che, in base alle linee-guida, ne potrebbero trarre vantaggio (2). In terzo luogo, data la necessità di un trattamento prolungato, la scelta se iniziare la terapia ipolipemizzante deve essere ben ponderata, basata sulla constatazione dell'insuccesso dell'approccio dietetico e, soprattutto, condivisa dal paziente. In quarto luogo, vanno definite le priorità, per indirizzare l'intervento terapeutico a quei pazienti che ne trarranno maggiori benefici (3). Tali pazienti non sono semplicemente coloro che hanno elevati valori di colesterolo, ma quelli che hanno un rischio elevato di incorrere in un evento coronarico. La prima priorità riguarda i pazienti che hanno avuto un infarto miocardico, la seconda priorità quelli che hanno episodi di angina pectoris o che sono stati sottoposti a interventi di rivascolarizzazione miocardica (angioplastica coronarica o intervento di *by pass* aortocoronarico) e infine coloro che non hanno segni clinici di malattia cardiovascolare ma, data la contemporanea presenza di altri fattori di rischio, hanno una probabilità elevata di sviluppare un evento cardiovascolare nei 10 anni successivi.

BOX 1

Ulteriori considerazioni sulla nota 13

In seguito ad alcuni dubbi in merito alla prescrizione dei medicinali a base di statine nell'ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta - in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore e in pazienti con cardiopatia ischemica - la CUF ribadisce in modo esplicito quanto segue: *“tutte le statine sono ammesse alla rimborsabilità nel trattamento della ipercolesterolemia, non considerata come tale, ma nel contesto di un profilo di rischio cardiovascolare globale. Le carte di rischio costituiscono uno strumento semplice, sia pure approssimativo, di lavoro. 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 nota stessa.*

Il riferimento alla scheda tecnica nella nota 13 non differenzia le varie statine in ordine alla rimborsabilità, in quanto l'ipercolesterolemia come componente di una valutazione globale del rischio è ricompresa nelle schede tecniche di tutte le statine.

Il commento alla nota e i riferimenti ai risultati degli studi clinici forniscono una chiave di lettura scientifica, culturale (e non regolatoria) per meglio orientare le scelte sulla base dei dati disponibili.”

Il confronto tra le statine rispetto alla riduzione della colesterolemia

Non tutte le statine hanno dimostrato di ridurre la mortalità. Tutte però hanno dimostrato di essere in grado di ridurre varie frazioni lipidiche ematiche, in misura variabile in base al dosaggio impiegato. Poiché le statine vengono commercializzate a dosaggi diversi (attualmente, in Italia vengono commercializzate a carico del SSN ai seguenti dosaggi: atorvastatina 10 e 20 mg; cerivastatina 0,2 mg e 0,4 mg; fluvastatina 40 mg e 80 mg in corso di registrazione; pravastatina 20 e 40 mg; simvastatina 20 e 40 mg) non è sempre chiaro quale sia l'equivalenza in termini di riduzione delle frazioni lipidiche.

I risultati ottenuti in ricerche differenti non sono sempre confrontabili, in quanto i pazienti arruolati avevano livelli iniziali di colesterolemia diversi ed erano sottoposti a regimi dietetici differenti per qualità e

durata (4-14). Possiamo invece ricavare informazioni attendibili dalle ricerche di confronto diretto tra diversi farmaci.

La più importante (per il numero di pazienti coinvolti e il numero di farmaci e dosaggi saggiati) è senza dubbio lo studio CURVES (15) in cui è stata valutata l'efficacia comparativa di atorvastatina (10, 20, 40 e 80 mg), simvastatina (10, 20 e 40 mg), pravastatina (10, 20 e 40 mg), fluvastatina (20 e 40 mg) e lovastatina (20, 40 e 80 mg non in commercio in Italia).

Si è trattato di un'indagine multicentrica, randomizzata, in aperto, a gruppi paralleli di 8 settimane, nella quale sono stati arruolati 534 pazienti ipercolesterolemici con LDL maggiore di 160 mg/dl e trigliceridi maggiori di 400 mg/dl.

La valutazione è stata eseguita rispetto alle variazioni percentuali di colesterolo totale, di trigliceridi e di LDL. I risultati riguardanti le statine commercializzate in Italia sono elencati nella Tabella 1.

Tabella 1. Riduzione relativa della colesterolemia totale, della colesterolemia LDL e della trigliceridemia con vari dosaggi di quattro statine

Trattamento	Dose	Colesterolemia totale	Colesterolemia LDL	Trigliceridemia
Atorvastatina	10 mg	-28%	-38%	-13%
	20 mg	-35%	-46%	-20%
	40 mg	-40%	-51%	-32%
	80 mg	-42%	-54%	-25%
Fluvastatina	20 mg	-13%	-17%	-5%
	40 mg	-19%	-23%	-13%
Pravastatina	10 mg	-13%	-19%	3%
	20 mg	-18%	-24%	-15%
	40 mg	-24%	-34%	-10%
Simvastatina	10 mg	-21%	-28%	-12%
	20 mg	-26%	-35%	-17%
	40 mg	-30%	-41%	-15%

Kong et al. (16) hanno eseguito una meta-analisi su 52 studi clinici controllati e randomizzati con almeno 25 pazienti per trattamento, con lo scopo di stimare l'efficacia di alcune dosi di 4 statine (fluvastatina, lovastatina, pravastatina e simvastatina). I risultati delle 3 statine commercializzate in Italia sono riportati nella Tabella 2.

Allora non era ancora commercializzata la cerivastatina. Recentemente è stata pubblicata su *Mayo Clinic Proceedings* (17) una ricerca di confronto tra 2 dosaggi di pravastatina (20 e 40 mg) e

2 dosaggi di cerivastatina (0,3 e 0,4 mg) in 1.030 pazienti ipercolesterolemici. Alla fine della ricerca la colesterolemia LDL risultò ridotta rispettivamente del 27% e del 30% con 20 e 40 mg di pravastatina e del 30% e 34% con 0,3 e 0,4 mg di cerivastatina. Inoltre il 71% dei pazienti trattati con pravastatina 40 mg e il 74% di quelli trattati con cerivastatina 0,4 mg raggiunsero valori di colesterolo accettabili secondo il *National Cholesterol Education Program*.

Tabella 2. Riduzione relativa della colesterolemia totale, della colesterolemia LDL con fluvastatina, pravastatina e simvastatina a vari dosaggi

Trattamento	Dose	Colesterolemia totale	Colesterolemia LDL
Fluvastatina	20 mg	-16,4%	-21,0%
	40 mg	-17,7%	-23,1%
Pravastatina	10 mg	-14,0%	-19,3%
	80 mg	-28,7%	-37,7%
Simvastatina	2,5 mg	-15,7%	-22,9%
	40 mg	-29,7%	-40,7%

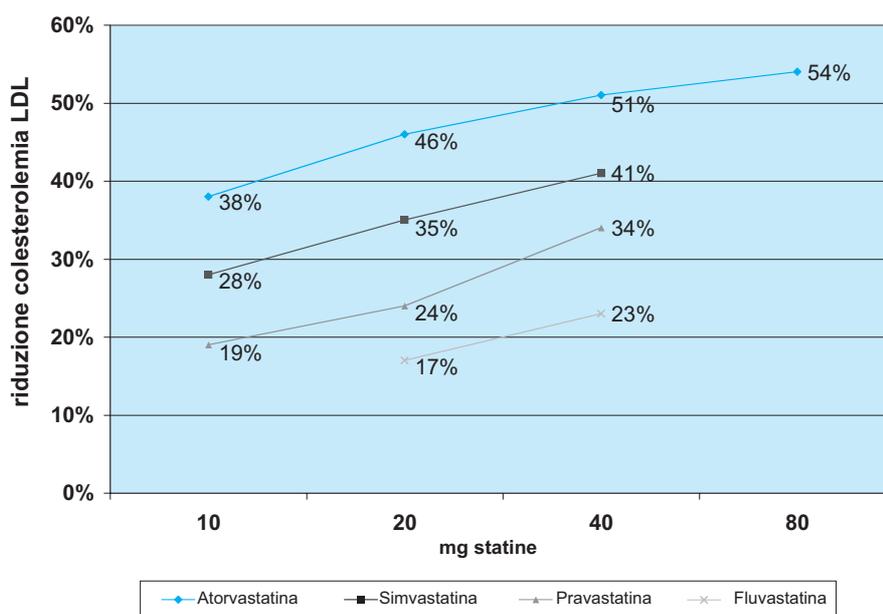
Da queste ricerche si possono ricavare tre indicazioni:
 1) la riduzione della colesterolemia totale e della colesterolemia LDL non è lineare ed è massima con la dose iniziale raccomandata, per cui il vantaggio assoluto maggiore si ottiene con dosi basse (18). Aumentando i dosaggi del farmaco non si riduce il colesterolo in modo proporzionale alla dose: per esempio con 10 mg di atorvastatina si riduce la colesterolemia LDL del 38%; con 20 mg si riduce del 46% e con 40 mg si riduce del 51%. Questo fenomeno è comune a tutte le statine e la scarsa risposta a una statina predice usualmente una scarsa risposta ad

un'altra (19). La relazione dose-risposta tratta dai dati dello studio CURVES è rappresentata dalla Figura 1;

- 2) la riduzione della trigliceridemia è proporzionale alla riduzione della colesterolemia LDL. Ai dosaggi più elevati, tutte le statine riducono i valori di trigliceridi in rapporto alla capacità di ridurre le LDL (20);
- 3) si può stabilire un'equivalenza approssimativa di dosaggi nella riduzione delle LDL come segue:

atorvastatina 10 mg = cerivastatina 0,4 mg = fluvastatina 80 mg = pravastatina 40 mg = simvastatina 20 mg.

Figura 1. Studio CURVES: relazione dose-risposta di quattro statine



Il confronto tra i farmaci ipolipemizzanti rispetto alla riduzione della mortalità

Disponiamo di tre ricerche di lunga durata che riguardano i fibrati e 4 che riguardano le statine, nelle quali è stata valutata l'efficacia dei farmaci rispetto alla mortalità e a end point cardiovascolari maggiori (Tabella 3). Sono state condotte due ricerche con il gemfibrozil

(21,22) e una con il bezafibrato (BIP) (23); il gemfibrozil è stato studiato solo su uomini in una ricerca di prevenzione primaria (HHS) (21) e una di prevenzione secondaria (VA-HIT) (22). Disponiamo inoltre di una ricerca di prevenzione secondaria con la simvastatina (4S) (24), due di prevenzione secondaria con la pravastatina (CARE, LIPID) (25,26) e una di prevenzione primaria sempre con pravastatina (WOSCOPS) (27).

Tabella 3. Caratteristiche delle principali ricerche con fibrati e statine

Studio	Anno	Anamnesi	Colesterolemia media (mg/dL)	Numero pazienti	Sesso M-F	Età media (anni)	Range età (anni)	Farmaco	Dose (mg)	Follow up (anni)
Fibrati										
HHS (21)	1987	No CI	289	4.081	100% - 0%	47	44-55	Gemfibrozil	600	5
VA-HIT (22)	1999	IMA 61% AS 39%	175	2.531	100% - 0%	64	18-74	Gemfibrozil	1.200	5,1
BIP (23)	2000	IMA 62% AS 38%	212	3.122	91% - 9%	60	45-74	Bezafibrato	400	6,2
Statine										
4S (24)	1994	IMA 79% AS 21%	260	4.444	81% - 29%	nd	35-70	Simvastatina	40 (37%) 20 (63%)	5,4
CARE (25)	1996	IMA 100%	209	4.159	86% - 14%	59	21-75	Pravastatina	40	5,0
LIPID (26)	1998	IMA 64% AS 36%	218	9.014	83% - 17%	62*	31-75	Pravastatina	40	6,1
WOSCOPS (27)	1995	No CI	272	6.565	100% - 0%	55	45-64	Pravastatina	40	4,9

IMA = pregresso infarto miocardico acuto; AS = angina pectoris stabile; CI = cardiopatia ischemica; nd = non disponibile; * valore mediano

I risultati delle sette ricerche sono riportati nella Tabella 4. Per uniformare i dati e per consentire un appropriato confronto tra le ricerche sono stati presi in considerazione i risultati riguardanti la mortalità totale, la mortalità cardiaca e l'incidenza di rivascolarizzazioni (angioplastica coronarica e *by pass* aortocoronarico). Per ogni ricerca è stata riportata (nella terza colonna) la percentuale di eventi nel gruppo di pazienti trattato con placebo e nel gruppo trattato con il farmaco in studio. Nella quarta e quinta colonna sono indicate rispettivamente la *riduzione relativa del rischio* (RRR) e la *riduzione assoluta del rischio* (ARR). Il primo valore indica in che percentuale si è ridotta l'incidenza di eventi tra i pazienti trattati con il farmaco rispetto ai pazienti trattati con placebo. La riduzione assoluta del rischio indica invece quanti casi in meno si sono verificati trattando 100 soggetti con il farmaco invece che con il placebo. Anche in questo caso un valore negativo significa che si sono verificati meno eventi con il placebo. La sesta colonna riporta il *numero necessario da trattare* (NNT) ovvero il numero di pazienti che è necessario sottoporre al trattamento in studio per il periodo di tempo in cui è stata condotta la ricerca per evitare un evento. Nel caso in cui la riduzione assoluta del rischio abbia un valore negativo (ovvero si siano verificati più casi tra i trattati che tra i controlli) si usa il termine NNH (*number needed*

to harm) ovvero il numero di persone trattando le quali si riscontra un evento in più rispetto al mancato trattamento. Il significato di questi parametri è sempre riportato sulla terza di copertina di ogni numero del BIF.

Dalla Tabella 4 si può notare una differenza sostanziale di efficacia tra fibrati e statine. Innanzi tutto le statine hanno sempre dimostrato risultati migliori rispetto al placebo (nessun valore positivo nella colonna RRR e ARR). In particolare, per quanto riguarda la mortalità totale, in una sola delle tre ricerche con i fibrati si è riscontrata una riduzione rispetto al placebo; nel caso delle statine invece la riduzione relativa del rischio di mortalità si è aggirata intorno al 25%. Analogamente per la mortalità cardiaca, in una ricerca con fibrati si è riscontrato un aumento di morti cardiache rispetto al placebo, mentre per le statine la mortalità è sempre stata minore tra i trattati. Infine, la riduzione relativa del rischio di rivascolarizzazioni si è aggirata mediamente intorno al 5% per i fibrati e tra il 17 e il 34% per le statine.

Questi risultati si riflettono ovviamente anche sui dati riguardanti la riduzione assoluta del rischio e il numero di pazienti necessari da trattare. Laddove i fibrati sono più efficaci del placebo, la riduzione assoluta degli eventi considerati è inferiore al 2% (equiva-

lente a un NNT superiore a 50 pazienti), mentre per le statine in prevenzione secondaria si aggira tra il 2 e il 6% (con NNT tra 16 e 50). Nel caso della prevenzione primaria (studio WOSCOPS) si può notare che la riduzione relativa degli eventi è analoga a quella otte-

nuta negli altri 3 studi di prevenzione secondaria, ma siccome l'incidenza di eventi in soggetti senza eventi cardiovascolari è minore, sarà necessario trattare molti più pazienti per evitare un evento (valori di NNT maggiori).

Tabella 4. Risultati delle principali ricerche con fibrati e statine

Studio	End point	Eventi % Placebo vs farmaco	RRR	ARR	NNT
Fibrati					
HHS (21)	Mortalità totale	20,7 vs 21,9	5,7%	1,2%	NNH* 83
	Mortalità cardiaca	9,4 vs 6,8	-28%	-2,6%	38
	Rivascolarizzazione	nd	nd	nd	nd
VA-HIT (22)	Mortalità totale	17,4 vs 15,7	-9,8%	-1,7%	59
	Mortalità cardiaca	9,3 vs 7,4	-20,4%	-1,9%	53
	Rivascolarizzazione	22,7 vs 21,0	-7,4%	-1,7%	59
BIP (23)	Mortalità totale	9,9 vs 10,4	5,1%	0,5%	NNH* 200
	Mortalità cardiaca	5,7 vs 6,1	7,0%	0,4%	NNH* 250
	Rivascolarizzazione	15,9 vs 15,2	-4,4%	-0,7%	143
Statine					
4S (24)	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 (25)	Mortalità totale	nd	nd	nd	nd
	Mortalità cardiaca	5,7 vs 4,6	-19,3%	-1,1%	91
	Rivascolarizzazione	18,8 vs 14,1	-25,0%	-4,7%	21
LIPID (26)	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 (27)	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

*NNH (Number Needed to Harm): numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perché si manifesti una reazione avversa.

Quali ipolipemizzanti scegliere?

I fibrati sono in grado di ridurre soprattutto la trigliceridemia (del 25-50%), di poco la colesterolemia LDL (del 10-15%) e di aumentare la colesterolemia HDL (del 10-15%), ma non hanno mostrato di ridurre sistematicamente la mortalità totale, la mortalità per eventi cardiaci e di ridurre in modo sostanziale il numero di interventi di rivascolarizzazione. Per tale motivo nella nota 13 è previsto che i fibrati siano rimborsabili solo per le dislipidemie familiari (sono i farmaci di prima scelta nelle ipertrigliceridemie familiari) e non per il trattamento dell'ipercolesterolemia in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore e in pazienti con cardiopatia ischemica.

Come risulta dalla Tabella 4 solo una statina (la pravastatina) ha fornito la dimostrazione della riduzione degli eventi in prevenzione primaria in soggetti ipercolesterolemici di sesso maschile e solo due (pravastatina e simvastatina) in prevenzione secondaria in pazienti con pregresso infarto miocardico o angina pectoris. Va quindi ribadito che solo per simvastatina e pravastatina abbiamo la dimostrazione della riduzione della mortalità totale e delle necessità di interventi di rivascolarizzazione. Quali altre evidenze abbiamo per le altre statine, dal momento che non è più eticamente possibile condurre una ricerca di lunga durata di confronto con placebo e sarebbe necessario arruolare moltissimi pazienti per verificare l'equivalenza di una nuova statina rispetto alla pravastatina o alla simvastatina? È stato stimato

che per dimostrare la superiorità di una nuova statina rispetto a un'altra in termini di mortalità si dovrebbero arruolare 15.000 pazienti da seguire per 5 anni e, se si volesse dimostrarne l'equivalenza, lo studio dovrebbe riguardare 20 - 25 mila pazienti per 5 anni.

Fluvastatina, atorvastatina e cerivastatina

Per le altre statine abbiamo risultati ottenuti con end point surrogati. Le ricerche sulla fluvastatina hanno riguardato prevalentemente la valutazione della riduzione delle placche coronariche ed è stato dimostrato, in ricerche condotte in condizione di doppia cecità rispetto al placebo (Tabella 5), che la flu-

vastatina è in grado di ridurre la progressione della placca in modo analogo alle altre statine. Rispetto alle altre statine, con la fluvastatina sono state ottenute minori riduzioni dei livelli plasmatici di tutti i parametri lipidici, ma un'azione sulla riduzione della placca che si situa a livello delle riduzioni ottenute con le altre statine. Tuttavia, non risultano ricerche di tipo comparativo diretto. Dal momento che le riduzioni delle placche aterosclerotiche osservate in queste ricerche sono minime e non tali da giustificare la minore incidenza di infarti riscontrati negli studi di lunga durata, i ricercatori ritengono che le statine riducano la mortalità non solo abbassando il tasso ematico di colesterolo e non solo modificando le dimensioni delle placche (28).

Tabella 5. Confronto tra ricerche in cui è stata valutata l'efficacia di una statina nella riduzione delle placche coronariche

Ricerca	Trattamento	Durata (anni)	Numero di pazienti	Progressione (% di pazienti)	Regressione (% di pazienti)
REGRESS (29)	Pravastatina vs placebo	2	641	45 vs 55	17 vs 9
PLAC-I (30)	Pravastatina vs placebo	2,5	320	26 vs 38	14 vs 14
MAAS (31)	Simvastatina vs placebo	4	345	23 vs 32	19 vs 12
CIS (32)	Simvastatina vs placebo	2,3	205	34 vs 54	18 vs 13
LCAS (33)	Fluvastatina vs placebo	2,5	340	29 vs 39	15 vs 8

Per l'atorvastatina è stata pubblicata una ricerca (AVERT) (34) riguardante il trattamento con una dose elevata (80 mg) rispetto all'angioplastica coronarica in pazienti asintomatici o con angina pectoris moderata, colesterolemia LDL > 115 mg/dl e malattia coronarica adatta ad angioplastica. Nell'arco di 18 mesi è stata riscontrata un'incidenza di eventi ischemici nel 13% dei pazienti trattati con atorvastatina e nel 21% di quelli trattati con angioplastica. Recentemente sono stati resi noti i risultati di una successiva ricerca (MIRACLE) in cui un trattamento con 80 mg di atorvastatina rispetto al placebo ha ridotto l'incidenza di eventi coronarici dal 17,4 al 14,8% in pazienti con sindrome coronarica acuta.

Per quanto riguarda la cerivastatina abbiamo finora a disposizione solo dati riguardanti le dislipidemie familiari e non dati su end point importanti dal punto di vista clinico. È in corso una ricerca (*Prevention of re-infarction by early treatment of cerivastatin study* - PRICESS) in cui verranno trattati per tre mesi 3.000 pazienti con infarto miocardico recente con 0,4 mg di cerivastatina o con placebo e per i successivi 2 anni tutti con 0,4 o 0,8 mg. In un'altra ricerca (*Lipids in diabetes study* - LDS) si sta verificando l'efficacia comparativa della cerivastatina (0,4 mg) con il fenofibrato (200 mg) in alternativa o in associazione.

Nel frattempo si sta affacciando all'orizzonte terapeutico una nuova statina (rosuvastatina) che, in base

alle prime due ricerche di confronto con l'atorvastatina, sembra ridurre in modo più consistente la colesterolemia LDL.

Conclusioni

Il trattamento dietetico da solo ottiene una modesta riduzione dei livelli di colesterolo, ma può essere efficace in soggetti motivati e collaboranti (35), per cui deve essere sempre perseguito. I fibrati riducono prevalentemente la concentrazione ematica di trigliceridi e aumentano la colesterolemia HDL, ma in ricerche di lunga durata non si sono dimostrati in grado di ridurre la mortalità totale e la mortalità cardiaca; essi, inoltre, riducono in modo modesto l'incidenza di rivascolarizzazioni. Tutte le statine a dosaggi equivalenti riducono la colesterolemia LDL, ma solo per due di esse è stato dimostrato un effetto sulla mortalità e sugli interventi di rivascolarizzazione. Non si dispone ancora di dati che dimostrino se l'associazione tra fibrati e statine sia più favorevole rispetto a un dosaggio elevato di statine nella prevenzione di eventi cardiovascolari tenendo conto dell'aumentato rischio di miopatia. Al momento attuale, nei soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiaco e nei pazienti con un precedente infarto o con angina, il farmaco di scelta è una statina, privilegiando quelle di cui si hanno dati consistenti di efficacia a lungo termine. Nel caso della prevenzione primaria non abbiamo dati riguardanti l'effetto della pravastatina in soggetti di sesso femminile e con più di 65 anni.

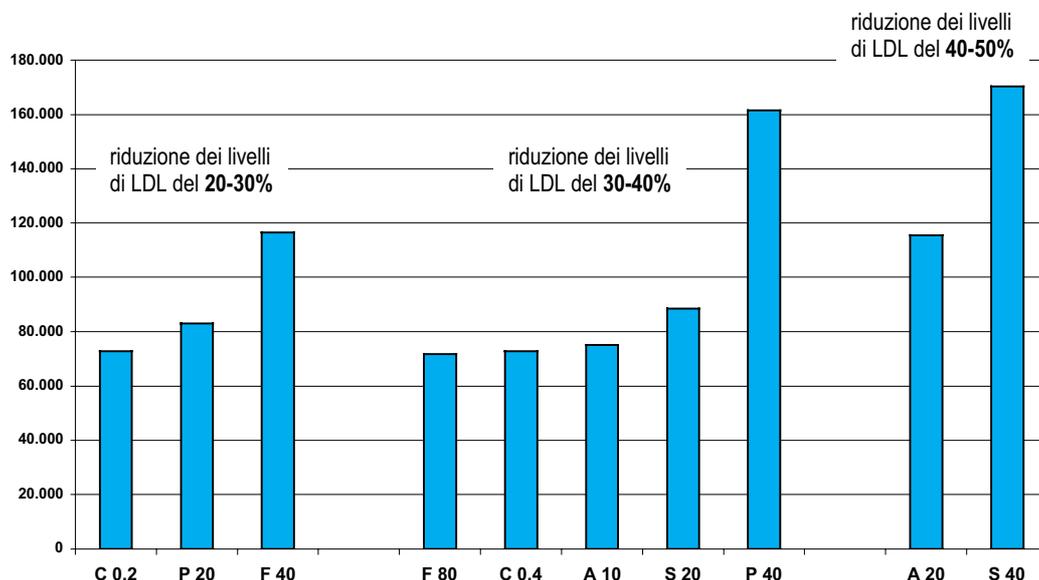
Costo della terapia ipolipemizzante con statine

Si è ritenuto opportuno concludere questa breve revisione sui farmaci ipolipemizzanti con una valutazione comparativa dei costi delle diverse statine.

Nella Figura 2 è riportato schematicamente il costo mensile della terapia a base di statine, in funzione della riduzione dei livelli di colesterolemia LDL ottenibile con i singoli principi attivi ai differenti dosaggi. I farmaci sono contraddistinti dall'iniziale della loro denominazione comune seguita dal dosaggio (in milligrammi). Per le posologie giornaliere, si è fatto riferimento allo studio CURVES (15) ad eccezione della cerivastatina, non inclusa nello studio, per la quale ci si riferisce allo studio di Stein (36).

Come si osserva, per ciascuna esigenza di trattamento c'è un'ampia variabilità di costi: 70-120.000, 70-160.000 e 110-170.000 lire rispettivamente per i tre intervalli di riduzione di colesterolemia presi in esame. È interessante notare che, in ogni gruppo, un farmaco risulta assai più costoso degli altri e il principio attivo è sempre differente: fluvastatina da 40 mg nel primo intervallo, pravastatina da 40 mg nel secondo e simvastatina da 40 mg nel terzo. Nel caso in cui più soluzioni terapeutiche risultino adeguate ad un singolo paziente in base alle sue caratteristiche cliniche e ai dati degli studi pubblicati, il costo della terapia può rappresentare l'elemento di scelta del trattamento.

Figura 2. Costo mensile della terapia a base di statine a differenti dosaggi in funzione della riduzione dei livelli di colesterolemia LDL ottenibile



I diversi farmaci sono identificati dalla prima lettera della molecola (A = atorvastatina, C = cerivastatina, F = fluvastatina, P = pravastatina, S = simvastatina) seguita dal dosaggio (in milligrammi); il costo è espresso in lire.

Bibliografia

- 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.
- Abookire SA. et al. Use and monitoring of "statin" lipid-lowering drugs compared with guidelines. *Arch Int Med* 2001;**161**:53-8.
- Garber AM. Using cost-effectiveness analysis to target cholesterol reduction. *Ann Intern Med* 2000;**132**:833-5.
- Wolffenbittel BH et al. Efficacy and safety of a new cholesterol synthesis inhibitor, atorvastatin, in comparison with simvastatin and pravastatin, in subjects with hypercholesterolemia. *Netherlands J Med* 1998;**52**:131-7.
- Stein EA et al. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;**81**:66-9.
- Sasaki S et al. Crossover trial of simvastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharm* 1997;**30**:142-7.
- Naoumova RP et al. Plasma mevalonic acid, an index of cholesterol synthesis in vivo, and responsiveness to HMG-CoA reductase inhibitors in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1996;**119**:203-13.
- Feillet C et al. Comparative effects of simvastatin and pravastatin on cholesterol synthesis in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1995;**118**:251-8.
- Steinhagen-Thiessen E. Comparative efficacy and tolerability of 5 and 10 mg simvastatin and 10 mg pravastatin in moderate primary hypercholesterolemia. Simvastatin Pravastatin European Study Group. *Cardiology* 1994;**85**:244-54.
- Lambrecht LJ, Malini PL. Efficacy and tolerability of simvastatin 20 mg vs pravastatin 20 mg in patients with primary hypercholesterolemia. European Study Group. *Acta Cardiologica* 1993;**48**:541-54.
- Lintott CJ et al. Treating hypercholesterolaemia with HMG CoA reductase inhibitors: a direct comparison of simvastatin and pravastatin. *Austr NZ J Med* 1993;**23**:381-6.
- Anonymous. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of simvastatin and pravastatin for hypercholesterolemia. The Simvastatin Pravastatin Study Group. *Am J Cardiol* 1993;**71**:1408-14.
- Anonymous. A multicenter comparative trial of lovastatin and pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia. The Lovastatin Pravastatin Study Group. *Am J Cardiol* 1993;**71**:810-5.

14. Malini PL et al. Simvastatin versus pravastatin: efficacy and tolerability in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Therapeut* 1991;**13**:500-10.
15. Jones P et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;**81**:582-7.
16. Kong SX et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in the treatment of patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of clinical trials. *Clin Ther* 1997;**19**:778-97.
17. Dujovne CA et al. Randomized comparison of the efficacy and safety of cerivastatin and pravastatin in 1,030 hypercholesterolemic patients. The Cerivastatin Study Group. *Mayo Clinic Proceedings* 2000;**75**:1124-32.
18. Roberts WC. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol* 1996;**78**:377-8.
19. Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994;**73**:3-11.
20. Dart A et al. A multicenter, double-blind, 1-year study comparing safety of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997;**80**:39-40.
21. Frick MH et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *New Engl J Med* 1987;**317**:1237-45.
22. Rubins HB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *New England Journal of Medicine* 1999;**341**:410-8.
23. Anonymous. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study *Circulation* 2000; **102**:21-7.
24. Anonymous. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**:1383-9.
25. 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.
26. Anonymous. 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.
27. 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.
28. Maron DJ et al. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;**101**:207-13.
29. Jukewa JW et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;**91**:2528-40.
30. Pitt B et al. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:1133-9.
31. Anonymous. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;**344**:633-8.
32. Bestehorn HP et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicenter coronary Intervention Study (CIS). *Eur Heart J* 1997;**18**:226-34.
33. Herd JA. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997;**80**:278-86.
34. Pitt B et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:70-6.
35. Ramsay LE et al. Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again. *BMJ* 1991;**303**:953-7.
36. Stein E. Cerivastatin in primary hyperlipidemia: a multicenter analysis of efficacy and safety. *Am J Card* 1998;**82**:40-6J.

Comunicazioni e osservazioni al Bollettino dovranno essere inoltrate presso:

Redazione Bollettino di Informazione sui Farmaci
Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
Ministero della Sanità
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.

Un nuovo trattamento della leucemia mieloide cronica

Druker BJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia N Engl J Med 2001;344:1031-7.

Druker BJ et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 2001;344:1038-42.

Goldman JM, Melo W. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344:1084-16.

La leucemia mieloide cronica si caratterizza per la presenza del cromosoma Filadelfia, che origina per traslocazione reciproca di segmenti di DNA fra i cromosomi 9 e 22 e che produce una proteina aberrante denominata BCR-ABL; tale proteina, della famiglia delle tirosine chinasi, è dotata di attività enzimatica, responsabile della proliferazione di cellule leucemiche.

In questi studi di fase I è stato testato un farmaco, denominato STI571 (per Signal-Transduction Inhibitor), in grado di bloccare in modo specifico l'attività enzimatica della proteina BCR-ABL in pazienti con leucemia mieloide cronica.

In un primo studio, sono state valutate dosi scalari per via orale (da 25 a 1.000 mg al giorno) di STI571 in 83 pazienti in fase cronica, che si erano dimostrati resistenti alla terapia con interferone-alfa. Si è registrata una risposta ematologica completa (globuli bianchi $<10.000/\text{mm}^3$, piastrine $<450.000/\text{mm}^3$) in 53 pazienti su 54 trattati con dosi elevate di STI571 (>140 mg/die; ottimale un dosaggio/die di 300 mg). La risposta al trattamento si è mantenuta in 51 pazienti, come dimostrano i risultati emersi durante un periodo medio di follow up di 9 mesi. Una risposta citogenetica (riduzione della percentuale di cellule Filadelfia positive nel midollo osseo) è stata osservata in circa la metà dei pazienti trattati con dosi elevate di STI571.

In un secondo studio, il farmaco è stato sperimentato su 58 pazienti in crisi blastica o con leucemia linfoblastica acuta Filadelfia positiva. Con il trattamento a base di STI571, la risposta ematologica si è avuta in 35 pazienti (completa in 8). Tuttavia, 21 pazienti che avevano risposto hanno presentato recidiva in pochi mesi.

In entrambi gli studi il farmaco è risultato relativamente ben tollerato: il profilo di tossicità appare molto basso per un farmaco particolarmente potente. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati: nausea, dolori muscolari, edemi, diarrea ma tutti di lieve entità e abbastanza tollerabili.

Commento: gli autori di un Editoriale che accompagna gli articoli affermano che “i risultati di questi studi documentano l'impressionante capacità del composto STI571 di invertire molto rapidamente le anomalie cliniche ed ematologiche della leucemia mieloide nella fase di cronicità e, in molti casi, a ridurre a zero o a bassi livelli la quota di cellule Filadelfia positive nel midollo osseo”. E concludono affermando che tale composto “può diventare il singolo miglior farmaco per il trattamento della leucemia mieloide cronica”.

I risultati degli studi finora condotti mostrano che l'efficacia di STI571 appare più elevata durante la fase cronica della malattia rispetto alla fase di crisi blastica. Sono inoltre necessari follow up più lunghi di quelli attualmente disponibili e ulteriori dati per verificare se l'STI571 migliora la sopravvivenza.

STI571 (imatinib mesilato), sottoposto a procedura d'urgenza per la registrazione da parte della *Food and Drug Administration*, è stato autorizzato negli USA agli inizi di maggio per il trattamento di pazienti con leucemia mieloide cronica non rispondenti alla terapia con alfa-interferone. Il suo nome commerciale è Gleevec capsule, 50 e 100 mg e titolare è l'azienda farmaceutica Novartis. È prevedibile che entro la fine del corrente anno il farmaco sarà registrato anche in Europa secondo la procedura centralizzata.

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

Progetto di prevenzione primaria cardiovascolare: PPP

Titolo

Basse dosi di aspirina e vitamina E in soggetti a rischio cardiovascolare: un trial randomizzato in medicina generale (Titolo originale: *Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice*).

Autori

Gruppo Collaborativo del Progetto di Prevenzione Primaria.

Rivista

Lancet 2001;357:89-95.

Sponsor

Lo studio è stato pianificato, condotto e analizzato senza il supporto esterno di uno sponsor, sotto il coordinamento del comitato scientifico e organizzativo e la supervisione di un comitato esterno per il monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia. Tuttavia, un rimborso per le spese di coordinamento è stato fornito dal Dipartimento Medico di Bayer Italia. Inoltre, le ditte Bayer e Bracco hanno provveduto alla fornitura rispettivamente di aspirina e vitamina E.

Problema clinico sollevato

Valutare nell'ambito della medicina generale l'efficacia di una terapia antiaggregante e/o antiossidante nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari in soggetti con uno o più fattori di rischio.

Contesto e motivazione della ricerca

L'ipotesi da cui si è partiti (1) era di interferire con il meccanismo dell'aterosclerosi aggiungendo ai normali trattamenti per i diversi fattori di rischio cardiovascolari la vitamina E per la riduzione del danno ossidativo (per la quale le promettenti evidenze epidemiologiche non erano supportate da trial clinici) (2,3) e l'aspirina per la riduzione degli eventi trombotici come ultimo

step del processo aterosclerotico (per la quale studi inglesi ed americani (4,5) su soggetti sani non avevano prodotto raccomandazioni per il suo utilizzo in prevenzione primaria).

Disegno dello studio

Randomizzato, controllato, in aperto con disegno fattoriale 2x2*.

Popolazione studiata

Un totale di 4.495 soggetti (2.583 donne) di almeno 50 anni di età, scelti casualmente fra la popolazione rivoltasi al medico di Medicina Generale, con almeno un fattore di rischio cardiovascolare noto (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, obesità, familiarità per l'infarto, età ≥ 65 anni) e senza criteri di esclusione, sono stati randomizzati a ricevere aspirina a basse dosi (100 mg al giorno) o a non ricevere aspirina, vitamina E (300 mg al giorno) o a non ricevere vitamina E secondo un disegno fattoriale 2x2.

Criteri di inclusione

Nello studio sono stati inclusi soggetti di sesso maschile e femminile con età ≥ 50 anni, con almeno un fattore di rischio cardiovascolare noto:

- ipertensione (pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥ 95 mmHg in almeno tre determinazioni);
- ipercolesterolemia (colesterolo totale $\geq 6,4$ mmol/L in almeno due determinazioni);
- diabete mellito (glicemia $\geq 7,8$ mmol/L in almeno due determinazioni);
- il trattamento farmacologico di una delle suddette condizioni era di per sé un criterio di inclusione;
- obesità (*body mass index* ≥ 30 kg/m²);
- familiarità per l'infarto (infarto del miocardio in un parente di primo grado prima dei 55 anni di età);
- età ≥ 65 anni.

* metodologia di studio che consente l'esame degli effetti (sia separati sia combinati) di più di una variabile indipendente: ad esempio, un disegno fattoriale 2x2, con i farmaci A e B, è volto all'analisi degli effetti di A, di B, della combinazione di A+B e dell'assenza di entrambi.

Criteria di esclusione

- Trattamento con farmaci antiaggreganti (storia di eventi vascolari);
- uso cronico di farmaci antinfiammatori o anticoagulanti;
- controindicazioni all'uso di aspirina;
- malattie con prognosi infausta a breve termine;
- prevedibile inadeguatezza a garantire una corretta *compliance* allo studio per motivi logistici o psicologici.

Trattamento

I trattamenti sono stati assegnati centralmente (attraverso liste di randomizzazione generate dal computer), dopo aver verificato telefonicamente con il medico curante la correttezza dei criteri di inclusione dei potenziali soggetti in studio. Una volta inclusi nello studio, i pazienti sono stati quindi assegnati a ricevere per randomizzazione:

- aspirina gastroprotetta a basse dosi (100 mg al giorno), 2.226 soggetti;
- niente aspirina, 2.269 soggetti;
- vitamina E (300 mg al giorno), 2.231 soggetti;
- niente vitamina E, 2.264 soggetti.

I trattamenti farmacologici in studio sono stati dati in aggiunta ai normali trattamenti dei fattori di rischio a cui era soggetta questa popolazione.

Follow up

Nel rispetto delle condizioni di assistenza abituali previste per i pazienti con fattori di rischio cardiovascolari, lo studio prevedeva una valutazione basale ed una visita annuale di aggiornamento in cui veniva ridefinito il profilo di rischio cardiovascolare e venivano registrati gli eventuali eventi cardiovascolari. Visite per il rifornimento del farmaco e per la verifica della tollerabilità e *compliance* al trattamento venivano eseguite ogni 4 mesi.

Eventi misurati

Il principale end point combinato di efficacia era la frequenza cumulativa di:

- **morte cardiovascolare;**
- **infarto miocardico non fatale;**
- **ictus non fatale.**

Altre analisi previste includevano: mortalità cardiovascolare, mortalità totale, eventi cardiovascolari totali (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, angina pectoris, attacchi ischemici transitori - TIA, dall'inglese *Transient Ischaemic Attacks* -, arteriopatie periferiche, procedure di rivascolarizzazione).

Per **morte cardiovascolare** si intende: morte avvenuta nei 28 giorni successivi ad una diagnosi documentata di infarto del miocardio o ictus, in assenza di altra causa evidente; morte improvvisa; morte da scompenso cardiaco; e tutte le altre morti classificate come cardiovascolari (*International Classification of Disease, 9th eds*).

L'**infarto del miocardio** è stato definito sulla base di

almeno due delle seguenti caratteristiche: dolore toracico di intensità e durata tipica, aumento temporaneo della concentrazione enzimatica sierica indice di danno del miocardio, modificazioni elettrocardiografiche tipiche.

La diagnosi di **ictus** richiedeva segni inequivocabili o sintomi di deficit neurologici, con comparsa improvvisa, che portano a morte o di durata superiore alle 24 ore.

Gli ictus venivano classificati in ischemici o emorragici quando erano disponibili i reperti della TAC o dell'RMNO autoptici.

La validazione degli eventi clinici inclusi nell'end point principale è stata eseguita da un comitato di clinici esperti designato *ad hoc* che classificava gli eventi in cieco rispetto al trattamento assegnato.

Risultati

Dopo un follow up medio di 3-6 anni, lo studio è stato interrotto precocemente per motivi etici, sulla base di nuove evidenze disponibili fornite da altri trial (6,7) e in accordo con i risultati della seconda analisi *ad interim* dello studio, i quali evidenziavano un beneficio significativo dell'aspirina. L'aspirina riduce la frequenza di tutti gli end point raggiungendo la significatività per la morte cardiovascolare (da 1,4% a 0,8%; RR=0,56 (IC 95%: 0,31 ÷ 0,99)) ed eventi cardiovascolari totali (da 8,2% a 6,3%; RR=0,77 (IC 95%: 0,62 ÷ 0,95)). Casi di sanguinamento gravi sono risultati più frequenti nel gruppo con aspirina che nel gruppo senza aspirina (1,1% vs 0,3%; p<0,0008).

La vitamina E non ha mostrato alcun effetto sugli end point predefiniti.

Le evidenze più importanti che emergono dallo studio

➤ Sono note le difficoltà nel trasferire le conoscenze derivanti dai trial clinici randomizzati (RCT) ai singoli pazienti afferenti all'ambulatorio di medicina generale; questo è spesso dovuto al fatto che la maggior parte degli studi clinici è condotto esclusivamente in ambito ospedaliero e che, in tali studi, è frequente un'eccessiva selezione dei pazienti: i numerosi criteri di esclusione spesso selezionano una popolazione "ideale" e quindi riducono la trasferibilità dei risultati alla popolazione "reale".

Il Progetto di Prevenzione Primaria è stato disegnato e condotto nello stesso contesto di assistenza nel quale si prevede di applicare i risultati. Il criterio di reclutamento dello studio, e quindi la popolazione individuata, riflette realisticamente la popolazione abitualmente assistita nell'ambito della medicina generale e quindi i risultati (l'effetto protettivo dell'aspirina per i soggetti con uno o più fattori di rischio cardiovascolare ed il mancato beneficio della vitamina E) sono direttamente trasferibili a questa popolazione.

➤ Sono emersi i primi risultati relativi all'efficacia preventiva dell'aspirina anche per quanto riguarda affe-

Tabella 1. Risultati relativi al profilo di efficacia dell'aspirina e della vitamina E

	Aspirina (n=2226)		No Aspirina (n=2269)		Rischio relativo (IC 95%)	Vitamina E (n=2231)		No Vitamina E (n=2264)		Rischio relativo (IC 95%)
	n	%	n	%		n	%	n	%	
End point principale (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale)	45	(2,0)	64	(2,8)	0,71 (0,48+1,04)	56	(2,5)	53	(2,3)	1,07 (0,74+1,56)
Pazienti con un qualsiasi evento cardiovascolare *	141	(6,3)	187	(8,2)	0,77 (0,62+0,95)	158	(7,1)	170	(7,5)	0,94 (0,77+1,16)
Mortalità totale	62	(2,8)	78	(3,4)	0,81 (0,58+1,13)	72	(3,2)	68	(3,0)	1,07 (0,77+1,49)
-cardiovascolare	17	(0,8)	31	(1,4)	0,56 (0,31+0,99)	22	(1,0)	26	(1,1)	0,86 (0,49+1,52)
-non cardiovascolare	45	(2,0)	47	(2,0)	0,98 (0,65+1,46)	50	(2,2)	42	(1,9)	1,21 (0,80+1,81)
Infarto miocardico	19	(0,8)	28	(1,2)	0,69 (0,38+1,23)	22	(1,0)	25	(1,1)	0,89 (0,52+1,58)
Infarto miocardico non fatale	15	(0,7)	22	(1,0)	0,69 (0,36+1,33)	19	(0,8)	18	(0,8)	1,01 (0,56+2,03)
Ictus	16	(0,7)	24	(1,1)	0,67 (0,36+1,27)	22	(1,0)	18	(0,8)	1,24 (0,66+2,31)
Ictus non fatale	15	(0,7)	18	(0,8)	0,84 (0,42+1,67)	20	(0,9)	13	(0,6)	1,56 (0,77+3,13)
Angina pectoris	54	(2,4)	67	(3,0)	0,82 (0,58+1,17)	66	(3,0)	55	(2,4)	1,22 (0,86+1,73)
Attacchi ischemici transitori	28	(1,3)	40	(1,8)	0,71 (0,44+1,15)	33	(1,5)	35	(1,5)	0,96 (0,60+1,53)
Arteriopatie periferiche	17	(0,8)	29	(1,3)	0,60 (0,33+1,08)	16	(0,7)	30	(1,3)	0,54 (0,30+0,99)
Procedure di rivascularizzazione	20	(0,9)	29	(1,3)	0,70 (0,40+1,24)	27	(1,2)	22	(1,0)	1,25 (0,71+2,18)

* pazienti con uno o più dei seguenti eventi: mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, angina pectoris, attacco ischemico transitorio, arteriopatía periferica, intervento di rivascularizzazione.

zioni cardiovascolari minori, seppur frequenti, come l'angina pectoris, le arteriopatie periferiche, gli attacchi ischemici transitori (TIA). Per i trattati con aspirina, inoltre, si è avuta una minore incidenza di procedure di rivascularizzazione.

➤ Sono stati evidenziati gli aspetti di sicurezza rispetto ad un trattamento a lungo termine con basse dosi di aspirina: nonostante sia emerso un eccesso di sanguinamento gastrointestinale nei trattati con aspirina, solo una delle complicanze da sanguinamento è stata fatale e tra le 8.000 persone all'anno trattate con aspirina non è emerso un eccesso di rischio per eventi emorragici cerebrovascolari;

➤ I risultati relativi alla vitamina E possono essere considerati come falsi-negativi, a causa dell'inadeguata potenza raggiunta da un trial prematuramente interrotto. Tuttavia, sono da escludere benefici simili a quelli riportati per l'aspirina, anche alla luce di altri recenti studi (8-10). È ancora in corso il dibattito sulle possibili ragioni delle differenze tra dati epidemiologici e sperimentali controllati (l'assunzione di vitamina E dovrebbe essere iniziata prima, proseguire più a lungo, o essere data a dosi maggiori perché il suo effetto sia percepibile) (11-13). I risultati non conclusivi di questo trial riproducono lo stato attuale delle conoscenze. Pertanto, al momento, non ci sono forti motivazioni per includere gli antiossidanti nelle strategie di prevenzione da raccomandare.

Bibliografia

1. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Epidemiological feasibility of cardiovascular primary prevention in general practice: a trial of vitamin E and aspirin. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:137-42.
2. Stampfer MJ et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.
3. Rimm EB et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-60.
4. Peto R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-6.
5. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
6. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
7. Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
8. Stephens NG et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet* 1996;347:781-6.
9. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
11. Brown M. Do vitamin E and fish oil protect against ischaemic heart disease? *Lancet* 1999;354:441-2.
12. Correspondence. GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999;354:1554-7.
13. Halliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet* 2000;355:1179-80.

Commento degli Autori

La presentazione molto estesa dello studio (non solo fattuale, ma di merito e di metodo) dispensa da commenti generali.

Il quadro di riferimento offerto dal *BIF* suggerisce alcune riflessioni molto più specifiche.

- 1) Il PPP è un promemoria di quali potrebbero essere la logica e le caratteristiche dei trial in Medicina Generale (MG), i cui decreti sono in arrivo: centrati su problemi al confine tra la clinica e l'epidemiologia, con obiettivi di cui i farmaci sono *una* componente, perché ciò che interessa sono le storie dei profili (complessivi, di rischio evitabili, evitati,...).
- 2) È un'occasione di riflessione sulle gerarchie e le autonomie: possono-debbono essere i Medici di Medicina Generale (MMG) quelli che (giocando la propria credibilità ed immagine) propongono liste ragionate di argomenti, di priorità e di senso, da considerare oggetto specifico di sperimentazione. La logica capovolta rispetto a quella praticata operativamente oggi, che vede per il 90% della sperimentazione uno sponsor che non parte dai bisogni più o meno inevasi, ma dalla opportunità di [ri]definire un profilo d'azione di un farmaco. Sarebbe utile e interessante attendersi dalla MG italiana, una vera e propria "shopping list" di temi di trial, che possano essere (con la definizione e la discussione di protocolli con i MMG, e la loro implementazione nelle diverse ASL) un vero e proprio programma organizzato di formazione e di qualificazione permanente.
- 3) Dal trial non sono (né devono essere) trasferibili solo i risultati in termini di raccomandazioni sulla prevenzione farmacologica *Evidence-Based*. Il vero contributo del PPP alla qualità della pratica medica nella prevenzione cardiovascolare (o più in generale) è quello di ricordare, e far vedere come praticabile (e perciò obbligatoria), la registrazione degli eventi che "segnano" le storie dei pazienti (in questo caso mortalità, eventi cardiovascolari): serve solo questo per trasformare la routine assistenziale in valutazione controllata.
- 4) Il PPP è stato uno studio molto controllato e monitorato, come spesso capita quando si fa un'esperienza pilota. È certo difficile far coincidere punto a punto le tante procedure di *Good Clinical Practice* (GCP) e quanto fatto per garantire la qualità sostanziale dei dati dello studio. Confrontandosi con la letteratura e la qualità dei dati finali, i risultati di un monitoraggio rigoroso che non si impone bensì si accompagna al quotidiano, sembrano essere soddisfacenti e prospettano la possibilità e l'opportunità di pensare ad una versione intelligentemente flessibile delle GCP per la MG.
- 5) Forse la lettura più opportuna del PPP nel contesto dello sviluppo della sperimentazione in MG, è quella di considerarlo come un augurio per la stagione che si apre: le "shopping list" possibili e necessarie sono molte. L'augurio che ci siano n-reti di medici che con la stessa autonomia di progettualità sappiano scegliere tra i compratori e le loro offerte.

Celecoxib e rofecoxib: quali evidenze da due nuovi studi?

Nel Bollettino d'Informazione sui Farmaci n. 4, Luglio-Agosto 2000, è stata presentata un'ampia revisione sistematica degli inibitori selettivi della COX-2, celecoxib e rofecoxib, ed è stata preannunciata una valutazione di due nuovi studi relativi agli stessi. Tali studi, denominati CLASS e VIGOR, il primo riferito al celecoxib, il secondo al rofecoxib, sono di seguito sintetizzati.

Problema clinico affrontato dai due studi

Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), **celecoxib** (Artilog®, Artrid®, Celebrex®, Solexa®) e **rofecoxib** (Aroflexx®, Vioxx®), sono attualmente sempre più prescritti perché, rispetto ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) tradizionali, dovrebbero essere meno gastrolesivi. Di fatto, se tale vantaggio esiste, qual è la sua dimensione clinica? E in rapporto ad altri effetti indesiderati dei FANS tradizionali (a livello renale, cardiovascolare, ecc.), celecoxib e rofecoxib presentano vantaggi clinicamente importanti?

Contesto e motivazione delle ricerche

È dimostrato che, rispetto a quanto avviene nei sog-

getti sottoposti a FANS tradizionali, in quelli trattati con celecoxib o rofecoxib si osserva, all'endoscopia, una riduzione significativa delle lesioni superficiali della mucosa di stomaco e duodeno, di solito asintomatiche. Il principale quesito che si pone è se tali lesioni endoscopicamente documentate abbiano rilevanza sul piano clinico, vale a dire possano provocare ulteriori complicanze più gravi, quali emorragie e perforazioni gastrointestinali, in seguito a terapie prolungate. Gli studi CLASS e VIGOR sono stati progettati per rispondere innanzitutto a tale quesito e, in secondo luogo, per documentare il grado di sicurezza e di tollerabilità di celecoxib e rofecoxib a carico di altri tessuti, organi ed apparati.

Titolo
CLASS

Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study

Tossicità gastrointestinale del celecoxib vs farmaci antinfiammatori non steroidei nel trattamento di artrosi e artrite reumatoide: CLASS, uno studio controllato randomizzato (Titolo originale: *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study; a randomized controlled trial*).

Autori

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS.

Burr, Zhao, Kent, Lefkowitz, Verburg, Geis sono dipendenti di Pharmacia; tutti gli altri sono o sono stati consulenti pagati di Pharmacia.

Rivista

JAMA 2000;**284**:1247-55.

Sponsor dello studio

Pharmacia

Disegno

Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato, condotto in 386 centri clinici di Stati Uniti e Canada, che ha posto a confronto celecoxib con ibuprofene o diclofenac nel trattamento di pazienti con artrosi o artrite reumatoide.

Criteri di inclusione

Pazienti di età ≥ 18 anni, con diagnosi di artrosi o artrite reumatoide manifesta da almeno tre mesi al momento dello *screening*, per i quali era previsto un trattamento con un FANS per la durata dello studio.

Criteri di esclusione

Pazienti con disturbi attivi gastrointestinali, renali, epatici o della coagulazione; forme tumorali maligne (a meno di una loro rimozione chirurgica da almeno 5 anni, senza recidive); ulcera esofagea o gastrointestinale nei precedenti 30 giorni; storia di altri interventi chirurgici gastrici o duodenali. Gravidanza, allattamento. Ipersensibilità nota ai farmaci. Vietato l'impiego durante lo studio di FANS (eccetto acido acetilsalicilico a bassi dosaggi ≤ 325 mg), antiulcera (eccetto antiacidi, occasionalmente), antibiotici usati in combinazione con inibitori di pompa o ranitidina per l'eradicazione di *H. pylori*, anti-neoplastici.

Popolazione studiata

8.059 pazienti: 4.573 pazienti (57%) sono stati sottoposti al trattamento per almeno 6 mesi.

Titolo
VIGOR

Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research

Confronto della tossicità di rofecoxib e naprossene a livello del tratto gastrointestinale superiore in pazienti con artrite reumatoide (Titolo originale: *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*).

Autori

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ, for the VIGOR Study Group.

Reicin e Shapiro sono dipendenti di Merck; tutti gli altri sono o sono stati consulenti pagati di Merck.

Rivista

N Engl J Med 2000;**343**:1520-8.

Sponsor dello studio

Merck

Disegno

Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato, condotto in 301 centri di 22 Paesi, che ha confrontato rofecoxib con naprossene in pazienti con artrite reumatoide.

Criteri di inclusione

Pazienti con artrite reumatoide di almeno 50 anni (o di almeno 40, se sottoposti a terapia corticosteroidica prolungata), per i quali era previsto un trattamento con un FANS per almeno un anno.

Criteri di esclusione

Pazienti con storia di altro tipo di artrite infiammatoria, di interventi chirurgici al tratto gastrointestinale superiore, di malattia infiammatoria intestinale, di cancro o di abuso di alcool o di droga nei cinque anni precedenti lo studio, di eventi cerebrovascolari nei due anni precedenti, di infarto miocardico o di *bypass* coronarico nell'anno precedente. Pazienti con *clearance* stimata della creatinina di 30 ml o meno per minuto; con test positivo per sangue occulto nelle feci; con una condizione medica instabile, con obesità patologica. Pazienti che hanno richiesto o erano in trattamento con acido acetilsalicilico, ticlopidina, anticoagulanti, ciclosporina, misoprostolo, sucralfato, inibitori di pompa o anti-H2. Durante lo studio, era permesso il trattamento con corticosteroidi.

Popolazione studiata

8.076 pazienti: 5.742 pazienti (71,1%) hanno assunto il farmaco assegnato per una durata media di 9 mesi.

Trattamento

Un totale di 7.968 pazienti ha ricevuto almeno una dose del farmaco previsto. Di essi, per randomizzazione, 3.987 sono stati assegnati al gruppo celecoxib, 400 mg due volte al giorno; 1.985 ad ibuprofene, 800 mg tre volte al giorno; 1.996 a diclofenac, 75 mg due volte al giorno. Il 20,6% dei pazienti è risultato in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio (≤ 325 mg/die).

Follow up

Durata media del trattamento: 4,2 mesi; il 57% dei pazienti (4.573) ha completato 6 mesi di trattamento.

Eventi misurati

Primario: incidenza per anno di complicanze di ulcere (perforazione, ostruzione, sanguinamento) a carico del tratto gastrointestinale superiore.

Secondari: incidenza per anno di complicazioni ulcerose a carico del tratto gastrointestinale superiore e di ulcere sintomatiche (end point combinato).

Gli stessi eventi (primari e secondari) sono stati valutati in pazienti trattati o non trattati con acido acetilsalicilico.

Risultati

Eventi	CLASS				
	Celecoxib* (n=3.987)	FANS* tradizionali (n=3.981)	RRR	ARR	NNT
<i>Complicanze di ulcere, (perforazione, ostruzione, sanguinamento)</i>	0,76	1,45	47%	0,69%	145
<i>Complicazioni ulcerose e ulcere sintomatiche</i>	2,08	3,54	41%	1,46%	69
Complicanze di ulcere in pazienti trattati con ASA	2,01	2,12	Nessuna differenza		
Complicazioni ulcerose e ulcere sintomatiche in pazienti trattati con ASA	4,70	6,00	22%	1,3%	78
Complicanze di ulcere in pazienti non trattati con ASA	0,44	1,27	65%	0,83%	121
Complicazioni ulcerose e ulcere sintomatiche in pazienti non trattati con ASA	1,40	2,91	52%	1,51%	66

* percentuali per 100 anni paziente

Altri eventi: nel gruppo di pazienti trattati con celecoxib si è osservata una minore frequenza rispetto ai controlli di anemia da sanguinamento (3,1% vs 6%) e di anomalità dei parametri di funzionalità epatica (0,6% vs 2,3%).

L'interruzione della terapia per eventi avversi è stata del 18,4% nel gruppo celecoxib e del 20,6% nel gruppo ibuprofene/diclofenac.

VIGOR

Eventi	VIGOR				
	Rofecoxib* (n=4.047)	Naprossene* (n=4.029)	RRR	ARR	NNT
Complicanze di ulcere, (perforazione, ostruzione, sanguinamento)	0,6	1,4	57%	0,8%	125
Ulcere sintomatiche	2,1	4,5	54%	2,4%	42
Episodi complessivi di sanguinamento	1,1	3,0	62%	1,9%	53

* percentuali per 100 anni paziente

Altri eventi: nel gruppo di pazienti trattati con rofecoxib si è osservata una maggiore incidenza di infarto del miocardio rispetto al gruppo trattato con naprossene: 0,4% vs 0,1% (IC 95% per la differenza: 0,1÷0,6%).

L'interruzione della terapia per eventi avversi è stata del 16,4% nel gruppo rofecoxib e del 16,1% nel gruppo naprossene.

Trattamento

Per randomizzazione, 4.047 pazienti sono stati assegnati al gruppo rofecoxib, 50 mg una volta al giorno; 4.029 a naprossene, 500 mg due volte al giorno.

Follow up

Durata media del trattamento: 9 mesi (range: 0,5 ÷ 13 mesi).

Eventi misurati

Primario: incidenza per anno di eventi clinici a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazione o ostruzione, sanguinamento gastrointestinale superiore, ulcere gastroduodenali sintomatiche).

Secondari: altri eventi indesiderati.

Le evidenze più importanti che emergono dagli studi

1. Nello studio CLASS, celecoxib è stato confrontato con ibuprofene e diclofenac, i due FANS noti per essere tra i meno gastrolesivi: rispetto a questi ultimi, la ricerca non è riuscita a dimostrare che il COX-2 inibitore è in grado di determinare percentuali significativamente più basse di complicanze di ulcere a carico del tratto gastrointestinale superiore (obiettivo primario dello studio). La percentuale di incidenza per anno di perforazione, ostruzione, sanguinamento per celecoxib e FANS non tradizionali è stata rispettivamente pari a 0,76% e 1,45%, con un *trend* a favore del celecoxib che però non ha raggiunto la significatività statistica.

2. Lo studio VIGOR ha posto a confronto rofecoxib con naprossene, dimostrando, a favore del primo, una minore incidenza di complicazioni gastrointestinali gravi, statisticamente significativa; la scelta del farmaco di controllo può essere discutibile, essendo naprossene più gastrolesivo di ibuprofene/diclofenac. La differenza assoluta tra le percentuali di incidenza per anno di perforazione, ostruzione e sanguinamento, 0,6% per rofecoxib e 1,4% per naprossene, è risultata tuttavia di modesta entità, 0,8% (ARR), tanto che bisogna trattare 125 pazienti per un anno per evitare una complicanza di ulcere.

3. Queste moderate riduzioni del rischio assoluto di eventi ulcerosi gravi si traducono in valori molto elevati di riduzioni del rischio relativo (v. Tabelle - CLASS: ARR=0,69%, RRR=47%; VIGOR: ARR=0,8%, RRR=57%).

Il fenomeno si verifica nei trial quando l'incidenza assoluta di eventi è molto bassa sia con il farmaco sperimentale che con il controllo (è questo il caso dei due trial attuali). Spesso i depliant di presentazione riportano solo i valori di riduzione del rischio relativo, determinando nei medici potenziali prescrittori un'impressione esagerata della reale utilità terapeutica del farmaco.

4. L'effetto selettivo dei COX-2 inibitori sulla ciclossigenasi-2, che è un enzima diffuso ubiquitariamente negli organi e tessuti, può avere conseguenze funzionali e cliniche diverse da un tessuto all'altro, da un organo all'altro. Infatti, il 27 febbraio 2001, il Comitato per la sicurezza dei farmaci della *Medicines Control Agency* (<http://www.open.gov.uk/mca/mcahome.htm>) inglese ha segnalato ai medici che gli inibitori selettivi della COX-2 celecoxib e rofecoxib **non** hanno effetto antiaggregante e pertanto **non** forniscono protezione contro gli eventi cardiovascolari ischemici.

Quanto riportato al punto 4 è stato ripreso in un editoriale di *Lancet* (1), con un titolo esplicativo (*NSAIDs and selective COX2-inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection*). I punti essenziali dell'editoriale possono essere così riassunti.

- Negli studi CLASS e VIGOR l'analisi per sottogruppi rivela un fenomeno che può essere definito "comorbidità da competizione (*competing comorbidity*)". Infatti:
 - a. Nello studio CLASS furono ammessi secondo protocollo anche pazienti trattati con dosi profilattiche di aspirina. In questo sottogruppo (il 20% del totale), l'incidenza di eventi gravi (perforazione, emorragie) fu all'incirca uguale nei pazienti trattati con celecoxib e, rispettivamente con FANS non selettivi, indicando che l'aspirina, attiva sulla COX-1, cancellava il beneficio dell'inibizione selettiva della COX-2 operato dal celecoxib. Nei pazienti non co-trattati con aspirina, la riduzione del rischio relativo degli stessi eventi era infatti significativamente più bassa con celecoxib. L'incidenza di eventi cardiovascolari ischemici era uguale nei pazienti trattati con celecoxib (fra i quali quelli a rischio erano protetti dall'aspirina) e in quelli trattati con FANS non selettivi.
 - b. Nello studio VIGOR, in cui i pazienti a eventuale rischio cardiovascolare ischemico non erano protetti con antiaggreganti, la riduzione di rischio di eventi gastrointestinali gravi era significativamente ridotta dal rofecoxib; ma l'incidenza di eventi cardiovascolari ischemici era più elevata nei pazienti trattati con rofecoxib che in quelli trattati con naprossene (0,4% vs 0,1%), indicando che questi ultimi ricevevano una protezione dall'azione antiaggregante del naprossene, FANS non selettivo, assente in quelli trattati con rofecoxib, selettivo per COX-2.
- L'editoriale conclude prospettando la necessità di valutare il rischio cardiovascolare ischemico nei pazienti candidati a un trattamento protratto con antinfiammatori non steroidei, fra i quali quelli con malattie autoimmuni presentano rischio più elevato rispetto alla popolazione generale. I pazienti a rischio cardiovascolare dovrebbero essere trattati preferibilmente con FANS non selettivi.

Bibliografia

1. Boers M. NSAIDs and selective COX2-inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet* 2001;357:1222-3.

I risultati delle terapie negli studi clinici (*efficacy*) e nella pratica clinica (*effectiveness*)

Le linee-guida in campo terapeutico sono informazioni e raccomandazioni di orientamento e di comportamento, finalizzate a portare all'attenzione dei medici interpretazioni condivise di dati e risultati scientifici raggiunti su efficacia ed appropriatezza di interventi farmacoterapici preventivi e curativi, in modo che le decisioni operative siano indirizzate verso le opzioni più razionali. Il loro scopo è di migliorare l'efficacia degli interventi mediante l'identificazione di una buona pratica clinica e il raggiungimento di obiettivi clinici desiderati.

Se questa è la definizione delle linee-guida farmacoterapiche, certamente condivisibile, come mai allora risultano spesso non facilmente trasferibili nella pratica reale? Perché mal si adattano alle condizioni dei pazienti che il medico si trova di fronte?

Le linee-guida di intervento terapeutico si basano, nella maggioranza dei casi, su prove documentali originate da studi clinici controllati randomizzati, di fondamentale importanza per valutare l'efficacia di un trattamento preventivo o curativo in termini di risultati clinicamente utili. Tuttavia, neanche questo tipo di studi è immune da *bias* sostanziali, vale a dire da condizioni o modi di agire che possono influenzare lo svolgimento e la valutazione della sperimentazione. Quando, ad esempio, si vuole condurre un'indagine su un determinato farmaco per una specifica patologia, vengono di solito vagliate molte persone, ma solo un numero limitato di esse è poi scelto, e ciò in base a criteri di inclusione nello studio particolarmente rigidi. Per essere eleggibili, i soggetti sono sottoposti a indagini molto scrupolose al fine di giungere ad una diagnosi estremamente accurata; sono in genere ad alto rischio di eventi sfavorevoli per la patologia considerata; non presentano malattie concomitanti; è molto probabile che aderiscano di buon grado al trattamento proposto e rispondano positivamente ad esso. Oltre a ciò, il trattamento sperimentale è prescritto da medici che, di norma, seguono attentamente un protocollo predefinito; il farmaco indagato è spesso confrontato con un placebo e non con la migliore terapia alternativa in quel momento disponibile; i partecipanti allo studio ricevono particolari attenzioni e consigli per l'esecuzione della terapia sperimentale; per vari motivi, uno studio clinico randomizzato tende ad escludere bambini e anziani, talora le donne, i pazienti in trattamento con altri farmaci, ecc.

La pratica reale generalmente non rispecchia poi questa selezione, nel senso che si tende ad applicare i

risultati dello studio all'universo dei pazienti portatori della patologia indagata, anche a quelli esclusi per i motivi in precedenza ricordati, mentre il farmaco, diversamente dal trial, è talora utilizzato a nuove posologie o frequenze di somministrazione e in combinazione ad altri trattamenti farmacologici.

Va tuttavia ribadito che i risultati degli studi clinici controllati randomizzati sono di fondamentale importanza per conoscere il profilo di efficacia (e di tossicità) di una terapia: è certo che se essa non funziona in condizioni ideali, a maggior ragione non si dimostrerà utile nella pratica quotidiana (1).

Esistono altre cause all'origine delle differenze tra risposte terapeutiche nella pratica sperimentale e in quella reale. Per la prevenzione della coronaropatia, sono attualmente raccomandati numerosi interventi farmacoterapici che fondano la loro documentata utilità su studi clinici controllati randomizzati. Eppure, anche se terapie a base di farmaci antipertensivi, ipocolesterolemizzanti, antiaggreganti e anticoagulanti, beta-bloccanti, ACE-inibitori siano di indiscussa, provata efficacia e siano entrate a far parte di linee-guida nazionali ed internazionali, una percentuale sorprendentemente elevata di pazienti non è trattata in modo ottimale con tali medicinali. All'origine di questo fenomeno, che si osserva anche in altre aree della medicina, esistono molteplici fattori limitativi che riguardano il paziente, il medico e le istituzioni sanitarie; la loro individuazione e descrizione possono essere una fertile area di ricerca epidemiologica e comportamentale, oltre che uno strumento da cui partire per tentare di migliorare la situazione.

Va infine ricordato che, per diversi motivi, comprese considerazioni di ordine etico ed economico, gli studi clinici possono lasciare aperti numerosi interrogativi, pur se condotti in condizioni sperimentali ottimali. Si fa qui riferimento in modo specifico ad indagini su trattamenti di patologie croniche con storia naturale di lunga durata (si pensi, ad esempio, all'AIDS), indagini che, per ovvie ragioni, non sono in grado di fornire un profilo certo e definitivo di efficacia e di tossicità dei farmaci pari a quello che verrà evidenziato quando saranno utilizzati nel lungo periodo.

La consapevolezza delle differenze esistenti tra i risultati di un trattamento eseguito in condizioni sperimentali e quelli poi osservabili nella pratica reale ha indotto gli anglosassoni a coniare due termini distinti: *efficacy*, che è l'efficacia di un intervento nella fase

sperimentale, e *effectiveness* o efficacia dello stesso intervento nella medicina effettiva, reale.

Efficacy è dunque l'efficacia di un intervento sanitario che raggiunge un certo obiettivo o produce l'effetto che si desidera in condizioni sperimentali; *effectiveness* è il risultato che lo stesso intervento produce effettivamente, concretamente, in condizioni di normale attività.

Riferita ai farmaci, l'*efficacy* può essere definita come *l'entità, la grandezza, la rilevanza di un determinato effetto clinico prodotto da un medicinale in condizioni ideali, come in uno studio clinico controllato randomizzato*; l'*effectiveness* è invece *l'entità, la grandezza, la rilevanza di un effetto clinico atteso, di fatto osservabili con lo stesso medicinale in condizioni di reale pratica assistenziale, al di fuori del contesto sperimentale*.

È evidente che l'*effectiveness* di un farmaco non può essere misurata mediante studi clinici controllati randomizzati, in quanto numerose variabili, talora imprevedibili, sono caratteristiche e specifiche del contesto in cui è praticata la medicina ed è utilizzato il medicinale. Tali variabili originano, in varia misura e grado, da particolari caratteristiche dei pazienti (co-morbidità, politerapie, presenza di complicanze, ecc.), ma anche da attitudini, opinioni e orientamenti dei clinici, e non sono o non possono essere previste e tenute in debita considerazione all'interno delle sperimentazioni cliniche.

L'*effectiveness* o efficacia nella pratica reale di un trattamento può essere valutata, in termini quantitativi e qualitativi, mediante i cosiddetti studi osservazionali

(di coorte, caso-controllo), indagini di fase IV che, a differenza degli studi clinici controllati, possono rivolgersi all'universo dei pazienti con una determinata patologia e curati con lo stesso farmaco, indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla presenza di co-morbidità o di altri fattori di rischio. Questo tipo di studi, condotti su migliaia di pazienti, permette anche di evidenziare con maggiore probabilità possibili effetti indesiderati rari, non osservabili nel corso della sperimentazione clinica controllata proprio per il numero più limitato di soggetti in essa inclusi. Come è stato recentemente dimostrato (2,3), se gli studi osservazionali sono ben disegnati, i loro risultati non si diversificano di tanto da quelli ottenuti mediante studi controllati sulla stessa materia (altrettanto ben condotti), ma tutt'al più ne ampliano e ne completano le conoscenze.

Tenendo conto delle caratteristiche degli studi osservazionali e del contesto in cui molti di essi si devono attuare (specie per terapie croniche), è del tutto scontato che un ruolo chiave per la loro esecuzione può competere al medico di medicina generale e al pediatra di famiglia.

Bibliografia

1. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? *BMJ* 1999;**319**:652-3.
2. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;**342**:1878-86.
3. Concato J et al. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;**342**:1887-92.

Le parole chiave di uno studio clinico: gli eventi

Quando si valutano i risultati di uno studio clinico, ciò che maggiormente interessa è se esista una connessione fra un determinato trattamento e gli eventi che ad esso fanno seguito. Può non esservi alcuna connessione se, per esempio, in due gruppi di individui, uno trattato con un farmaco, l'altro con un placebo, non si osservano differenze dei valori medi di un indicatore, quale la pressione del sangue, oppure del rischio di un evento indesiderato, quale la mortalità. Viceversa, la connessione può esistere quando i risultati di un'indagine dimostrano che, in pazienti sottoposti a trattamento sperimentale, un evento avverso si riduce o uno favorevole aumenta. Se uno studio valuta un farmaco per una sua presunta pericolosità, si potrà non riscontrare alcun aumento di eventi avversi nel gruppo di pazienti esposti a tale sostanza rispetto a un gruppo di controllo, oppure si potrà rilevare una connessione fra esposizione ed eventi avversi, la quale suggerisce di conseguenza che il composto è effettivamente nocivo.

Da quanto premesso, si intuisce che un concetto fondamentale nella valutazione dell'efficacia o tossicità di interventi terapeutici è l'**evento**. L'analisi di uno studio spesso esamina la quota di pazienti che presenta parti-

colari eventi adottati come misure di "esito" (in termini di efficacia e di sicurezza) in un gruppo di soggetti sottoposto a un trattamento rispetto a un gruppo di controllo. Questo avviene sempre nel caso in cui l'evento è chiaramente una variabile dicotomica, vale a dire un preciso fenomeno che si manifesta o non si manifesta. Gli esempi di eventi dicotomici in medicina sono molteplici, alcuni negativi come ictus, infarto del miocardio, decesso, ricorrenza di neoplasia, altri positivi come possono essere la cicatrizzazione di un'ulcera, la risoluzione di sintomi, la guarigione.

Anche se i risultati di uno studio non sono inquadrabili nella forma dicotomica sì/no, i ricercatori a volte scelgono di presentarli come se lo fossero. Variabili come la durata di un esercizio fisico prima che insorga dolore al torace, il numero mensile di episodi di angore, la modificazione della funzione polmonare o il numero di chiamate ad un'unità di emergenza, possono essere presentati come valori medi in ciascuno di due gruppi di pazienti posti a confronto. Tali variabili possono tuttavia essere trasformate in valori dicotomici mediante specificazione di un limite o grado di modificazione, che rappresentino un miglioramento o un peggioramento significativi, ed

esaminando poi la percentuale di pazienti al di sotto e al di sopra di tale soglia. Tanto per esemplificare: in uno studio è stato utilizzato il volume di espirazione forzata in un secondo (FEV₁) per valutare l'efficacia di una terapia steroidea orale nella malattia polmonare ostruttiva cronica stabile ed è stato definito "evento" un miglioramento del FEV₁ superiore del 20% rispetto al valore basale (1).

I risultati degli studi con eventi dicotomici di solito vengono presentati in forma di tabella 2 x 2, come di seguito riportato (Tabella 1).

Tabella 1. Esempio di tabella 2 x 2

Esposizione	Esito	
	Si	No
Si	A	B
No	C	D

Per esempio, in uno studio randomizzato sono stati confrontati i tassi di mortalità fra pazienti con le varici esofagee sanguinanti controllate mediante legatura o scleroterapia endoscopica (2). Dopo un periodo medio

di follow up di 10 mesi, 18 pazienti su 64 sottoposti a legatura sono deceduti, a fronte di 29 su 65 pazienti sottoposti a scleroterapia. La Tabella 2 ricapitola i dati di questo studio in una tabella 2 x 2.

Tabella 2. Risultati di uno studio randomizzato che ha confrontato il trattamento di varici esofagee sanguinanti con legatura o scleroterapia endoscopica

Intervento	Esito N. di pazienti		N. totale di pazienti trattati
	Morte	Sopravvivenza	
Legatura	18	46	64
Scleroterapia	29	36	65

In un prossimo articolo saranno prese in considerazione le modalità con cui possono essere espressi i risultati riportati in una tabella 2 x 2.

Bibliografia

1. Callahan CM et al. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;**114**:216-23.
2. Stiegman GV et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;**326**:1527-32.

Prescrivere in base ai numeri

Interpretare con obiettività i dati numerici degli studi clinici – e i risultati che ne derivano – richiede una valutazione attenta del loro significato in relazione a diversi fattori, quali il numero di soggetti coinvolti, l'importanza e la gravità delle patologie considerate e degli eventi misurati nonché la rilevanza in termini di trasferibilità degli effetti osservati.

Non sempre, tuttavia, i risultati vengono espressi utilizzando gli indicatori che possono descrivere in modo più immediato l'effettiva validità del trattamento sperimentato. Per evitare di enfatizzare certi risultati è opportuno saper derivare dai dati presentati gli indicatori più idonei per una valutazione più completa e conseguentemente per un'adeguata prescrizione.

I risultati degli studi clinici sono spesso presentati in termini di **riduzione relativa di rischio (RRR)** di eventi sfavorevoli osservata in un gruppo di pazienti sottoposti a trattamento in sperimentazione (**EER** = Experimental Event Rate) rispetto a un gruppo di controllo (**CER** = Control Event Rate). La riduzione del rischio relativo, di solito espressa in valore percentuale, è un indicatore che, se non completato da ulteriori elementi di valutazione, può enfatizzare l'efficacia del trattamento al di là del suo significato clinico reale. L'esempio di seguito riportato ne dà spiegazione.

Supponiamo che, in uno studio, 10.000 pazienti siano trattati con un farmaco sperimentale e altrettanti (gruppo di controllo) con placebo, e che siano complessivamente evidenziati 1.000 eventi sfavorevoli nel gruppo sperimentale e 2.000 nel gruppo di controllo. La EER è pari al 10% e la CER al 20%. La RRR nel gruppo trattato è del 50%.

In un'altra ricerca clinica, in cui uno stesso numero di pazienti è stato sottoposto a trattamento sperimentale o di controllo, si osservano rispettivamente 100 (EER =

1%) e 200 (CER = 2%) eventi sfavorevoli. Anche in questo caso la RRR nel gruppo trattato è del 50%.

Lo stesso valore RRR (50%) si ottiene se la EER è pari allo 0,1% (10 casi) e la CER allo 0,2% (20 casi) oppure se la EER è 0,01% (1 evento) e la CER 0,02% (2 eventi).

Da tutto ciò deriva che, se la RRR è enucleata dall'incidenza reale dell'evento che in una data condizione clinica si desidera prevenire, è limitatamente significativa e poco utile al medico.

La **riduzione assoluta del rischio (ARR)** è la differenza tra la quota di eventi osservati nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo. Nei quattro casi citati, mentre la RRR è sempre del 50%, la ARR è, in termini percentuali, rispettivamente del 10%, 1%, 0,1%, 0,01%. Detto in altro modo, rispetto al gruppo di controllo, nel primo esempio su 100 pazienti trattati 10 presentano una riduzione del rischio di eventi sfavorevoli; negli altri tre casi, 1 paziente vedrà il rischio di eventi ridotto rispettivamente ogni 100, 1.000, 10.000 pazienti trattati.

Il reciproco della riduzione assoluta del rischio permette di conoscere il numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Questo è l'**NNT** (*Number Needed to Treat*), un indicatore particolarmente utile in campo clinico in quanto offre al medico la possibilità di ragionare in termini di efficacia e di utilità clinica (ma anche di inefficacia, o di scarsa efficacia, o di limitata utilità) di un trattamento oppure di confrontare i vantaggi ottenibili da una serie di interventi finalizzati a un determinato obiettivo.

Formule

I concetti sopra esposti possono essere trasformati in formule matematiche, come di seguito riportato.

$$\text{Incidenza di EER} = \frac{\text{numero di eventi nel gruppo sperimentale}}{\text{numero di soggetti del gruppo sperimentale}}$$

$$\text{Incidenza di CER} = \frac{\text{numero di eventi nel gruppo di controllo}}{\text{numero di soggetti del gruppo controllo}}$$

$$\% \text{ RRR} = \frac{(\text{CER} - \text{EER}) \times 100}{\text{CER}}$$

$$\% \text{ ARR} = \text{CER} - \text{EER}$$

$$\text{NNT per prevenire un evento} = \frac{1}{\text{ARR}}$$

Esempio di applicazione delle formule ai risultati di uno studio clinico

Studio

CLASS: indagine sulla tossicità gastrointestinale di celecoxib rispetto a farmaci antinfiammatori non steroidei tradizionali (ibuprofene, diclofenac) nel trattamento di artrosi e artrite reumatoide (*JAMA* 2000;284:1247-55).

Numero di soggetti

7.968 pazienti con artrosi o artrite sono stati randomizzati: 3.987 sono stati sottoposti a trattamento con

celecoxib, 3.981 a trattamento con ibuprofene o diclofenac. Durata media del trattamento: 4,2 mesi.

Trattamento

Celecoxib 400 mg due volte al giorno; ibuprofene 800 mg tre volte al giorno; diclofenac 75 mg due volte al giorno.

Misura di esito principale

Incidenza per anno di complicanze di ulcere (perforazione, ostruzione, sanguinamento) a carico del tratto gastrointestinale superiore.

Risultati

Gruppo celecoxib: 11 complicanze di ulcere per 1.441 pazienti-anno; gruppo ibuprofene/diclofenac: 20 eventi per 1.384 pazienti-anno.

Calcoli

Incidenza per anno di complicanze di ulcere gruppo celecoxib

$$\text{EER} = \frac{11}{1441} = 0,0076 \text{ (0,76\%)}$$

Incidenza per anno di complicanze di ulcere gruppo ibuprofene/diclofenac

$$\text{CER} = \frac{20}{1384} = 0,0145 \text{ (1,45\%)}$$

Riduzione relativa del rischio di complicanze di ulcere

$$\text{RRR (\%)} = \frac{(0,0145 - 0,0076) \times 100}{0,0145} = 47,5\%$$

Riduzione assoluta del rischio di complicanze di ulcere

$$\text{ARR} = (0,0145 - 0,0076) = 0,0069 \text{ (0,7\%)}$$

Numero di pazienti che è necessario trattare per prevenire una complicanza di ulcere

$$\text{NNT} = \frac{1}{0,0069} = 145 \text{ soggetti}$$

Considerazioni finali

1. I risultati del CLASS evidenziano una riduzione relativa del rischio del 47,5% dell'incidenza per anno di complicanze di ulcere (perforazione, ostruzione, sanguinamento), nei pazienti trattati con celecoxib rispetto a quelli sottoposti a ibuprofene/diclofenac. Questa espressione (RRR), statisticamente corretta, non riassume però appieno il significato clinico della ricerca.
2. Osservando i risultati numerici dello studio, si rileva infatti che l'incidenza per anno di complicanze di ulcere è dello 0,76% nel gruppo trattato con celecoxib e del 1,45% nei gruppi di confronto (ibuprofene/diclofenac). La differenza fra le due cifre, pari allo 0,7%, rappresenta la riduzione assoluta per anno del rischio.
3. Detto in altri termini, se si trattano 1.000 pazienti per un anno con celecoxib, si evitano complicanze di ulcere in 7 di essi; 993 sono invece trattati, per lo stesso periodo, senza beneficio.
4. Questo risultato è efficacemente esprimibile con l'NNT, cioè devono essere trattati per un anno 145 pazienti con artrosi o artrite per evitare una complicanza di ulcere.
5. È dimostrato che quando i risultati di uno studio sono espressi solo come RRR, i medici sono indotti ad interpretarli in termini falsamente ottimistici; è pertanto necessario, nella valutazione degli studi terapeutici, esaminare anche l'ARR e l'NNT da essa ricavato.

Assistenza farmaceutica ospedaliera a domicilio del paziente: condizioni per una pratica attuazione

Premessa

In campo sanitario, un principio ormai accolto con favore e sempre più generalizzato è quello secondo cui sia da privilegiare, quando possibile, la degenza domiciliare del paziente. Per una serie di motivazioni di ordine medico, sociale, psicologico, economico e di altro tipo, si ritiene che la durata di un'eventuale ospedalizzazione debba ridursi al tempo strettamente necessario al trattamento della fase acuta della malattia, la più impegnativa sul piano clinico, mentre gli eventuali interventi diagnostico-terapeutici precedenti o successivi il momento nosocomiale, quando richiesti e programmati, si preferisce siano attuati al domicilio del paziente. L'assistenza domiciliare è quindi diventata nel tempo una pratica sempre più estesa, attuata a favore di pazienti con patologie croniche di tipo evolutivo, o in fase terminale, o che hanno subito gravi interventi e sono in fase di recupero, o di soggetti non autosufficienti in seguito a patologie invalidanti.

Anche la prestazione farmaceutica – intesa non tanto come mera erogazione di farmaci e di presidi medico-chirurgici, ma caratterizzata anche da interventi altamente specialistici (nutrizione artificiale, preparazioni di miscele in fleboclisi per terapia antalgica, antinfettiva, ecc.) – attuata direttamente da strutture sanitarie pubbliche, rientra tra gli interventi previsti dall'assistenza domiciliare. Tuttavia, per essere attuata con correttezza e legittimità, deve sottostare a determinate condizioni e rispettare la normativa vigente.

Le principali leggi ed i provvedimenti a favore dell'assistenza sanitaria domiciliare

La legge 5 giugno 1990, n. 135, dal titolo "Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS" è stata una delle prime ad occuparsi dell'assistenza domiciliare di particolari pazienti. Essa, all'articolo 2, prevedeva che le Unità Sanitarie Locali, sulla base di indirizzi regionali, promuovessero la graduale attivazione di servizi per il trattamento a domicilio dei soggetti affetti da AIDS e patologie correlate, finalizzati a garantire idonea e qualificata assistenza nei casi in cui, superata la fase acuta della malattia, fosse possibile la dimissione dall'ospedale e la prosecuzione delle terapie programmate presso il domicilio dei pazienti. Il trattamento doveva comunque essere attua-

to secondo le stesse modalità previste in ambito nosocomiale, con la consulenza dei medici del reparto stesso e, in più, con la partecipazione all'assistenza del medico di famiglia, la collaborazione del personale infermieristico e tecnico dei servizi territoriali e, quando possibile, del volontariato.

Pur avendo trovato origine dall'AIDS, l'indirizzo sopra esposto a favore della degenza domiciliare veniva successivamente riaffermato come valido, in via generale, dall'articolo 4 della legge 30 dicembre 1991, n. 412 (che demandava alle Regioni il compito di provvedere, con apposito atto programmatico di natura generale, a ristrutturare la rete ospedaliera e ad attuare, obbligatoriamente, il modello del *day hospital*), ma ancor più decisamente dal decreto del Presidente della Repubblica 20 ottobre 1992. Con tale decreto, avente per titolo "Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni per l'attivazione dei posti di assistenza a ciclo diurno negli ospedali", venivano dettati i criteri e le linee-guida a cui dovevano uniformarsi le Regioni e le Province autonome per dare esecuzione alla norma in materia di attivazione del servizio di *day hospital*. È di particolare interesse, per quanto attiene l'assistenza domiciliare, l'articolo 6, in cui, dopo aver affermato la sostanziale equivalenza delle attività prestate nei posti letto di assistenza ospedaliera diurna con le attività di ricovero ordinario, si dispone che "le prestazioni specialistiche di diagnostica strumentale e di laboratorio e le somministrazioni di farmaci nell'assistenza ospedaliera diurna non sono soggette alla partecipazione alla spesa da parte dell'assistito", ed inoltre che "nell'ambito dei cicli di cura programmati, possono essere concessi dall'ospedale anche eventuali farmaci che l'assistito debba assumere al proprio domicilio, ivi compresi quelli autorizzati per il solo uso ospedaliero".

Questo indirizzo contenuto nel decreto del Presidente della Repubblica 20 ottobre 1992 è stato applicato, più o meno compiutamente, dagli organi di governo regionali.

L'orientamento della giurisprudenza in materia di assistenza farmaceutica domiciliare

La sentenza del Consiglio di Stato n. 904/1990

In questi ultimi anni numerose pronunce della magistratura amministrativa si sono conformate al

principio secondo cui la somministrazione di farmaci al domicilio di assistiti affetti da particolari patologie è legittima, purché attuata sotto il controllo e la responsabilità diretta delle strutture ospedaliere eroganti.

Già con decisione n. 904 del 13 novembre 1990, il Consiglio di Stato - Sezione IV, riformando la sentenza del TAR Sardegna n. 392/1982, aveva affermato che la deliberazione della Giunta regionale della Sardegna, con cui veniva disposto di erogare gratuitamente, in regime di *day hospital*, farmaci e presidi utilizzabili da determinate categorie di malati (nel caso in specie: talassemici, diabetici ed emofilici) anche presso i rispettivi domicili, non violava il principio della mera dispensazione dei farmaci agli assistiti, per legge riservata esclusivamente alle farmacie aperte sul territorio, in quanto l'attività conseguente andava inquadrata e vista nell'ottica dell'assistenza ospedaliera e non nella prospettiva dell'assistenza farmaceutica. In altri termini, secondo l'organo giudicante, le caratteristiche del ricovero in *day hospital* dei pazienti - con riguardo al tipo di infermità, alla rigida e ripetuta sorveglianza dei medici, all'apertura di apposite cartelle cliniche con documentazione dei cicli di terapia e della prescrizione e consegna di farmaci e presidi - rendevano attendibile la configurazione dell'istituto come vera forma di organizzazione di tipo ospedaliero; configurazione che le Regioni potevano disporre, senza d'altra parte violare alcuna norma o principio statale.

Le sentenze dei Tribunali Amministrativi Regionali

In tempi più recenti, diversi Tribunali Amministrativi Regionali (TAR) sono stati investiti della questione in seguito alla proposizione di ricorsi da parte di farmacisti o di loro organizzazioni che, nelle concrete modalità di attuazione di forme di assistenza alternative al ricovero ospedaliero, vedevano minacciata la loro riserva nella dispensazione dei farmaci.

I TAR hanno generalmente ribadito il principio che l'erogazione di farmaci anche per uso domiciliare in regime di *day hospital* è legittima poiché si tratta di prestazione eseguita nell'ambito dell'assistenza ospedaliera, e non assimilabile quindi alla distribuzione di farmaci al pubblico, purché venga effettuata sotto la responsabilità della struttura pubblica per l'intero ciclo di terapia e con la costante funzione di controllo dei medici ospedalieri.

La sentenza del Consiglio di Stato n. 6516/2000

Infine, in conformità con l'indirizzo giurisprudenziale ormai consolidato, si è pronunciato il Consiglio di Stato con la decisione n. 6516 del 17 ottobre 2000, di cui di seguito, data la sua importanza, si riportano estesamente le motivazioni. In tale sentenza, il Consiglio di Stato - chiamato a verificare la legittimità della deliberazione di una USL, che aveva attivato un servizio di erogazione diretta dell'ossigeno per la terapia domiciliare a lungo termine di pazienti con

insufficienza respiratoria cronica escludendo le farmacie aperte sul territorio - ha innanzitutto riconfermato il principio stabilito dall'articolo 122 del testo unico delle leggi sanitarie, che prevede un vero e proprio diritto di esclusiva a favore delle farmacie territoriali nella vendita al pubblico di medicinali a dose e forma di medicamento. Peraltro, secondo il Consiglio di Stato, *“l'ossigeno è frequentemente, se non prevalentemente, utilizzato nelle terapie di lunga durata, relative a patologie talvolta croniche; in tali casi l'uso del medicamento, prolungato nel tempo, secondo dosi quotidiane anche molto elevate, riflette un trattamento terapeutico a contenuto specialistico”*; e *“solo in tali circostanze opportunamente delimitate”*, può configurarsi, *“la legittimità di un servizio, direttamente organizzato dalla USL, volto alla distribuzione domiciliare dell'ossigeno a favore di quei soggetti che necessitano di un ciclo curativo particolare, destinato a durare nel tempo e sottoposto a periodiche verifiche da parte del personale sanitario nella residenza dell'assistito o, se ciò è possibile, nei presidi sanitari della USL. In altri termini, la legittimità della dispensazione domiciliare dell'ossigeno va valutata non in funzione del tipo di prodotto erogato all'assistito, ma in considerazione delle speciali caratteristiche del servizio assistenziale organizzato dalla struttura ospedaliera, della natura della patologia curata e delle modalità di attuazione del programma terapeutico definito dal medico responsabile”*.

La sentenza in esame sottolinea, inoltre, come al riguardo l'articolo 28 della legge n. 833/1978, dopo aver affermato il principio secondo cui l'Unità Sanitaria Locale eroga l'assistenza farmaceutica attraverso le farmacie di cui sono titolari gli enti pubblici ed i soggetti privati, tutte convenzionate secondo particolari criteri e modalità, pone un'eccezione a tale regola, consentendo all'Unità Sanitaria Locale, ai suoi presidi e servizi ed agli enti ed istituti con essa convenzionati, di acquistare direttamente i medicinali *“per la distribuzione agli assistiti nelle farmacie di cui sono titolari enti pubblici e per l'impiego negli ospedali, negli ambulatori e in tutti gli altri presidi sanitari”*. Tale articolo riconosce, dunque, da un lato, la *“esclusiva”* delle farmacie territoriali, *“ma valorizza, al tempo stesso, il ruolo delle strutture della USL nella erogazione di attività curative particolari, quando queste non sono riconducibili alla mera dispensazione di farmaci, ma costituiscono applicazione di una peculiare modalità assistenziale, appositamente individuata”*.

Il principio, afferma il Consiglio di Stato, è espresso con particolare chiarezza dall'articolo 25 della stessa legge n. 833/1978, il quale, dopo aver stabilito che *“le prestazioni medico-generiche, pediatriche, specialistiche e infermieristiche vengono erogate sia in forma ambulatoriale che domiciliare”*, dispone in particolare che *“le prestazioni specialistiche possono essere erogate anche al domicilio dell'utente in*

forme che consentano la riduzione dei ricoveri ospedalieri". Sulla base di tali disposizioni si sono ammesse in questi ultimi anni forme alternative al ricovero in strutture ospedaliere, "al fine di razionalizzare il sistema e i costi della ospedalizzazione, assicurando all'assistito e al suo nucleo familiare migliori condizioni di vita nell'espletamento di terapie lunghe ed elaborate". Tali forme alternative di svolgimento dell'attività curativa sono state disciplinate da normative a livello statale e regionale ed hanno assunto, di volta in volta, le denominazioni di "day hospital", "ospedalizzazione domiciliare" e "assistenza domiciliare" (specialistica ed integrata).

Secondo la sentenza del supremo organo di giustizia amministrativa, questi modelli organizzativi, "anche in assenza del personale sanitario nel domicilio dell'assistito", sono caratterizzati "dal qualificato controllo operato dalla struttura ospedaliera sul complessivo trattamento terapeutico, che definisce tempi e modalità del programma curativo e ne verifica l'effettivo svolgimento. Tali forme di assistenza paiono particolarmente giustificate nei casi in cui l'affezione dell'assistito richiede cure prolungate nel tempo le quali, anche nell'arco della giornata, impongono una somministrazione frequente di medicinali. Ora, anche in queste situazioni, l'assistenza svolta dall'USL presenta le caratteristiche oggettive del trattamento terapeutico ospedaliero, disposto sotto la responsabilità del medico specialistico ed attuato con strumenti complessi". Ne consegue che "in questi casi la distribuzione dei medicinali può essere legittimamente effettuata al domicilio dell'assistito, senza necessità di passare attraverso l'acquisto del preparato dalla farmacia territoriale, perché il prodotto si inserisce, sostanzialmente, nella terapia tipicamente ospedaliera".

Il Consiglio di Stato fa poi riferimento alla normativa contenuta nell'art. 6 del DPR 20 ottobre 1992 e nel DPR 1 marzo 1994 di approvazione del Piano Sanitario Nazionale, la quale prevede "la dispensazione di farmaci per la utilizzazione al domicilio degli assistiti per patologie croniche stabilizzate a forte impatto sociale quale aspetto complementare di una prestazione complessiva il cui nucleo essenziale è caratterizzato dalla continuità dell'assistenza e dalla sorveglianza dei sanitari, nonché dalla flessibilità di una terapia che consente di alternare degenze, controlli e verifiche in una linea di assistenza integrata caratterizzata da sostanziale continuità che in nulla sostanzialmente diverge da una normale prestazione di assistenza ospedaliera".

A parere del Consiglio di Stato, "l'articolo 25 della legge n. 833/1978, dunque, senza contraddire il principio generale della riserva alle farmacie territoriali dell'attività di mera dispensazione dei medicinali a favore degli assistiti, prende atto della

nuova e complessa articolazione dei servizi curativi svolti dalle USL, ammettendo, se non incoraggiando, l'organizzazione di prestazioni specialistiche complesse al di fuori dello spazio fisico dei presidi ospedalieri, erogate anche al domicilio dei destinatari della terapia, sotto il controllo e la responsabilità del personale medico addetto alla branca specialistica considerata".

La sentenza in esame contiene due rilievi finali di particolare importanza. Il primo è che "la regola espressa dalla normativa statale è suscettibile di ulteriori precisazioni a livello regionale e va attuata da ciascuna USL tenendo conto delle concrete realtà operative e dell'autonomia organizzativa riconosciuta all'ente". Il secondo afferma che "la distribuzione domiciliare del medicamento non può essere affatto giustificata da mere esigenze di contenimento della spesa sanitaria, ma soltanto da concrete ed effettive necessità di attuazione di programmi terapeutici alternativi alle tradizionali cure in ambiente ospedaliero".

Conclusioni

È ormai assodato che la giurisprudenza riconosce la legittimità della prestazione farmaceutica direttamente attuata da strutture sanitarie pubbliche a favore di pazienti domiciliari. Tenendo conto di tutto ciò e dell'esperienza maturata in merito da molte Aziende sanitarie in questi ultimi anni, si può affermare che tale pratica è possibile se:

- concerne particolari tipi di medicinali, utilizzati in malattie caratterizzate da cronicità, forte impatto sociale, o prognosi molto lunga;
- il programma terapeutico impone cicli prolungati di assunzione del medicamento o frequenti somministrazioni;
- la prestazione curativa è effettuata in diretta correlazione con la competente struttura specialistica, tenuta ad indicare la puntuale diagnosi della malattia ed il percorso terapeutico conseguente;
- il presidio nosocomiale svolge un controllo adeguato, sebbene non necessariamente continuativo, sullo svolgimento della terapia e sui suoi risultati (con apposita cartella clinica);
- la struttura erogante tiene un registro dei farmaci consegnati al domicilio del paziente;
- il medico di famiglia del paziente è opportunamente informato e coinvolto nel programma di cura.

È da sottolineare che i farmaci a carico del SSN, per i quali la Commissione Unica del Farmaco ha previsto anche la distribuzione diretta da parte delle Aziende sanitarie locali, sono di norma utilizzati per le condizioni cliniche e rispondono alle modalità d'impiego in precedenza ricordate.

Nota 56 e prescrizione a carico del SSN

In seguito ad alcune richieste di chiarimenti da parte dei medici di medicina generale sulla modalità di prescrizione a carico del SSN degli antibiotici della nota 56*, si è ritenuto opportuno riportare alcune precisazioni a tal proposito.

La nota 56 riguarda antimicrobici potenti di impiego selettivo in determinate affezioni critiche (teicoplanina, rifabutina) a spettro antibatterico limitato ai soli gram negativi "difficili", simile, nei riguardi di questi, alle cefalosporine di III e IV generazione (aztreonam), ovvero (imipenem + cilastatina) da riservare, per potenza di efficacia clinica a vasto raggio, ai casi più delicati, cercando di conservare, **con una prescrizione inizialmente ospedaliera** confortata da adeguate indagini microbiologiche, la loro pienezza di azione antibatterica evitando il più possibile l'insorgenza di resistenza.

Le motivazioni da cui ha origine la nota 56 si basano, infatti, non solo sulla criticità d'uso clinico degli antimicrobici in essa compresi, ma anche su rilevanti aspetti medico-sociali a tutela della salute pubblica per il costante aumento di resistenza verso gli antimicrobici,

legato ad un impiego spesso indiscriminato e non selettivo. Attualmente, il problema di assicurare un uso sempre più mirato degli antimicrobici, per controllare l'insorgere delle resistenze, viene riconosciuto a livello internazionale come una vera e propria emergenza sanitaria.

In merito alla modalità di prescrizione e dispensazione a carico del SSN, si sottolinea che, ai fini della rimborsabilità, la prescrizione può essere redatta sia direttamente dal centro ospedaliero - utilizzando il ricettario del SSN - sia, su indicazione dello stesso centro, da parte del medico di medicina generale secondo le modalità vigenti (indicazione della nota e controfirma).

In questo modo si garantisce di fatto la possibilità di proseguire, qualora necessario, a livello domiciliare ed a totale carico del SSN, una terapia antimicrobica mirata e specifica prescritta in ambito ospedaliero, previa individuazione della patologia, assicurando in modo concreto la continuità assistenziale ospedale-territorio.

* **NOTA 56:** Classe A, limitatamente al trattamento prescritto in ambito ospedaliero. *Principi attivi:* Aztreonam; Imipenem + Cilastatina; Rifabutina; Teicoplanina.

Prescrizione e rimborsabilità dei farmaci antipsicotici atipici e/o di ultima generazione

Le note 71 e 71-bis sono state abolite dalla CUF e i farmaci antipsicotici atipici e/o di ultima generazione (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone) di nuova generazione possono essere ora prescritti senza alcuna limitazione riguardo alle indicazioni terapeutiche (naturalmente nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate). *La CUF ha previsto tuttavia che i medicinali a base di tali farmaci possano essere prescritti a carico del SSN da parte del medico di medicina generale solo sulla base di una diagnosi e di un piano terapeutico predisposti da centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome.*

Con questa modalità prescrittiva, si è inteso coinvolgere il medico di medicina generale nella gestione complessiva dei problemi di salute del proprio assistito faci-

litando, nel contempo, l'accesso ai farmaci da parte del paziente che non è più obbligato a rivolgersi allo specialista per il rinnovo della prescrizione e la continuazione della terapia.

Si è voluto altresì riconoscere nelle Regioni e nelle Province Autonome i soggetti più idonei all'individuazione e all'accreditamento dei centri e delle strutture specializzate, essenziali per la definizione del piano terapeutico, garantendo in tal modo al paziente appropriatezza e qualità delle prestazioni richieste. Si è inoltre assicurata la massima libertà all'autorità regionale e provinciale nella scelta dei centri specializzati, siano essi pubblici o privati, e ciò nel rispetto dell'autonomia decisionale periferica (molto spesso rivendicata) e della consapevolezza dell'esistenza di situazioni e realtà sanitarie territoriali tra loro molto diversificate.

Il mercato farmaceutico mondiale nel 2000

Come nelle edizioni degli anni scorsi, si riportano in questa rubrica del BIF i dati di vendita dei farmaci sul mercato mondiale. L'analisi, basata sui dati dell'IMS Health (<http://www.imshealth.com>), società che conduce indagini di mercato a livello internazionale, mostra il valore complessivo delle vendite di farmaci nel 2000 e consente di evidenziarne le variazioni rispetto all'anno precedente sia sui singoli mercati principali, sia in relazione alle diverse categorie terapeutiche. Molto interessante appare anche il confronto del consumo dei farmaci in Italia con quello di altri Paesi.

L'IMS Health riferisce che, nel 2000, le vendite dei farmaci nel mercato mondiale hanno fatto registrare un incremento del 9%, determinando una spesa di 221,6 miliardi di dollari.

L'analisi è stata condotta prendendo in considerazione le vendite attraverso le farmacie aperte al pubblico dei 12 principali mercati a livello mondiale (v. Tabella 1), ed ha evidenziato come il Nord America sia l'area geografica che presenta i più alti tassi di crescita (+13%), immediatamente seguita da Australia e Nuova Zelanda (+12%), e America Latina (+10%).

Relativamente all'Europa, le vendite dei primi 5 mercati hanno presentato, complessivamente, un crescita dell'8%, per una spesa di quasi 51 miliardi di dollari.

Considerando le classi terapeutiche a maggiore incidenza di spesa a livello mondiale, i farmaci per il sistema muscolo-scheletrico hanno mostrato il maggior incremento (+17%), seguiti dai farmaci per il sistema nervoso centrale (+15%). L'analisi delle vendite delle diverse aree geografiche evidenzia, peraltro, che tali farmaci hanno presentato il più alto tasso d'incremento delle vendite sia nel Nord America – dove sono note-

volmente aumentati i consumi degli antiepilettici - sia in Europa (rispettivamente +18% e +11%).

Sul mercato giapponese le vendite di farmaci seguono ancora un trend al ribasso, con un tasso di crescita del 3% (per una spesa pari a 51,4 miliardi di dollari), che è il più basso degli ultimi due anni.

I tre principali mercati sudamericani hanno fatto registrare a fine anno un incremento delle vendite del 10%; tale risultato è stato favorito da un tasso di crescita pari al 7% in Brasile e al 22% in Messico, che è risultato il Paese con il maggiore incremento a livello mondiale. L'Argentina, per la prima volta nell'analisi condotta dall'IMS Health dal 1999, non ha fatto registrare un valore negativo.

Nella Tabella 1 sono riportate le vendite dei primi 12 mercati farmaceutici nel 2000, che, come si è detto, sono state valutate complessivamente in circa 221,6 miliardi di dollari.

Le principali classi terapeutiche

Nei Paesi oggetto dell'indagine, l'IMS identifica 16 classi terapeutiche leader. Tra queste (v. Tabella 2), i farmaci attivi sul sistema muscolo-scheletrico

Tabella 1. Vendite dei primi 12 mercati farmaceutici nel 2000

PAESE	VENDITE 2000 (miliardi di dollari)	INCREMENTO% 2000 vs 1999 (1)
Nord America	102,909	13
USA	97,385	13
Canada	5,524	16
Europa (2)	50,920	8
Germania	14,424	6
Francia	13,283	9
Italia	9,035	10
Regno Unito	8,888	6
Spagna	5,290	9
Giappone (3)	51,434	3
America Latina (4)	13,480	10
Brasile	5,153	7
Messico	4,905	22
Argentina	3,422	0
Australia/Nuova Zelanda	2,849	12
Totale	221,592	9

(1) L'incremento è calcolato nella moneta locale

(2) Vendite dei primi cinque mercati: Germania, Francia, Italia, Regno Unito e Spagna

(3) Inclusive le vendite delle farmacie ospedaliere

(4) Vendite relative ai tre principali mercati: Brasile, Messico, Argentina

hanno presentato il più alto incremento nelle vendite (+17%), seguiti da quelli per il sistema nervoso centrale (+15%) e dai farmaci per il sistema genito-urinario (+12%).

I cardiovascolari si confermano come la classe terapeutica a maggiore incidenza di spesa, valutata in oltre 42,7 miliardi di dollari, seguiti dai farmaci per il siste-

ma nervoso centrale che, con una spesa di oltre 35 miliardi di dollari, risultano nel 2000 la seconda categoria terapeutica e superano, rispetto all'anno precedente, i farmaci attivi sull'apparato gastrointestinale e il metabolismo.

Per quanto riguarda in particolare il mercato italiano, le principali classi terapeutiche in ordine decrescente di

Tabella 2. I primi 12 mercati farmaceutici - Vendite delle principali classi terapeutiche nel 2000

CLASSE TERAPEUTICA	VENDITE 2000 (miliardi di dollari)	INCREMENTO % 2000 vs 1999 (1)
1 Sistema cardiovascolare	42,753	+8
2 Sistema nervoso centrale	35,120	+15
3 Apparato gastrointestinale e metabolismo	33,889	+7
4 Antinfettivi	21,941	+4
5 Sistema respiratorio	20,529	+10
6 Sistema muscolo-scheletrico	12,931	+17
7 Sistema genito-urinario	12,508	+12
8 Citostatici	8,349	+8
9 Dermatologici	8,059	+6
10 Sangue e organi emopoietici	6,992	+9
11 Organi di senso	4,896	+8
12 Agenti diagnostici	4,025	+8
13 Ormoni	3,615	+5
14 Vari	3,471	+7
15 Soluzioni per uso ospedaliero	2,120	-3
16 Antiparassitari	0,394	+1

(1) L'incremento è calcolato nella moneta locale

spesa sono riportate nella Tabella 3, che evidenzia altresì l'incidenza percentuale delle varie classi sul totale della spesa per farmaci in Italia, e la variazione percentuale rispetto all'anno precedente.

La classe a maggiore incidenza di spesa risulta, come nel 1999, quella dei cardiovascolari (24%), seguita dai farmaci per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo (14%), dagli antinfettivi (12%) e dai farmaci per il sistema nervoso centrale (12%).

Il maggiore incremento nelle vendite rispetto all'anno precedente è stato realizzato, in Italia, dagli agenti diagnostici (+19%); tale dato, tuttavia, non appare molto significativo nel contesto globale, visto che tale classe terapeutica rappresenta solo l'1% della spesa totale. Elevati incrementi sono stati poi mostrati dai farmaci per il sistema muscolo-scheletrico e da quelli attivi su sangue ed organi emopoietici (entrambi +18%), nonché dai cardiovascolari e dai farmaci attivi sugli organi di senso (entrambi +12%).

La Tabella 3 riporta anche la posizione occupata da ciascuna classe terapeutica nella graduatoria delle vendite sul mercato europeo e negli Stati Uniti. Come si

può osservare, il mercato italiano rispecchia sostanzialmente quello europeo: l'unico rilevante scostamento riguarda gli antinfettivi, che rappresentano in Italia la terza classe per incidenza di spesa, e solo la quinta in Europa.

Rispetto agli USA, invece, le vendite del mercato farmaceutico italiano presentano maggiori discrepanze: il caso più significativo è rappresentato dai farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, che negli USA sono la classe a maggiore incidenza di spesa e quella con il più alto tasso di incremento delle vendite, mentre occupano solo il quarto posto nelle vendite italiane e mostrano il quinto tasso di incremento.

Da questo punto di vista, le vendite di farmaci sul mercato italiano si discostano anche dal dato Europeo: come è stato segnalato in precedenza, infatti, i farmaci per il sistema nervoso centrale hanno fatto registrare il più alto incremento nelle vendite non solo negli USA, ma anche in Europa. Questo ha comportato, rispetto all'anno precedente, il passaggio di tali farmaci dal terzo al secondo posto nelle vendite delle classi terapeutiche maggiormente vendute a livello mondiale.

Tabella 3. Mercato italiano - Vendite delle principali classi terapeutiche

CLASSE TERAPEUTICA	Vendite 2000 (milioni di dollari)	Incidenza %	$\Delta\%$ 2000 vs 1999	in Europa ⁽¹⁾	in USA
1 Sistema cardiovascolare	2.192	24	12	(1)	(2)
2 Apparato gastrointestinale e metabolismo	1.306	14	9	(2)	(3)
3 Antinfettivi	1.057	12	4	(5)	(5)
4 Sistema nervoso centrale	1.054	12	10	(3)	(1)
5 Sistema respiratorio	766	8	11	(4)	(4)
6 Sistema genito-urinario	542	6	12	(6)	(6)
7 Sistema muscolo-scheletrico	524	6	18	(7)	(7)
8 Citostatici	409	5	1	(8)	(9)
9 Sangue e organi emopoietici	367	4	18	(10)	(11)
10 Dermatologici	295	3	6	(9)	(8)
11 Organi di senso	196	2	12	(12)	(10)
12 Ormoni	162	2	10	(11)	(14)
13 Agenti diagnostici	114	1	19	(13)	(13)
14 Vari	30	0	10	(14)	(12)
15 Soluzioni per uso ospedaliero	15	0	2	(16)	(16)
16 Antiparassitari	6	0	2	(15)	(15)
Totale	9.035				

(¹) Dati relativi ai primi cinque mercati: Germania, Francia, Italia, Regno Unito e Spagna.

ERRATA-CORRIGE

Si comunica che nella recente pubblicazione *“I farmaci del servizio sanitario nazionale”*

- alle pagine 303, 365, 502 deve essere aggiunta la specialità medicinale a base di BECLOMETASONE (ATC: R03BA) “CLENIL sospensione da nebulizzare 20 flac. Monodose 0,8 mg/2 ml”; AIC: 23103132; ditta CHIESI; classe A; L. 25.600;
- alle pagine 184, 375, 565 deve essere aggiunta la specialità medicinale a base di CEFIXIMA (ATC: J01DA) “SUPRAX flac 100 ml granulato 2% + misurino dosatore + siringa dosatore”; AIC: 27127101/N; ditta WYETH LEDERLE S.P.A; classe A; L. 42.900;
- alle pagine 304, 368, 486 deve essere aggiunta la specialità medicinale a base di BUDESONIDE (ATC: R03BA) “AIRCORT 40 mg sospensione pressurizzata per inalazione contenitore sottopressione da 200 erogazioni”; AIC: 33736012/N; ditta ITALCHIMICI SPA; classe A; L. 63.800;
- alle pagine 304, 368, 486 deve essere aggiunta la specialità medicinale a base di BUDESONIDE (ATC: R03BA) “AIRCORT 100 mcg spray nasale sospensione flacone nebulizzatore 200 erogazioni”; AIC: 33736024/N; ditta ITALCHIMICI SPA; classe B; L. 40.200;
- alle pagine 313 e 470 al posto di “surfattante alveolare bovino” leggasi “surfattante alveolare suino”.

Raloxifene e tamoxifene

Egregio Direttore,

Il *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* nella sua nuova, altamente apprezzata, versione svolge certamente un ruolo importante nel fornire alla classe medica non solo il punto di vista istituzionale in tema di farmaci, ma anche elementi fondamentali per un aggiornamento scientifico e utili strumenti per una corretta interpretazione di quanto appare in letteratura, e che può avere impatto nella pratica medica. L'impostazione scientifica ed il rispetto dei principi della medicina basata sulla evidenza fanno del *Bollettino* uno dei riferimenti cardine per numerosi medici che ad esso guardano per un costante aggiornamento scientifico, indispensabile per la buona pratica clinica.

Ha quindi destato un po' di sorpresa la lettura, nel numero 4/2000 del *Bollettino*, dell'articolo intitolato "Raloxifene: riduzione del rischio di fratture vertebrali", in cui vengono analizzati i dati pubblicati da Ettinger et al. (*JAMA* 1999;282:637-45), ed in cui il raloxifene viene insolitamente definito "analogo del tamoxifene".

Il raloxifene è una molecola non-steroidea appartenente, come il tamoxifene, ad una classe di farmaci definiti recentemente Modulatore Selettivo del Recettore Estrogenico (SERM) e noti in passato con il termine di antiestrogeni, o analoghi degli estrogeni (1,2). L'appartenenza alla stessa classe di farmaci, e l'azione simile su alcuni tessuti o apparati, non dovrebbe tuttavia bastare a definire tutte le molecole di quella classe come ognuna analoga dell'altra.

Dal punto di vista del medico di medicina generale, che rappresenta l'interlocutore principale del *Bollettino*, dovrebbero essere le indicazioni cliniche del farmaco, più che le sue analogie chimiche e strutturali, a caratterizzare maggiormente il farmaco stesso. Nel caso specifico, definire il raloxifene un analogo del tamoxifene potrebbe ingenerare nel medico l'impressione che i due farmaci siano confrontabili in termini di caratteristiche

farmacologiche e cliniche, con la possibilità che egli giunga ad una errata convinzione che i due farmaci hanno indicazioni analoghe.

Esistono differenze strutturali fra le due molecole - il raloxifene è un derivato benzotiofenico, il tamoxifene è un derivato trifeniletilenico - che sono alla base dei diversi effetti che i due farmaci esplicano su alcuni tessuti, in particolare sul tessuto endometriale. Studi di preclinica nell'animale e studi clinici nella donna in post-menopausa suggeriscono che il raloxifene non stimola l'endometrio, risultando privo di attività estrogenica su questo tessuto (3-7), sul quale invece il tamoxifene ha dimostrato proprietà estrogeno-agoniste (8-9).

Esistono anche differenze nelle indicazioni per cui i due farmaci sono registrati: il raloxifene è indicato per la prevenzione ed il trattamento della osteoporosi post-menopausale; il tamoxifene è indicato per il trattamento del carcinoma mammario.

Alla luce di queste considerazioni, mi auguro che, proprio per il ruolo svolto dalla Sua rivista ed in virtù della considerazione che ad essa viene attribuita, Lei vorrà accogliere e rivolgere ai Suoi lettori questa precisazione.

Dott. Angelo Camporeale
Clinical Research Physician
Eli Lilly Italia

Bibliografia

1. Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum *Endocrine Reviews* 1999;20:418-34.
2. Clemett D et al. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2000; 60:379-411.
3. Bryant HU et al. A pharmacological review of raloxifene. *J Bone Miner Metab* 1996;14:1-9.
4. Macgregor JJ, Jordan VC. Basic guide to mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 1998;50:151-96.
5. Kauffman RF et al. *Drug News Perspect* 1999;12:223-33.
6. Cummings SR et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.
7. Goldstein SR. Update on Raloxifene to prevent endometrial-breast cancer. *Europ J Cancer* 2000;36(Suppl 4):S49-56.
8. Fisher B et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J National Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
9. Fisher B et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.

La redazione risponde

Nel *Bollettino* n.4/2000 è stato pubblicato un articolo dal titolo "Raloxifene: riduzione del rischio di fratture vertebrali", che riprendeva in forma sintetica uno studio precedentemente pubblicato su *JAMA* (1). Nel capitolo "Contesto e motivazioni della ricerca", era tra l'altro riportato: "Il raloxifene, un analogo del tamoxifene, appartiene alla classe di farmaci detti SERM, o *Selective Estrogen Receptor Modulators*, cioè è un modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni..." È l'unico accenno al tamoxifene che si è fatto nella revisione dello studio di *JAMA*, dedicato interamente a valutare l'efficacia comparativa (vs placebo) del raloxifene nell'osteoporosi post-menopausale.

Al Comitato scientifico del *BIF* pare eccessiva la preoccupazione del dottor Camporeale che il riferimento al tamoxifene possa ingenerare nel medico, specie in quello di medicina generale, "l'impressione che i due farmaci siano confrontabili in termini di caratteristiche farmacologiche e cliniche, con la possibilità che egli giunga ad una errata convinzione che i due farmaci hanno indicazioni analoghe", riflettendo essa un atteggiamento che talora si riscontra in chi opera nell'industria farmaceutica: quello di etichettare ogni specialità medicinale con/per una sua specificità terapeutica, così da evitare possibili inquinamenti conoscitivi da parte dei medici.

Che il raloxifene sia un analogo del tamoxifene è un dato reale. Infatti, è un composto benzotiofenico chimicamente correlato al tamoxifene (2); entrambi

i farmaci si legano ai recettori degli estrogeni ove esercitano una serie di effetti agonisti o antagonisti specifici su particolari tessuti (3); come il tamoxifene, il raloxifene mostra di essere agonista estrogeno a livello di osso e fegato, antagonista recettoriale nel tessuto mammario (3).

Esistono pure delle diversità tra i due farmaci: in particolare, mentre il tamoxifene è agonista estrogeno parziale a livello di utero, il raloxifene mostra di non esercitare effetti agonisti su endometrio o miometrio e, in studi su animali, di bloccare gli effetti stimolatori su tali tessuti di estrogeni e tamoxifene (3).

Questi stessi dati clinico-farmacologici sono confermati in numerosi altri scritti di riviste mediche.

“Il raloxifene è un modulatore selettivo del recettore estrogenico simile al tamoxifene, dotato di gradi differenti di effetti estrogenici agonisti o antagonisti su diversi tessuti” (4).

“Il raloxifene è un analogo del tamoxifene con attività estrogenica di tipo agonista/antagonista. La sperimentazione animale ne ha dimostrato una selettività tissutale, con antagonismo su utero e mammella (inibisce la proliferazione dell'epitelio mammario e dell'endometrio) e agonismo su osso e metabolismo lipidico (preserva la densità minerale ossea e ha un effetto ipolipemizzante)” (5).

In definitiva, il tamoxifene può essere considerato il capostipite dei SERM, registrato ed utilizzato come antineoplastico in virtù del suo effetto antiestrogenico sul tessuto mammario; il composto è dotato anche di azione protettiva a livello del tessuto osseo. Il raloxifene è un altro SERM, efficace nella prevenzione della perdita di tessuto osseo nella post-menopausa e, per tale indicazione, è stato autorizzato al commercio. Sulla base dei dati clinici attualmente disponibili non è possibile attribuire al raloxifene l'attività terapeutica del tamoxifene per il carcinoma mammario o un migliore profilo di sicurezza per il carcinoma dell'endometrio.

Va tuttavia segnalato che, in base ai risultati del sopra citato studio di *JAMA* (1), il raloxifene sembra esercitare un'azione protettiva sull'incidenza del cancro al seno in donne osteoporotiche in post-menopausa, tanto che, per veri-

ficare in modo approfondito questa interessante potenzialità terapeutica, è stato progettato uno studio comparativo denominato STAR, *Study of Tamoxifen and Raloxifene*. In altri termini lo studio, sponsorizzato dal *National Cancer Institute* degli Stati Uniti e che vedrà coinvolte 22.000 donne postmenopausali ad aumentato rischio di cancro al seno, dovrà testare l'efficacia del raloxifene nel ridurre la probabilità di insorgenza del cancro mammario, comparandola con quella già provata del tamoxifene.

Bibliografia

1. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
2. Raloxifene to prevent postmenopausal osteoporosis. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1999;37:33-6.
3. Bryant HU et al. A pharmacological review of raloxifene. *J Bone Miner Metab* 1996;14:1-9.
4. Raloxifene nell'osteoporosi postmenopausa. *The Medical Letter*. Ed. Italiana. Anno XXVII, No 10 (No 1022 Ed. USA), 1998:49-50.
5. Coen D. Raloxifene. *Occhio Clinico* 2000;2:25.

Lamivudina nell'epatite B e nota 32 bis

Pubblichiamo di seguito due lettere (con i relativi commenti della redazione) pervenute prima della revisione della nota 32 bis di cui alle pagg. 53 e 54 si riporta la versione aggiornata di prossima pubblicazione in GU.

Spettabile Redazione,

desideriamo esprimere la nostra perplessità circa il contenuto delle ultime note relative alla terapia dell'epatite cronica B anti-HBe positiva (nota 32 e nota 32 bis pubblicate sul supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale n.7 del 10.1.2001). Le “note” ci paiono “stonate” per motivazioni di carattere scientifico, metodologico, clinico ed economico.

Sono discutibili, dal punto di vista scientifico, in quanto in contraddizione con i risultati di studi condotti da gruppi di riferimento (tali risultati sono stati presentati a convegni internazionali negli ultimi due anni ed in corso di pubblicazione su riviste internazionali, (1-3). Tali

esperienze dimostrano come il trattamento con interferone (IFN) sia in grado di rallentare la progressione di malattia epatica verso le sue complicanze (scompenso funzionale e sviluppo di epatocarcinoma), in particolare nei soggetti che hanno spento l'attività di malattia dopo la sospensione del trattamento. Sulla base di tali dati riteniamo che il trattamento con IFN sia utile anche se non sufficiente.

A tale proposito, è importante ricordare come il 50-70% dei pazienti anti-HBe positivi sottoposti al trattamento con IFN ottengano una risposta durante il trattamento, che corrisponde ai criteri usualmente utilizzati per definire l'efficacia, anche nel caso dell'epatite cronica C: cioè normalizzazione delle transaminasi e caduta della viremia al di sotto della soglia di sensibilità delle tecniche di ibridizzazione e miglioramento istologico (biopsia effettuata al termine della terapia). Anche in questa patologia, come nell'epatite cronica C, esiste il problema della recidiva post-trattamento, in quanto solo il 10-28% dei pazienti trattati manterrà la risposta nel successivo follow up.

L'epatite cronica anti-HBe positiva non deve essere paragonata alla classica forma HBeAg positiva, in quanto presenta caratteristiche virologiche ed immunologiche sostanzialmente diverse: costituisce una fase differente di malattia, nella quale il rapporto virus/ospite è significativamente modificato.

Conseguentemente, valutare l'efficacia di un trattamento sulla base dei criteri utilizzati per la forma HBeAg positiva è fuorviante ed erroneo.

L'impostazione metodologica che ha guidato la definizione delle indicazioni terapeutiche è contraddittoria, in quanto il criterio utilizzato per definire l'efficacia del trattamento non è univoco.

a) *Trattamento con IFN*: come precedentemente indicato, il 50-70% dei pazienti trattati beneficia in corso di terapia (normalizzazione di ALT, caduta dei livelli viremici al disotto della soglia dei test non di *Polymerase Chain Reaction* (PCR), miglioramento istologico), il 10-28% mantiene dopo la sospensione (la percentuale di coloro che mantengono la risposta aumenta con la durata della terapia);

b) *Trattamento con lamivudina*: il 65-80% dei pazienti trattati beneficia in corso di terapia (normalizzazione di ALT, cadu-

ta dei livelli viremici al di sotto della soglia dei test non di PCR, miglioramento istologico), il 13% mantiene dopo la sospensione (con il prolungamento della terapia aumenta il rischio di sviluppare resistenza al farmaco: il *breakthrough* virologico è osservato nel 50% dei pazienti trattati per un periodo medio di 23 mesi).

In base al dato a) l'IFN non viene ritenuto efficace; in base al dato b) la lamivudina viene ritenuta efficace.

Dal punto di vista *clinico*, le note possono indurre a scelte terapeutiche pericolose e a rischio di danno grave nei pazienti. Dalla premessa delle note citiamo: "D'altra parte, la sospensione della terapia nei soggetti in remissione espone al rischio di riasacerbazioni, osservate nel 15-20% dei casi, in un terzo dei quali con epatite clinicamente grave". Sulla base di tali elementi, le conclusioni sono di trattare solo per 18 mesi e quindi di sospendere la terapia esponendo i pazienti (1 su 5) a rischio di epatite grave. Un'aggravante del rischio posto dalle note è l'indicazione terapeutica "Queste osservazioni suggeriscono di limitare l'uso della lamivudina ai pazienti con forme gravi di epatite con o senza cirrosi o con cirrosi HBV-DNA positive in fase pre-trapianto". Tali indicazioni terapeutiche comportano un elevato rischio di indurre episodi di severa riattivazione di malattia in pazienti non passibili (almeno al momento) di terapie alternative ed esclude dal trattamento soggetti in fasi più precoci di malattia, che potrebbero beneficiare di lunghe remissioni di malattia e che, comunque, non presenterebbero il rischio di scompenso funzionale al momento della recidiva.

Le note sono *economicamente* dannose perché costringono i medici che ritengono di trattare pazienti con interferone o con lamivudina, per indicazioni diverse dalla note (cosa frequentissima dati i presupposti scientifici e logici suddetti), a ricoverare i pazienti, con costi aggiuntivi enormi.

Ringraziando per l'attenzione, ci è gradita l'occasione per porgere distinti saluti.

(Lettera firmata)

2. Brunetto MR et al. Outcome of chronic anti-HBe positive hepatitis B: a prospective long-term cohort study. 10th International symposium on viral hepatitis and liver diseases. Atlanta 9-13 april 2000. Abstract 63:34.
3. Papatheodoridis GV et al. Long term follow-up after initial response to interferon in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;**32**:4 abstract 874.

La redazione risponde

Nella lettera, che riguarda il trattamento dell'epatite cronica B Anti-Hbe positiva, si osserva che:

1. le percentuali di risposta biochimica e virologica sostenuta (AST/ALT normali e HBV-DNA negativo dopo un periodo superiore a 6-12 mesi dalla sospensione del trattamento) sono all'incirca uguali per IFN e lamivudina; pertanto non si vede la ragione per escludere l'IFN e ammettere la lamivudina;
2. la limitazione a 18 mesi di trattamento con lamivudina espone i pazienti al rischio di gravi riasacerbazioni alla sospensione;
3. la nota implica che chi vuole trattare i pazienti con IFN - o anche con lamivudina per indicazioni diverse dalle note - è obbligato a ricoverarli, con costi enormi.

Le risposte alle 3 osservazioni sono le seguenti:

1. Sin dai primi studi, compresi quelli citati dagli estensori della lettera, si è dimostrato che la risposta biochimica e virologica sostenuta all'IFN nell'epatite B anti-Hbe positiva è bassa e insoddisfacente. Nella *review* citata nella nota (1) si rileva che "Thus, treatment with IFN, although fairly successful in the HbeAg-positive form, has had little effect in the HbeAg-negative form." Nel tentativo di aumentarne l'efficacia, l'IFN è stato impiegato in dosi più elevate e/o per una maggior durata. In uno studio randomizzato a 3 bracci, le dosi di IFN andavano da 9 a 18 megaunità, tre volte la settimana per 6 mesi, con regimi variamente differenti. A 34 mesi, ottenevano una risposta sostenuta 6/72 pazienti (8,3%). Il commento degli stessi Autori su questo risultato è espresso nel titolo del

lavoro (2). Un altro trial randomizzato (3) ha protratto per 24 mesi il trattamento con 6 megaunità tre volte la settimana in un braccio di 21 pazienti; di questi, 5 sospesero il trattamento per eventi avversi e 7 (33%) ebbero una risposta sostenuta. Questo dato, su una casistica così piccola, andrebbe esteso prima di poter influire su decisioni regolatorie. Un problema aggiuntivo, con questi dosaggi e con una durata così protratta del trattamento, riguarda la tollerabilità e la *compliance*. È difficile che - al di fuori delle motivazioni operanti all'interno di un trial - regimi di trattamento così pesanti siano generalizzabili, e non è proponibile che il trattamento con IFN possa essere proseguito a tempo indefinito per mantenere il controllo dell'epatite.

I dati sulla risposta sostenuta alla lamivudina nell'epatite B HbeAg negativa (o Anti-HBe positiva) sono preliminari: in 2/15 pazienti (13%) a 12 mesi dopo la sospensione in un ministudio italiano (4); in 6/54 (11%) in uno studio di follow up del braccio trattato in un trial (5). Così, le percentuali di risposta sostenuta sembrano simili per IFN e lamivudina, come sembrano ammettere gli autori della lettera. La differenza che fa preferire la lamivudina e scartare l'IFN è dovuta ai regimi necessari per ottenere questa risposta usando IFN, con dosaggi e durata di trattamento difficilmente sostenibili fuori trial, e certamente compromettenti per lungo tempo la qualità di vita. Gli stessi risultati ottiene la lamivudina, somministrabile per via orale (1 cpr al dì), che è eccezionalmente ben tollerata e virtualmente priva di significativi effetti indesiderati.

2. Il grave inconveniente della lamivudina è che essa induce mutazioni che possono determinare resistenza al trattamento, se esso si protrae oltre 1-2 anni. L'incidenza di mutazioni (ma raramente con resistenza) era del 27% a 1 anno in un trial randomizzato (6). Clinicamente più importanti sono i dati di riattivazione virale e ri-aumento di ALT riportati in un altro studio (7): le percentuali di risposta virologica e biochimica erano rispettivamente del 96% e dell'88% fra il 6° e il 9° mese di trattamento; entrambe si riducevano al 40-50% dopo il 30° mese di trattamento. Questi episodi di *break-*

1. Brunetto MR et al. Chronic anti-Hbe positive hepatitis B: a prospective cohort study. *J Hepatol* 1999;**30**(Suppl 1):54 abstract.

through possono determinare gravi attacchi di epatite (8), benché questo non risulti frequente (7). D'altra parte, la sospensione della lamivudina è seguita da esacerbazioni dell'epatite in circa il 15-17% dei casi, con carattere di severità nel 5% (9). I dati riassunti indicano che la decisione di un trattamento con lamivudina determina, a distanza di 1-2 anni, un dilemma di difficile soluzione: proseguire o sospendere. Per questi motivi la nota limita la prescrivibilità della lamivudina ai casi gravi e rapidamente evolutivi, nei quali è in ogni caso opportuno arrestare l'attività virale (e in questo la lamivudina è fortemente e intensamente efficace), e ai pazienti in attesa di trapianto, nei quali offre vantaggi estremamente positivi per le fasi pre- e posttrapianto. La limitazione a 18 mesi del trattamento è una delle soluzioni possibili che andrà rivalutata prima della scadenza, in base a nuove evidenze scientifiche (nuovi antivirali, da associare o da far seguire alla lamivudina? nuove osservazioni che consentano una più documentata opzione nelle modalità di trattamento?). In breve, la lamivudina è una risorsa terapeutica il cui profilo di uso è da definire ulteriormente; l'IFN sembra, invece, avere esaurito le possibilità di ulteriori guadagni terapeutici, data la sua limitata efficacia e gli insostenibili effetti indesiderati delle dosi necessarie a ottenere questa, pur limitata, efficacia.

3. La terza osservazione è poco comprensibile, dato che è inverosimile un ricovero tanto lungo quanto dovrebbe essere un trattamento con IFN o lamivudina. Per gli aspetti economici, che non hanno avuto peso nell'estensione della nota, si consideri comunque il costo di un anno di IFN alla dose di 30 megau-nità/settimana (tale era il dosaggio in un trial multicentrico italiano) (4) e lo si confronti ad un anno di lamivudina alla dose standard di 100 mg/die per l'epatite B: rispettivamente oltre 29 milioni vs circa 3 milioni e 600 mila lire.

3. Lampertico P et al. A randomized controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis Be antigen in serum. *Hepatology* 1997;**26**:1621-5.
4. Santantonio T et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV-DNA positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;**32**:300-6.
5. Tassopoulos NC et al. Post-lamivudine treatment follow up of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1999;**30**(Suppl 1):S117.
6. Tassopoulos NC et al. Efficacy of lamivudine in patients with Hepatitis B e Antigen-negative/Hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;**29**:889-96.
7. Hadziyannis SJ et al. Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;**32**:847-51.
8. Liaw YF et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD Motif mutation during lamivudine therapy (HBV; non-randomized trial). *Hepatology* 1999;**30**:567-72.
9. Honkoop P et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;**32**:635-9.

Spettabile Redazione,

la recente nota CUF sull'uso della lamivudina (GU n.7 del 10/01/2001, nota 32 bis) ribadisce la differenza nelle opzioni terapeutiche fra l'epatite cronica B HBeAg positiva, divenuta minoritaria nel territorio nazionale, e la forma anti-HBe positiva attualmente predominante.

Mentre nelle forme HBeAg positive l'opzione della lamivudina si confronta con l'indicazione terapeutica primaria dell'interferone (IFN), nelle forme anti-HBe positive la dismissione dell'IFN, giustamente adottata e motivata dalla scarsa efficacia generale e dalla limitata tollerabilità della citochina, lascia come unica opzione terapeutica la lamivudina. In questo contesto, non vi è un end point terapeutico simile alla sierconversione ad anti-HBe, come nel caso dell'epatite cronica HBeAg positiva, né il farmaco è risultato finora capace di indurre sierconversione definitiva da HBsAg ad anti-HBs.

Nelle forme anti-HBe positive l'efficacia terapeutica della lamivudina è fornita dalla capacità del farmaco di reprimere la sintesi dell'HBV mutato

nella regione precore; poiché la replicazione virale dell'HBV mutato sostiene la malattia, viene annullato il momento patogeno. Alla sospensione della terapia, la recidiva del virus originale selvaggio è inevitabilmente quasi sempre accompagnata da una crisi citolitica importante. Donde l'opportunità, una volta iniziata la terapia, di continuarla indefinitamente; il procrastinare la terapia pone il rischio sostanziale dell'emergenza di mutanti YMDD, ma l'esperienza accumulata finora suggerisce che l'insorgere di tali mutanti si accompagna ad enzimologia epatica normale o a malattia minore rispetto a quella causata dalla riemersione del virus originale; talché nella situazione clinica in cui va usata la lamivudina (ben puntualizzata dalla CUF nelle forme severe ed evolutive non candidabili al trapianto) lo svantaggio clinico prevedibile dal mantenimento a lungo termine della lamivudina appare, dai follow up di 3 anni finora disponibili, decisamente inferiore al rischio di recidiva clinica della malattia una volta riemerso il virus selvaggio.

A tale proposito, la normativa CUF di sospensione della terapia con lamivudina a 18 mesi, che nella forma sostenuta da virus selvaggio trae il suo razionale dal bilancio fra risposta attesa (sierconversione HBeAg positivo → anti-HBe positivo) ed il rischio di suscitare mutanti, pare tuttavia incongruente nei pazienti anti-HBe positivi, perché la sospensione a 18 mesi vanifica lo scopo "calmierante" della terapia, inducendo un inevitabile nuovo picco epatico dovuto al riemergere del virus selvaggio. Mentre è auspicabile che tale limitazione temporale sia annullata dalla CUF nel prossimo futuro, vi è il problema contingente dei pazienti in terapia già da tempo e prima della pubblicazione della nota, che possono trovarsi negato il farmaco perché hanno raggiunto il 18° mese di terapia.

Chiedo quindi possibili indicazioni da dare nell'immediato ai pazienti, ai curanti ed ai farmacisti, per poter mantenere la terapia con lamivudina nell'epatite cronica anti-HBe positiva.

Prof. Mario Rizzetto

Direttore dell'Unità Operativa Autonoma
Direzione Universitaria Gastroepatologia
Ospedale Molinette, Torino

Bibliografia

1. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;**31**:781-93.
2. Oliveri F et al. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastro* 1999;**94**:1366-72.

La redazione risponde

L'attuale stato di conoscenze sul trattamento dell'epatite B HBeAg negativa con o senza Anti-HBe è in stato di fluidità. È possibile che nuovi antivirali di sintesi possano sostituire la lamivudina, o essere ad essa associati, come è già avvenuto per l'HIV. La nota non ignora il rischio di una sospensione della lamivudina. Per questo motivo ha indicato il margine di tempo di 18 mesi, in previsione di possibili nuove acquisizioni e della programmata riedizione annuale delle note. È a questo riguardo importante ricordare che i 18 mesi vanno intesi a partire dal giorno in cui la nota entra in vigore, dato che essa non ha valore retroattivo.

I livelli di rischio cardiovascolare e la nota 13

Spettabile Redazione,

siamo cardiologi e ricercatori di Cardioricerca, Associazione per la Ricerca Cardiologica, interessati e attivi nel settore dell'epidemiologia cardiovascolare con particolare attenzione per la predizione del rischio cardiovascolare. Venuti a conoscenza della nuova edizione della cosiddetta "Nota 13" emanata dalla CUF, che riguarda la prescrizione delle statine al fine della prevenzione primaria e secondaria di alcune malattie cardiovascolari, ci permettiamo di esprimere il nostro disaccordo totale sulle modalità con cui è stato affrontato l'argomento in termini di prevenzione primaria.

I problemi che avvertiamo sono i seguenti:

1. Esistono anzitutto contraddizioni in termini nel paragrafo che riguarda la "ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta". Infatti vi si enuncia che "vengono considerati a rischio elevato i soggetti senza un episodio di cardiopatia ischemica" ma il significato di quest'ultima dizione non è definito: qualsiasi manifestazione? oppure un episodio maggiore?

In seguito si dice che tali soggetti debbono avere "...un rischio maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni ..."

e anche in questo caso non viene indicato cosa si intende per primo evento cardiovascolare (anche se nel sottotitolo si specifica maggiore).

Si invita poi a stimare il rischio "...utilizzando le carte del rischio coronarico elaborate da alcune società europee..." trascurando il semplice fatto che tale carta del rischio riguarda i soli eventi coronarici e non quelli più genericamente cardiovascolari.

Si ignora inoltre che in tali carte europee, derivate dallo studio americano di Framingham, l'end point è costituito da qualsiasi evento coronarico anche minore (ma non altri eventi cardiovascolari maggiori o minori che si voglia).

2. Il fatto più grave è costituito dall'aver trascurato la nozione, ampiamente dimostrata, che le funzioni di rischio coronarico prodotte in studi del Nord America e del Nord Europa non possono e non devono essere impiegate nelle popolazioni del Sud Europa e in quella italiana, perché così facendo il rischio viene esageratamente sovrastimato.

In appendice vengono indicate 4 voci bibliografiche, 2 delle quali non recenti e 2 recentissime, che hanno dimostrato in modo definitivo queste affermazioni. Alleghiamo inoltre gli estratti delle 2 voci più recenti relative ad articoli comparsi nel 2000 su riviste internazionali.

Tra gli esperti del settore (a livello internazionale) esiste un accordo unanime in base al quale vanno impiegate funzioni di rischio derivate solo da studi condotti nei paesi in cui vengono applicate, salvo dimostrare la compatibilità di funzioni che derivano da altri paesi. Per esempio dalla voce bibliografica n. 2 risulta che funzioni di rischio prodotte nel Nord Europa predicono con errori accettabili il rischio in Nord America e viceversa.

Il problema della stima del rischio coronarico o cardiovascolare non è nuovo e i presupposti teorici e pratici erano stati risolti all'80%, anche in Italia da chi scrive, almeno 20 anni orsono, ma all'epoca non era di moda parlare di "rischio globale", tale concetto veniva denigrato da parte dei clinici, forse perché non compreso nel suo significato e nella sua importanza, e quanto prodotto in questo ambito è stato ampiamente dimenticato.

Si ricorda che:

– nel 1980 fu prodotto un Manuale

del Rischio Coronarico basato su dati italiani;

– nel 1998 è stato prodotto un *software* per la stima del rischio coronarico, denominato RISCOR-98, anch'esso basato su dati italiani;

– nel 1999 è stata prodotta una carta del rischio coronarico semplificata derivata da calcoli eseguibili con RISCOR-98;

– attualmente è in produzione una carta del rischio cardiovascolare ed un nuovo *software* per la stima del rischio cardiovascolare, entrambi basati su dati italiani numericamente più ampi.

Ci meravigliamo come i membri della CUF, che rappresentano il massimo della scienza medica italiana, non siano a conoscenza o non abbiano voluto considerare questi fatti, prendendo alla fine la decisione di proporre uno strumento inadeguato che produce errori sostanziali.

Alessandro Menotti

Paolo Emilio Puddu

Mariapaola Lanti

Bibliografia

1. Keys A et al. Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation* 1972; **45**:815-28.
2. Keys A et al. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; **13**:141-54.
3. Menotti A et al. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; **84**:238-44.
4. Menotti A et al. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; **21**:365-70.

La redazione risponde

La lettera dei cardiologi e ricercatori di Cardioricerca, inviata alla CUF, presenta una grave omissione e un evidente errore di indirizzo.

Innanzitutto, gli scriventi non hanno colto il salto qualitativo introdotto dalla nuova stesura della nota 13 riguardante la rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti. Infatti, si è passati da una concezione rigida e vincolante (per altro molto criticata da clinici, ricercatori e medici di medicina generale) a una flessibile, ampiamente accettata dalle Società scientifi-

che nazionali e internazionali, fondata sull'uso appropriato dei farmaci in relazione alla valutazione del rischio cardiovascolare globale. Sulla base del precedente testo della nota 13, il medico era autorizzato a prescrivere una statina solo a quei soggetti nei quali si poteva riscontrare la combinazione di più determinazioni di colesterolemia maggiori di 290 mg/dl e la presenza di almeno una di altre 4 condizioni di rischio, non sempre facilmente evidenziabili. Attualmente, invece, il medico che intenda valutare l'efficacia di un trattamento farmacologico è indirizzato a individuare il rischio del singolo soggetto.

In secondo luogo, il disaccordo espresso al testo dell'attuale nota 13, invece che essere rivolto alla CUF, avrebbe dovuto più propriamente essere indirizzato agli epidemiologi, ai cardiologi, alle società scientifiche italiane, agli organi istituzionalmente deputati a produrre le evidenze scientifiche. Tutti costoro, pur sapendo da alcuni decenni che il rischio cardiovascolare degli italiani è inferiore a quello degli americani, non sono stati in grado di produrre un'affidabile e validata carta del rischio coronarico della popolazione italiana.

La CUF concorda pienamente con il messaggio della lettera, secondo cui vanno impiegate funzioni di rischio derivate da studi condotti nei pazienti in cui verranno applicate. Per tale motivo, nel giugno del 2000 (6 mesi prima la stesura definitiva delle note), la CUF aveva coinvolto ufficialmente l'Agenzia Sanitaria per i Servizi Regionali, il gruppo di lavoro sul Progetto Nazionale Linee Guida e gli esperti di epidemiologia cardiovascolare dell'Istituto Superiore di Sanità, ponendo il problema di quale carta del rischio utilizzare per individuare i soggetti a rischio elevato da trattare farmacologicamente, sottolineando la necessità di adottare una carta del rischio che esprimesse in modo affidabile il rischio cardiovascolare della popolazione italiana e sollecitando quegli stessi organismi a produrre un documento entro la fine dell'anno, in modo da incor-

porarlo nella nuova stesura della nota 13.

All'inizio del processo di rielaborazione delle note era infatti disponibile solo la carta del rischio preparata e ufficialmente adottata dalla Società Europea di Cardiologia, dalla Società Europea dell'Aterosclerosi, dalla Società Europea dell'Ipertensione, dalla Società Internazionale di Medicina Comportamentale, dalla Società Europea di Medicina di Base e dal *Network European Heart* (1); la Nuova Zelanda (2), la Germania (3) e il Regno Unito (4) disponevano già allora di carte del rischio predisposte dalle società scientifiche nazionali e specifiche per le rispettive popolazioni. In Italia era stata prodotta dal Gruppo di Studio "Prevenzione della cardiopatia ischemica" una carta del rischio, tratta sostanzialmente dai dati italiani del *Seven Country Study*, in cui, tra l'altro, il rischio dei soggetti diabetici non veniva distinto in base al sesso; quella carta non è mai stata approvata dagli organi istituzionali né adottata dalle società scientifiche nazionali di cardiologia.

Nel corso della stesura della nota 13 venne pubblicato, dagli stessi autori della lettera inviata alla CUF, un confronto tra la funzione di rischio derivata dai dati dello studio Framingham, sulla quale era stata prodotta la carta europea, e una funzione di rischio italiana (5). Nell'articolo si evidenziava sostanzialmente la sovrastima del rischio della popolazione italiana qualora fosse stato applicato quel modello; infatti, con la funzione di Framingham, 44 caselle su 120 corrispondevano a un rischio maggiore del 20%, mentre con il modello italiano solo 4 caselle. Quell'articolo, pubblicato su una rivista europea, aveva ovviamente lo scopo di dimostrare le differenze predittive dei due modelli e non certo quello di proporre una carta del rischio italiano; in tal caso infatti l'articolo avrebbe trovato naturale sede sulla rivista ufficiale della Federazione Italiana di Cardiologia e avrebbe riportato i dati non solo dei maschi, ma anche delle donne e dei soggetti di ambo i sessi con diabete.

Nel mese di settembre, lo stesso gruppo di ricercatori ha pubblicato, questa volta su una rivista inglese (6), un confronto di incidenza di eventi cardiovascolari tra le aree del Nord e del Sud Europa, ribadendo il concetto che, tra le due aree, esiste un rischio cardiovascolare differente in soggetti con analoga esposizione ai principali fattori di rischio cardiovascolari. Anche in questo caso, l'assenza di dati riguardanti il rischio delle donne e dei diabetici ha impedito l'adozione della carta come riferimento per la rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti.

La CUF ha avuto, ancora nel febbraio del 2001, un'audizione ufficiale con alcuni membri del Progetto Nazionale delle Linee Guida che hanno illustrato l'avanzamento del loro lavoro e hanno espresso la speranza di poter produrre la carta del rischio cardiovascolare della popolazione italiana entro la fine dell'anno. La CUF ovviamente adotterà e renderà allora disponibile a tutti i medici, tramite il *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, la carta del rischio cardiovascolare italiano prodotta dagli organi competenti e approvata dalle società scientifiche nazionali.

Bibliografia

1. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force European and other Societies on Coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;**19**:1434-503.
2. Dyslipidaemia Advisory Group. 1996 National Heart Foundation clinical guidelines for the assessment and management of dyslipidaemia. *N Z Med J* 1996;**109**:224-31.
3. Yudkin JS, Chaturvedi N. Developing risk stratification charts for diabetic and nondiabetic subjects. *Diabet Med* 1999;**16**:219-27.
4. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000;**320**:705-8.
5. Menotti A et al. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J*. 2000;**21**:365-70.
6. Menotti A et al. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000;**84**:238-44.

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.