

Si informa che è in corso di distribuzione il  
*Formulario del Servizio Sanitario Nazionale* (farmaci di classe A, B, H)

# I farmaci del servizio sanitario nazionale

ANNO I - N. 1/2001

## PRINCIPI ATTIVI E CATEGORIE ATC

## FARMACI DEL S.S.N. IN COMMERCIO AL 1° GENNAIO 2001

ELENCO PER ORDINE DI CATEGORIE ATC

ELENCO PER PRINCIPIO ATTIVO

ELENCO PER ORDINE DI SPECIALITÀ

## NOTE CUF



MINISTERO DELLA SANITÀ  
DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE  
DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

# bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO VIII - N. 1 GENNAIO-FEBBRAIO 2001

## EDITORIALE

- 1 *Farmacoeconomia: una disciplina in cerca di identità*

## DALLA CUF

- 3 *Attività della CUF nel periodo 1998-2000*

## AGGIORNAMENTI

- 8 *La depressione e gli antidepressivi*  
1. *La depressione in medicina generale*  
13 *Terapia antipertensiva: la controversia si riaccende*  
14 *Gli antipsicotici di nuova generazione, o atipici, rappresentano realmente un salto di qualità?*  
15 *I farmaci acido-soppressori sono sovrautilizzati in ospedale?*

## DALLA LETTERATURA

- 16 *Temi dibattuti nel 2000*

## FARMACOVIGILANZA

- 23 *Bupropione (CORZEN®, QUOMEM®, ZYBAN®): aggiornamenti sulla sicurezza*  
24 *Segnalazioni di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con REMICADE® (influximab)*

## DALLA SPERIMENTAZIONE ALLA PRATICA CLINICA

- 26 *Acido acetilsalicilico vs eparina nella prevenzione dell'ictus*

## ABC DEGLI STUDI CLINICI

- 31 *Quando si può/deve interrompere una sperimentazione clinica*  
34 *Prescrivere in base ai numeri*

## NOTIZIE DAL DIPARTIMENTO

- 37 *Sperimentazione clinica dei meclinali: il Ministero della Sanità istituisce l'Osservatorio Nazionale*  
39 *Principali disposizioni della Legge finanziaria 2001 in tema di farmaci e assistenza farmaceutica*

## COME PRESCRIVERE

- 40 *Chiarimenti sulle Note CUF*

## FARMACOUTILIZZAZIONE

- 42 *Il primo rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia nel 1° semestre 2000*

## CORRISPONDENZA CON I LETTORI

- 44 *Lettere*

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO



MINISTERO DELLA SANITÀ  
DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE  
DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

## BOLLETTINO D'INFORMAZIONE SUI FARMACI Bimestrale del Ministero della Sanità

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

<b>Direttore scientifico:</b>	Dott. Luigi Bozzini
<b>Comitato scientifico:</b>	Prof. Dino Amadori Dott. Marco Bobbio Dott.ssa Franca De Lazzari Dott. Marino Massotti Prof. Nicola Montanaro Dott. Michele Olivetti Prof. Luigi Pagliaro Prof. Paolo Preziosi Dott. Alessandro Rosselli Prof. Alessandro Tagliamonte
<b>Redattore capo:</b>	Dott. Filippo Castiglia
<b>Redazione:</b>	Dott. Renato Bertini Malgarini Dott.ssa Emanuela De Jacobis Dott.ssa Francesca Tosolini

## 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:

$$[EER - CER] / CER$$

## Farmacoeconomia: una disciplina in cerca di identità

Fino a qualche decina di anni fa, molte persone, *in primis* la maggioranza dei medici, pensavano che il concetto di scarsità delle risorse non dovesse avere cittadinanza nel mondo sanitario. Oggi, invece, esso è ampiamente accettato, ed è giusto che sia così, visto che i fondi destinati alla sanità non sono illimitati ed è irrealistico pensare ad una dilatazione incontrollata della spesa. Per questo motivo, insieme all'efficacia di un intervento sanitario ed ai rischi che esso può comportare, viene data sempre più rilevanza ad una terza variabile, cioè al suo costo. In altri termini, oltre all'utilità di un intervento, ne viene valutata la convenienza economica.

Questo cambiamento di atteggiamento ha determinato un'esplosione di testi e riviste dedicati a valutazioni economiche di procedure, processi e programmi sanitari; trova eco in un fiorire di convegni e incontri; si concretizza in numerose iniziative promozionali, accademiche e non, di specifici corsi di perfezionamento e di specializzazione.

Le strutture pubbliche e private coinvolte in sanità guardano con particolare attenzione ai costi della salute, anche se probabilmente a partire da prospettive tra loro diverse. Le prime si muovono, o si dovrebbero muovere, nella logica di un impiego razionale delle risorse al fine di una loro corretta allocazione; il privato, che è il principale erogatore di strumenti e mezzi diagnostico-terapeutici alla sanità pubblica, oltreché di servizi e tecnologie sanitarie, tende a prospettare, di ogni intervento, l'utilità sul piano socio-sanitario e i vantaggi su quello economico.

Il contenzioso che spesso si viene a creare tra i due soggetti, pubblico e privato, può essere superato in modo razionale e scientifico proprio dalla "economia sanitaria" che, tra i suoi compiti principali, annovera quello di studiare l'utilità di interventi sanitari in rapporto alla loro convenienza economica.

La farmacoeconomia è una branca specifica dell'economia sanitaria finalizzata a valutare i costi di trattamenti con farmaci, rapportati ai potenziali benefici e rischi d'impiego e tenuto conto del contesto e delle condizioni in cui e per cui tali trattamenti sono attuati.

Ma chi dovrebbe essere abilitato a condurre analisi di farmacoeconomia o, più in generale, di economia sanitaria? Ovviamente la risposta non può essere che a

senso unico: una struttura competente ed indipendente.

In un articolo di *Annals of Internal Medicine* del 1996, intitolato "Produrre consenso, commercializzare verità: linee guida per valutazioni economiche"<sup>(1)</sup>, Robert Evans, uno degli economisti sanitari più illustri a livello internazionale, sottolineava che "*una pseudo-disciplina, la farmacoeconomia, è stata evocata all'esistenza dalla magia del denaro, dando origine a propri esperti, conferenze e riviste. Ci sono molti farmaci, e ci sono molti soldi, e dunque questo campo sta fiorendo rigoglioso...*".

Nessuno può negare che l'industria farmaceutica abbia le competenze per condurre analisi di utilità e convenienza economica di una farmacoterapia. Appare però intuitivo che i risultati di uno studio, la loro interpretazione e la loro presentazione possono essere influenzati dall'interesse del produttore nei confronti del suo prodotto. Come spesso è possibile osservare, le analisi farmacoeconomiche sono strumenti promozionali, condizionati dai potenziali risultati che potranno provocare sulle vendite. Quando è presentata una nuova specialità, non si afferma che essa è più efficace, ma si enfatizza che è molto più utile per il servizio sanitario sul piano del rapporto costo/efficacia. E anche se il suo costo è di fatto più elevato di altre terapie, si argomenta che i risparmi si realizzeranno in altri settori della sanità. In generale, i dossier di presentazione di nuove specialità medicinali concludono con l'affermazione che il nuovo intervento ridurrà la patologia, il numero e la durata delle ospedalizzazioni, le assenze dal lavoro e farà risparmiare la sanità pubblica.

Anche l'università o i centri specializzati privati indubbiamente sono dotati di capacità e strumenti per attuare studi farmacoeconomici, ma può essere garantita la loro indipendenza se chi promuove e paga la ricerca è la stessa industria che produce il farmaco? In questo caso è normale che possa instaurarsi un conflitto d'interessi, specie se le aspettative dello sponsor sono orientate, prevalentemente o del tutto, al buon esito (per lui) dello studio.

Qualcuno sostiene che ogni nuovo dossier sul profilo di efficacia e di sicurezza di un medicinale, da sottoporre all'autorità sanitaria per la registrazione e la determinazione del prezzo, dovrebbe sempre essere accompagnato da un'analisi farmacoeconomica che ne

valuti costi e convenienza economica. Tutto ciò può avere senso quando il prodotto si propone con le caratteristiche dell'innovatività, ma è discutibile che possa servire se si è di fronte ad una modesta modifica dell'esistente (a meno che lo studio non rientri nella strategia di mercato dell'azienda e non gratifichi chi deve condurre lo studio).

È indubbio che la qualità degli studi di farmacoeconomia è direttamente proporzionale alla correttezza ed obiettività della loro impostazione e conduzione. In un certo senso, si ripete per la farmacoeconomia quanto è già avvenuto per la sperimentazione clinica. Il percorso per indagare efficacia e tossicità dei farmaci ha conosciuto negli ultimi 50 anni una progressione evolutiva, molto dibattuta dalla comunità scientifica e non ancora esaurita, che ne ha definito i contenuti metodologici e di merito e ne ha favorito la crescita qualitativa.

La farmacoeconomia è probabilmente una disciplina ancora più esposta al rischio di tutti i *bias* metodologici che sono tuttora attuali per la ricerca clinica ed epidemiologica, e ciò per una serie di motivazioni e di implicazioni: etiche, sociali, politiche e filosofiche oltre che tecnico-scientifiche e professionali. Come per

le ricerche finalizzate a valutare l'utilità clinica di un intervento farmacoterapico, il problema cruciale dell'analisi sta sempre nell'individuazione di obiettivi reali, definiti e scelti per la loro rilevanza sanitaria e non commerciale, per mezzo dei quali valutare e confrontare la convenienza economica di un intervento farmacologico rispetto ad altri interventi, farmacologici o di altra natura.

Al di là delle ormai numerose "linee-guida" sul come devono essere condotte le ricerche farmacoeconomiche, la farmacoeconomia rimane una disciplina con uno statuto scientifico precario, non potendo far riferimento a metodi sperimentali che permettano una, per quanto parziale, oggettività o generalizzabilità di risultati. Il reale contributo alla valutazione complessiva del ruolo di farmaci e interventi dovrà essere effettivamente pesato di volta in volta, tenendo conto criticamente dei contesti applicativi.

#### Bibliografia

1. Evans RG. Manufacturing consensus, marketing truth: guidelines for economic evaluation. *Ann Intern Med* 1995;**123**:59-60.

## Attività della CUF nel periodo 1998-2000

### Introduzione

Le competenze della Commissione Unica del Farmaco (CUF) si sono notevolmente evolute negli ultimi anni, attraverso un percorso che ha progressivamente determinato non soltanto una espansione delle attività, ma anche un cambiamento dello stile di lavoro.

La CUF ha svolto le proprie funzioni regolatorie secondo il principio dell'appropriatezza, basando la selezione dei farmaci per l'impiego nella pratica medica sulla costante aderenza alle evidenze scientifiche, ed ha sistematicamente ricercato la trasparenza e la condivisione delle proprie scelte.

I due momenti dell'applicazione di questi principi sono stati: da una parte, l'adozione dei criteri della Medicina Basata sull'Evidenza (EBM) per la valutazione degli studi di efficacia e sicurezza dei farmaci, privilegiando i grandi trial randomizzati e le meta-analisi; dall'altra, l'informazione puntuale alle diverse categorie di operatori sanitari sulle scelte in itinere, e la collaborazione con esse nelle decisioni conclusive. L'applicazione di questi principi ha consentito di conciliare il controllo della spesa con la salvaguardia del massimo livello assistenziale, e di ottenere un livello di accettazione e gradimento delle

decisioni regolatorie probabilmente mai raggiunto prima da parte delle diverse componenti del mondo sanitario.

Le funzioni della CUF e l'evoluzione del loro espletamento richiedono un complesso lavoro istruttorio, da parte di sottocommissioni permanenti e temporanee, presiedute da un membro CUF e costituite da membri CUF, da componenti del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza (DVMF) e da esperti esterni. Le sottocommissioni si occupano di settori determinati, si avvalgono delle competenze specifiche dei componenti, e presentano alla CUF, in sessione plenaria, i risultati del lavoro istruttorio, svolto per una discussione collegiale e la decisione conclusiva.

Per problemi sanitari di particolare rilevanza operano gruppi di lavoro che svolgono un'attività mirata all'adozione di progetti speciali (v. pag. 6). Tali progetti vengono solitamente discussi in riunioni *ad hoc*, aggiuntive a quelle istituzionali. L'attività istruttorie dei gruppi cessa con l'adozione dei rispettivi progetti, ma il loro lavoro continua per il monitoraggio delle iniziative intraprese. L'articolazione delle attività svolte dalla CUF e dagli uffici del Dipartimento è sintetizzata nella Tabella di seguito riportata.

### Attività della Commissione Unica del Farmaco e del DVMF

ATTIVITÀ	Sottocommissioni
<b>1. Registrazione e rimborsabilità dei farmaci</b>	
1.1 Rimborsabilità, prezzi e riclassificazioni	Permanente
1.2 AIC Nazionali	7 Commissioni temporanee
1.3 AIC Comunitarie	Permanente
1.4 Procedure e normative europee ed extraeuropee	Permanente
<b>2. Sperimentazione e ricerca</b>	
2.1 Sperimentazioni cliniche	Permanente
2.2 Usi speciali dei medicinali (L. 648/96)	Permanente
<b>3. Farmacovigilanza e farmacoutilizzazione</b>	
3.1 Farmacovigilanza e farmacoutilizzazione	Permanente
<b>4. Informazione sui farmaci</b>	
4.1 Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF)	Comitato redazione
4.2 Riedizione note CUF	Permanente
4.3 Sorveglianza attività informativa e promozione sui farmaci	Permanente
<b>5. Revisione</b>	
5.1 Programma periodico di revisione dei farmaci	Permanente
<b>Progetti speciali</b>	
Ps 1. Confezioni ottimali	Gruppo di lavoro
Ps 2. IMPROVE (Epatite cronica C)	Gruppo di lavoro
Ps 3. CRONOS (Malattia di Alzheimer)	Gruppo di lavoro
Ps 4. ANTARES (Agenti Anti-TNF e artrite reumatoide)	Gruppo di lavoro
Ps 5. Terapia del dolore	Gruppo di lavoro
Ps 6. Insulina: conversione 40 U/ml – 100 U/ml	Gruppo di lavoro
Ps 7. Classificazione ATC e rimborsabilità	Gruppo di lavoro



## ATTIVITÀ DELLA CUF E DEL DVMF

### 1. Registrazione e rimborsabilità

La valutazione dell'efficacia e del profilo di sicurezza dei farmaci ai fini della loro ammissione alla rimborsabilità è uno dei compiti primari della CUF, che viene svolto grazie all'elevato livello delle competenze tecnico-scientifiche dei suoi membri.

Nel periodo 1998-2000, la CUF si è trovata ad affrontare uno scenario in evoluzione rappresentato dai seguenti elementi:

- la disposizione della legge finanziaria per il 1998 che stabiliva di provvedere alla rimborsabilità mediante il criterio delle categorie terapeutiche omogenee;
- la necessità di misurare l'ammissione alla rimborsabilità delle nuove autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) anche in relazione al criterio delle confezioni ottimali;
- l'aumento delle AIC comunitarie (procedure comunitarie e di mutuo riconoscimento) con conseguente accesso di molti farmaci alle procedure negoziali per la rimborsabilità e il prezzo;
- la crescita di significative sollecitazioni di associazioni, gruppi di opinione e/o di pressione rivolte a richiedere l'ammissione alla rimborsabilità di questo o quel farmaco o di gruppi di farmaci, con conseguente necessità di rendere esplicito e motivato l'assetto del Prontuario del SSN e le corrispondenti scelte di inclusione ed esclusione.

Per far fronte a tali problematiche, la CUF, attraverso un articolato percorso, ha realizzato un progetto (pubblicato nel SO 127 alla GU n.155/99) che ha portato ad una metodologia precisa e obiettiva per l'ammissione alla rimborsabilità dei farmaci con autorizzazione nazionale.

Dal punto di vista dei risultati, va rilevato che si è riusciti ad annullare un grave arretrato delle procedure nazionali di autorizzazione all'immissione in commercio: complessivamente sono state espletate oltre 2000 pratiche, e l'attività è stata ricondotta nel pieno rispetto dei tempi previsti fra presentazione della richiesta da parte della ditta ed espletamento finale della pratica.

Anche le procedure europee vengono mantenute pienamente entro i limiti richiesti dalle normative comunitarie.

Relativamente a queste attività, è risultata particolarmente efficace l'attività istruttoria degli Uffici del Dipartimento: ciò ha favorito il riassetto del processo registrativo che garantisce l'accesso dei cittadini ai farmaci innovativi e assicura una pianificazione industriale di medio-lungo periodo.

### 2. Sperimentazioni cliniche e usi speciali dei farmaci

#### 2.1. Sperimentazioni cliniche

La normativa vigente fino al 1998 prevedeva che tutte le sperimentazioni cliniche di fase II e III fossero precedute dall'autorizzazione della CUF, previa valutazione del protocollo di ricerca e verifica della "notorietà" del principio attivo ("delibazione"). Il moltiplicarsi delle richieste di autorizzazione alle sperimentazioni

aveva superato le capacità di smaltimento della Commissione, determinando un crescente arretrato.

Con il decreto 18 marzo 1998, scaturito dalle decisioni della CUF e dal lavoro della sottocommissione competente, si è delineato un nuovo quadro normativo che ha stabilito il decentramento della competenza degli atti autorizzativi ai comitati etici di entità sanitarie qualificate a svolgere sperimentazioni, mantenendo l'obbligo di esame da parte della CUF solo per sperimentazioni particolarmente delicate. Sono state quindi adottate e diffuse le linee guida europee per la costituzione e il funzionamento dei comitati etici e sono stati anche organizzati dei corsi formativi volti ad accrescere la competenza.

Tale processo generale di modernizzazione e aumentata efficienza delle sperimentazioni, promosso dalla CUF e dal DVMF, non solo ha consentito il completo smaltimento dell'arretrato, ma ha favorito l'accelerazione delle procedure autorizzative e l'aumento del numero delle sperimentazioni cliniche effettuate in Italia.

In tale contesto si inserisce anche l'istituzione, presso il DVMF, dell'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni cliniche, attraverso il quale, per la prima volta, è stato avviato un puntuale monitoraggio delle sperimentazioni stesse al fine di garantire la sorveglianza epidemiologica sulla ricerca clinica in Italia.

#### 2.2. Usi speciali dei farmaci

La Legge 648/1996 prevede che, in malattie di particolare gravità per le quali non esistano alternative terapeutiche (o nel caso in cui queste siano state usate senza risultati) la CUF possa autorizzare l'uso, a totale carico del SSN, di farmaci non ancora autorizzati alla commercializzazione sul territorio nazionale. L'uso di questi farmaci può essere richiesto da associazioni di pazienti, da organismi sanitari pubblici o privati, da Società scientifiche e può essere proposto alla CUF dalla stessa Sottocommissione. L'obiettivo è trasparente: consentire l'uso di farmaci incompletamente studiati in pazienti senza altre risorse terapeutiche, quando le probabilità di rischio/beneficio appaiano anche marginalmente favorevoli. A garanzia dei pazienti, la legge ne esige il consenso informato, e prevede che il farmaco sia stato saggiato con esito favorevole in una sperimentazione di fase II, che il suo impiego sia monitorato a tempi definiti e che i risultati siano tempestivamente trasmessi alla CUF, in modo da prendere provvedimenti tempestivi che evitino il progredire (nel singolo caso) e il ripetersi (in altri casi) di possibili eventi avversi.

Si tratta peraltro dell'esecuzione di una legge di particolare valore etico e metodologicamente valida: essa consente infatti tentativi di trattamento in patologie senza speranza, e riconosce che la valutazione di efficacia dei trattamenti è un *continuum*, nel quale stabilire *cut-off* rigidi può non essere sempre opportuno.

A dimostrazione della correttezza delle decisioni della CUF, alcuni farmaci di cui è stato inizialmente autorizzato l'uso gratuito secondo la L. 648/1996 sono stati successivamente ammessi alla commercializza-

zione, in regime di rimborsabilità o di impiego ospedaliero (per es. oxaliplatino). Infine, le richieste di uso gratuito di farmaci secondo la L. 648/1996 hanno segnalato la sopravvenuta indisponibilità di farmaci necessari, che le Ditte produttrici avevano ingiustamente tolto dal mercato, e hanno consentito di ottenere la reintroduzione sul mercato da parte delle stesse (per es. idrocortisone).

### 3. Farmacovigilanza e farmacoutilizzazione

La Sottocommissione permanente per la Farmacovigilanza e la Farmacoutilizzazione, costituita da due membri della CUF e da un gruppo di esperti da questa nominati, ha svolto la propria attività esaminando problematiche tecnico-scientifiche, correlate alla sicurezza dei farmaci, proposte sia dall'Ufficio che dalla CUF o dalla Sottocommissione stessa.

Da questo tipo di attività sono direttamente scaturiti provvedimenti regolatori aventi come fine il miglioramento del rapporto rischio-beneficio di singole specialità medicinali o di intere classi di farmaci.

Quando le problematiche hanno interessato restrizioni di indicazioni, proposte di sospensione o revoca, è stato normalmente acquisito anche il parere della CUF.

Le problematiche emerse negli ultimi tre anni hanno richiesto competenze di tipo epidemiologico-regolatorio e specialistiche nelle diverse discipline medico-scientifiche. Conseguentemente, per le attività della Sottocommissione è stato necessario un impegno sempre maggiore da parte dei componenti, dal momento che i contenuti scientifici devono essere di livello necessariamente elevato, dato il notevole impatto sulla salute pubblica dei provvedimenti regolatori emessi.

### 4. Informazione sui farmaci

#### 4.1. Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF)

Il collegato alla finanziaria 1998 (Legge 27 dicembre 1997, n. 449) al comma 14 dell'art. 36 ha previsto uno stanziamento di fondi "per iniziative di farmacovigilanza e di informazione degli operatori sanitari sulle proprietà, sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei medicinali, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia". Il DVMF del Ministero della Sanità ha così predisposto il "Programma di informazione sui farmaci, farmacovigilanza ed educazione sanitaria" che si articola in diverse specifiche attività, tra le quali assumono particolare rilevanza quelle rivolte allo sviluppo di una corretta informazione sui farmaci. In tale ambito si inserisce la nuova versione del *Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF)*, pubblicazione bimestrale del DVFM: fino al 1998 il *BIF* era un notiziario di 4-6 pagine che riportava informazioni di tipo amministrativo o brevi segnalazioni, prevalentemente di farmacovigilanza. In ottemperanza alla Legge citata, a partire dal 1998 è stata operata una profonda trasformazione del *BIF*; i numeri del giornale sono suddivisi in diverse rubriche fisse, finalizzate a facilitare la consultazione e a familiarizzare i lettori con la struttura della rivista (Editoriali; Dalla CUF; Aggiorna-

menti; Dalla letteratura; Farmacovigilanza; ABC degli studi clinici; ecc.). Il *BIF*, rinnovato nei contenuti e nella veste grafica, si è così evoluto in poco più di un biennio da breve notiziario burocratico, a giornale scientifico di buon livello e in costante sviluppo che offre a più di 350.000 lettori, tra medici e farmacisti, un'informazione scientifica indipendente sui medicinali di maggiore attualità e rilevanza, privilegiando un'esposizione chiara ed accessibile accompagnata da strumenti metodologici necessari per la comprensione dei processi di valutazione delle cure.

#### 4.2. Riesame e riedizione note CUF

Le note CUF sono state introdotte con il Prontuario del Servizio Sanitario Nazionale realizzato secondo la legge 24 dicembre 1993 n.537. Nell'edizione originaria le note erano 71, e consistevano in brevi indicazioni prescrittive. Negli anni successivi alla loro introduzione, la CUF ha riesaminato e modificato più volte le note alla luce dell'evolversi delle conoscenze tecnico-scientifiche.

Al fine di evitare un aggiornamento episodico e, soprattutto, per rendere le note sempre più comprensibili e aderenti alla pratica clinica, la CUF ha successivamente deciso di procedere a un loro riesame periodico (annuale), prendendo in seria considerazione le osservazioni e i suggerimenti delle categorie sanitarie interessate. L'edizione delle note per il 2000 è finalizzata a conseguire un deciso alleggerimento della componente burocratica della pratica medica e a diffondere una cultura capace di coniugare l'appropriatezza dell'uso dei farmaci con la flessibilità richiesta dalla variabilità e complessità del contesto clinico. In questa direzione vanno visti l'eliminazione dei controlli che non abbiano fini specifici di verifica o studio di un farmaco, l'estensione delle indicazioni terapeutiche per alcuni gruppi di farmaci e l'abolizione di alcune note. Il risultato del riesame delle note, il cui progetto è stato realizzato collegialmente dalla CUF, è stato trasformato nel Decreto 22 dicembre 2000 (pubblicato nel SO alla GU 10 gennaio 2001).

Data la rilevanza nella pratica clinica quotidiana delle note, per favorirne una diffusione allargata e tempestiva, la CUF ha ritenuto opportuno dedicare all'argomento un numero monografico del *BIF* (N. 5-6/2000), riservando parte della pubblicazione anche a commenti ed approfondimenti di aspetti e problematiche di carattere clinico e applicativo, che per ovvi motivi, non potevano essere demandati alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

#### 4.3. Sorveglianza dell'attività informativa e di promozione sui farmaci

L'attività di tipo informativo che viene svolta dalle Industrie farmaceutiche nei confronti dei medici ha un peso rilevante sulla prescrizione dei farmaci, non solo nell'indirizzare la scelta verso un prodotto a scapito di uno simile (senza modificare i costi per il SSN), ma anche nell'indurre una prescrizione impropria e dilatata verso farmaci più costosi. L'attuale normativa, che regola la pubblicità dei farmaci, risale al 1992 quando venne approvata la legge 541 per sanare un certo malcostume, allora frequente, nei rapporti tra medici e industria. Col tempo però

si è assistito a una progressiva erosione dei limiti imposti dalla legge. Si è ritenuto pertanto necessario istituire una sottocommissione che svolgesse un'analisi approfondita del fenomeno. Il compito della sottocommissione è stato quello di analizzare il testo della legge 541/92, di valutare l'attività svolta dal DVFM in questo settore e l'attività promozionale esercitata dalle industrie, in modo da fornire suggerimenti per aggiornare la legge sulla base dell'attuale situazione commerciale e promozionale dei farmaci. L'insieme dei suggerimenti avanzati dovrebbe così ridurre la pressione di tipo commerciale esercitata sui medici, che spesso vengono influenzati in modo indebito nelle loro scelte professionali sulla prescrizione dei farmaci. Nella legge finanziaria 2001, approvata dal Parlamento, è già stato inserito un articolo, suggerito dalle conclusioni emerse dal lavoro della Sottocommissione, per cui a partire dall'anno in corso la detraibilità delle spese per i congressi scenderà dall'80 al 40%.

## 5. Revisione programmata dei medicinali

L'autorizzazione alla commercializzazione di molti principi attivi e specialità è stata spesso rinnovata automaticamente nello scorso decennio; negli anni si sono anche verificate stratificazioni di indicazioni, per cui molti medicinali risultavano inappropriati agli standard di più severa appropriatezza e, sostanzialmente, di almeno dubbia efficacia o con sfavorevole rapporto rischio/beneficio.

La legge 14 ottobre 1999 n. 362, art. 4 (*Revisione periodica dell'efficacia dei medicinali*) ha consentito alla CUF di dare avvio, con nuove norme, alla procedura di revisione di farmaci presenti da oltre 10 anni sul mercato italiano.

La CUF si è prefissata di rimodulare il programma di revisione 1993-1998 che aveva sviluppato sulla base di precedenti decreti e circolari sui farmaci considerati, appartenenti a 14 categorie di dubbia efficacia. Ha pertanto preso in esame gli elenchi predisposti dalla Sottocommissione farmacovigilanza e revisione nel gennaio 1998 relativi al censimento dei prodotti rientranti nelle 14 categorie dette.

Consultazioni con la Farmaindustria hanno portato alla comune considerazione di un percorso pragmatico e di revisione razionale.

L'obiettivo della CUF è stato quello di realizzare un elenco completo di principi attivi e specialità correlate: a) con rilevanti dubbi nel profilo di efficacia; b) che necessitavano di revisione delle indicazioni cliniche o del rapporto rischio-beneficio; c) con incongruità di formulazione e pertanto necessitanti di momenti di aggiornamento e di sostegno con dati obiettivi da parte delle aziende.

Tale obiettivo è stato raggiunto con la pubblicazione di un decreto ministeriale di revisione programmata per il 2000-2001 (SO alla GU n.125 del 31/5/2000) contenente 200 principi attivi per oltre 1000 specialità medicinali.

## 6. Progetti speciali (PS)

### 6.1. Confezioni Ottimali

Lo scopo delle confezioni ottimali è quello di ridurre al minimo gli sprechi ed evitare ai pazienti la neces-

sità di ritornare dal medico troppo spesso per il solo rinnovo della prescrizione. Al problema delle confezioni ottimali ha lavorato un gruppo misto - composto da membri ed esperti CUF e rappresentanti delle Aziende farmaceutiche e delle Associazioni delle farmacie - che ha prodotto un documento finale in cui vengono stabiliti i criteri di individuazione delle confezioni definite ottimali. La fase successiva, da realizzarsi nell'anno 2001, consisterà nell'individuazione concreta delle confezioni rispondenti ai criteri delle confezioni ottimali e nell'ammissione/esclusione dalla rimborsabilità secondo criteri definiti, anche alla luce di quanto stabilito dalla Legge Finanziaria 2001.

### 6.2. Progetto IMPROVE

Sperimentazioni randomizzate hanno dimostrato che la terapia combinata con interferone (IFN) + ribavirina raddoppia all'incirca le percentuali di eradicazione dell'epatite C. La CUF e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno intrapreso nel 1999 un'indagine (progetto IMPROVE) per valutare gli effetti della combinazione IFN + ribavirina su una popolazione di pazienti con epatite cronica C meno selezionata di quella dei trial. L'indagine prevede il coinvolgimento dei centri ospedalieri che attuano la terapia e ne effettuano il monitoraggio su schede preformate, per un totale di almeno 5.000 pazienti seguiti per due anni. L'obiettivo è quello di acquisire dati che, per essere ottenuti su pazienti reclutati in tutta Italia e relativamente non selezionati, possano essere meglio generalizzabili alla popolazione nazionale dei pazienti con epatite C. Poiché a seconda delle caratteristiche dell'infezione è prevista una durata del trattamento di 6-12 mesi, la raccolta delle informazioni è attualmente in corso, e si prevede di produrre già entro il marzo 2001 le prime analisi sul profilo di efficacia e sicurezza della combinazione IFN + ribavirina nel trattamento dell'epatite cronica C.

### 6.3. Progetto CRONOS

La registrazione europea di due farmaci per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer lieve-moderata, il donepezil e la rivastigmina, ha reso necessario sviluppare un'iniziativa che ammettesse questi farmaci alla rimborsabilità. Il Progetto CRONOS è un modello innovativo, unico in Europa, attraverso il quale la concedibilità gratuita dei farmaci registrati per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer, nella forma lieve e moderata, si avvale di unità operative diagnostico-assistenziali (Unità di Valutazione Alzheimer - UVA) allestite su tutto il territorio nazionale, si basa su criteri standardizzati di inquadramento diagnostico e si accompagna a uno studio osservazionale dei piani di trattamento farmacologico. Oltre a fornire gratuitamente i farmaci oggi disponibili e a garantire assistenza e supporto ai pazienti e alle famiglie, il Progetto CRONOS consente anche di sensibilizzare la società nei confronti della malattia, attraverso la comunicazione mirata - *newsletter*, sito Internet ed interventi sui media. Infine, grazie allo studio osservazionale, sarà possibile aumentare le conoscenze sulla malattia e sulla sua evoluzione.



#### 6.4. Progetto ANTARES

A seguito della commercializzazione negli USA di due farmaci di origine biotecnologica anti-TNF $\alpha$ , infliximab ed etanercept, e della loro accertata efficacia terapeutica, è stato proposto di operare sul territorio nazionale una valutazione dell'efficacia clinica e delle azioni sfavorevoli di questi prodotti mediante una loro erogazione mirata, da parte di centri altamente qualificati, a pazienti affetti da artrite reumatoide (limitatamente a pazienti che si siano dimostrati non responsivi o non più responsivi al metotrexato o ad altri regimi terapeutici convenzionali per la cura di questa malattia). La leflunomide, altro recente farmaco per l'artrite reumatoide, sarà dispensata solo per particolari condizioni. Il progetto, denominato ANTARES, potrà consentire di legare il rimborso di farmaci altamente costosi ad un preciso percorso diagnostico e terapeutico. L'inserimento dei pazienti nel progetto, le condizioni all'ingresso, l'evoluzione della malattia e le eventuali azioni sfavorevoli saranno registrate, attraverso apposite schede computerizzate, al fine di realizzare un apposito registro nazionale atto a fornire valutazioni finali su efficacia clinica, tollerabilità e rapporto costo/beneficio degli anti-TNF $\alpha$  nell'artrite reumatoide.

#### 6.5. Terapia del dolore

L'obiettivo generale del gruppo di lavoro è stato quello di presentare proposte atte a facilitare il trattamento del dolore cronico e da cancro nel nostro Paese, eliminando punti critici, quali: 1) la carenza di determinati farmaci e/o formulazioni e/o posologie di farmaci analgesici per il trattamento del dolore; 2) una normativa sui farmaci oppioidi (L. 309/90) essenzialmente finalizzata al controllo dell'uso voluttuario degli oppioidi, che ne ostacolava gravemente l'impiego terapeutico; 3) le barriere culturali, a livello di operatori sanitari, familiari e pazienti, all'utilizzo degli oppioidi per i diffusi timori di assuefazione e dipendenza - che l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce i "falsi miti della morfina".

L'attività del gruppo è stata finalizzata al raggiungimento di tre obiettivi specifici: a) maggiore disponibilità di farmaci analgesici; b) facilitazione delle modalità prescrittive e di approvvigionamento; c) correzione dei pregiudizi, miglioramento della conoscenza e modificazione appropriata delle abitudini prescrittive dei medici.

Dopo l'approvazione da parte dei due rami del Parlamento del decreto che modifica le procedure di prescrizione dei farmaci oppioidi, il lavoro del gruppo sulla terapia del dolore può ritenersi compiuto. Per quanto riguarda le proposte del gruppo stesso sulla necessità di una maggiore disponibilità dei farmaci analgesici e sulla ammissione alla rimborsabilità degli stessi, starà alla CUF prendere atto di tali proposte e farne l'uso ritenuto più opportuno.

#### 6.6. Progetto conversione insulina U40-U100

Nell'aprile 1998 in Italia è stata istituita una Commissione del Ministero della Sanità (composta da rappresentanti delle Società scientifiche, delle Associazioni dei pazienti, delle Industrie produttrici di insulina,

delle Industrie produttrici di dispositivi per la somministrazione di insulina) che ha affiancato il DVMF e la CUF, con il compito di programmare la conversione della concentrazione di insulina da 40 U/ml a 100 U/ml ed allineare così l'Italia alla maggior parte dei Paesi industrializzati, ove l'adozione di insulina a concentrazione 100 U/ml risale al 1978.

Al fine di evitare i rischi di incidenti ipoglicemici anche mortali, verificatisi in altre Nazioni, dovuti alla coesistenza di insuline a concentrazioni sia da 40 U/ml che 100 U/ml, si è provveduto ad una pianificazione di varie fasi operative per una corretta informazione e si è stabilito che la conversione in Italia avvenisse in un solo giorno, precisamente il 1° marzo 2000. Inoltre, attraverso vari mezzi di comunicazione (riviste scientifiche specifiche, convegni *ad hoc*, radio, televisione, ecc.), sono state diffuse informazioni capillari non solo a medici, farmacisti, produttori e distributori di insulina e siringhe, ma anche agli stessi pazienti diabetici. Grazie alla diffusione di messaggi di complessità crescente e a cadenza bimestrale e grazie alla collaborazione di tutto il personale sanitario ad ogni livello, è stata adottata anche nel nostro Paese l'insulina da 100 U/ml e, contrariamente a quanto verificatosi altrove, la conversione non ha provocato a tutt'oggi alcun incidente.

#### 6.7. Progetto classificazione ATC e rimborsabilità

La legge 27 dicembre 1997 n. 449, art. 36 comma 8 ha introdotto il principio dell'ammissione alle rimborsabilità "per categorie terapeutiche omogenee". Per attuare concretamente questa norma, la CUF ha identificato tutte le preparazioni farmaceutiche ammesse al rimborso, le ha organizzate in categorie terapeutiche in base alla classificazione ATC (IV livello) e ha stabilito i criteri per la possibile ammissione al Prontuario di farmaci analoghi di fascia C (ammissione "a domanda", valutazione della "distanza" da quanto già rimborsato) e per la classificazione nel Prontuario delle nuove autorizzazioni. L'applicazione di questi criteri e l'introduzione nel Prontuario di interi gruppi di farmaci prima in fascia C, come gli antidepressivi SSRI, gli antileucotrieni, le eparine a basso peso molecolare (queste prima in fascia H) ha ridotto, anche se non annullato, l'eterogeneità del valore terapeutico dei farmaci di fascia C. Nel febbraio 1999, la CUF ha approvato il documento "per una ripartizione dei farmaci di fascia C in base al valore terapeutico" e ha istituito un gruppo di lavoro per riesaminare i gruppi terapeutici esclusi dal Prontuario. I gruppi in fascia C della classificazione ATC (IV livello) sono stati suddivisi in quattro tipi: a) farmaci efficaci ma non rimborsati nell'assistenza farmaceutica esterna (per es., ansiolitici, vaccini, ecc.); b) farmaci obsoleti (per es. vecchi farmaci antiipertensivi come la reserpina); c) farmaci per disturbi minori (soprattutto farmaci senza obbligo di ricetta); d) farmaci di efficacia insufficientemente dimostrata (quelli ora in revisione programmata). Questo quadro, che potrà essere aggiornato e perfezionato, rappresenta una sistematizzazione delle scelte finora effettuate e un orientamento per quelle che via via si potranno dal punto di vista assistenziale e regolatorio.

## La depressione e gli antidepressivi

*“La depressione è una patologia che coinvolge il corpo e il tono dell’umore di una persona così come i suoi pensieri. Influenza il suo rapporto col cibo e col sonno, il modo di percepire se stesso e di ragionare sugli eventi della vita. La depressione non è una tristezza passeggera. Non è un segno distintivo di una personalità fragile o una condizione modificabile con un atto di volontà. Un soggetto depresso non può semplicemente rimettere insieme i suoi cocci e stare meglio. Senza un trattamento, i sintomi possono durare per settimane, mesi od anni. Un trattamento appropriato, d’altro canto, può aiutare la maggior parte delle persone che soffrono di depressione.” (1)*

La serie di articoli che presentiamo a partire da questo numero del *Bollettino d’Informazione sui Farmaci* è finalizzata ad approfondire il tema della depressione e degli antidepressivi secondo la suddivisione per argomenti di seguito presentata.

1. La depressione in medicina generale	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	L’uso clinico degli antidepressivi viene trattato alla luce delle più recenti linee-guida internazionali.
4. Impiego degli antidepressivi al di fuori	Si forniscono indicazioni terapeutiche aggiuntive degli antidepressivi, il cui impiego non si limita alla cura della depressione.

### 1. La depressione in Medicina Generale

#### 1.1. Depressione ed ansia: una patologia clinicamente rilevante

I disturbi depressivi, che comprendono la depressione maggiore e la distimia, sono malattie gravemente invalidanti. Si calcola che una persona su cinque soffrirà di un disturbo del tono dell’umore nell’arco della sua esistenza (2,3). Attualmente in Italia soffrono di depressione circa 3 milioni di persone, e una donna su quattro e un uomo su dieci ne sono colpiti nel corso della vita. Nonostante l’elevata incidenza, la depressione è una delle malattie più misconosciute e sottovalutate. Un medico di medicina generale che vede una media di 40 pazienti al giorno può prevedere di individuare un disturbo d’ansia e/o di depressione in almeno otto di loro, e di non riconoscere l’esistenza di sintomi della stessa natura in almeno altrettanti (4). Uno studio dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha esa-

minato 25.000 soggetti presentatisi con problemi di salute in 15 ambulatori di medicina generale di 14 diverse nazioni, 5.500 dei quali furono selezionati e sottoposti ad ulteriori accertamenti psichiatrici (5). Un quarto di questi pazienti soffriva di un disturbo psichiatrico clinicamente rilevante e un ulteriore 9% presentava una sintomatologia sottosoglia. Le patologie più frequentemente rilevate erano la depressione (10%), il disturbo d’ansia generalizzata (8%) o l’abuso di bevande alcoliche (3%).

Una prevalenza così elevata di depressione ed ansia nei pazienti trattati in medicina generale impone al medico di base un ruolo da protagonista nel controllo di queste forme di psicopatologia. Secondo l’OMS, la depressione maggiore occupava nel 1990 il quarto posto fra le cause di disabilità e sarà presto seconda solo alle patologie cardiovascolari (6). Inoltre, la depressione aggrava decorso e prognosi delle malattie

cardiache (7) e nell'anziano, anche quando presente in forma lieve, riduce la reattività generale ad eventuali patologie associate e abbrevia l'aspettativa di vita (8,9).

## 1.2. Sintomatologia della depressione

Non tutte le forme cliniche di depressione hanno lo stesso decorso e conseguenze di pari gravità. La classificazione dei disturbi del tono dell'umore secondo il *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*,

4<sup>a</sup> ed. (DSM-IV) (10) distingue i disturbi depressivi dai disturbi bipolari. La nosologia psichiatrica nel DSM-IV è strutturata secondo una metodologia descrittiva dei sintomi che caratterizzano, con frequenza in genere variabile, i diversi disturbi psicopatologici. Pochi sintomi sono patognomonici di una specifica diagnosi. Più frequentemente, la diagnosi si basa sull'individuazione di "sindromi" e "quadri clinici" definiti dal convergere di un insieme predefinito di sintomi (Box 1).

### BOX 1

#### I sintomi più caratteristici della depressione

- a) *Il sonno*: può essere presente insonnia o ipersonnia; l'insonnia è spesso causa di abuso di benzodiazepine.
- b) *Il consumo di cibo*: possono essere presenti sia un aumento che una diminuzione marcati dell'appetito.
- c) *La disforia*: "malumore", facile irritabilità, tristezza: tutti sintomi che il paziente in genere non riferisce spontaneamente.
- d) *L'anedonia*: ridotta capacità a provare piacere, che si manifesta come scarso interesse per il lavoro, per gli hobby in precedenza coltivati, per gli amici, per il sesso. Anche questi sintomi andrebbero sistematicamente ricercati.
- e) *L'affaticamento*: in pratica sempre presente e spesso manifestato come incapacità ad assolvere fino in fondo i propri compiti.
- f) *L'agitazione e il rallentamento psicomotorio*: sono particolarmente frequenti nei depressi anziani.
- g) *La ridotta capacità di concentrazione*: è in parte connessa col diminuito interesse per gli stimoli ambientali, che nell'anziano può condurre ad un'affrettata diagnosi di demenza.
- h) *La ridotta autostima*: può far sorgere profondi sensi di colpa anche nei confronti di avvenimenti del passato.
- i) *Le fantasie di suicidio*: sono presenti nei due terzi dei pazienti depressi, nei quali il suicidio ha un'incidenza del 10-15%.

## 1.3. La diagnosi: depressione maggiore, distimia e altre forme depressive

La presenza di cinque o più sintomi depressivi per una durata di almeno due settimane, accompagnata da un evidente impoverimento della vita di relazione e della capacità produttiva, definisce la diagnosi di **depressione maggiore**. Il rischio di soffrire di almeno un episodio di depressione maggiore nell'arco della vita è del 10-25% nelle donne e del 5-12% negli uomini, con una prevalenza del 5-9% per le donne e del 2-3% per gli uomini (3,11,12).

La **distimia**, o depressione cronica di grado lieve, è definita dalla presenza di due-quattro sintomi depressivi per un periodo di almeno due anni. I pazienti distimici appaiono sofferenti e funzionalmente logorati.

Altri **disturbi depressivi non altrimenti definiti** sono la depressione pre-mestruale e alcune forme cliniche caratterizzate da episodi ricorrenti e di breve durata. Sempre secondo il DSM-IV, le reazioni di tipo depressivo connesse ad eventi avversi di tipo psico-sociale non sono classificabili come disturbi depressivi, anche quando caratterizzate da sintomi emozionali e

comportamentali di rilevanza clinica, se si risolvono in meno di sei mesi.

## 1.4. Il paziente depresso: disturbi psichiatrici o somatici?

Nella pratica clinica difficilmente i pazienti psichiatrici si presentano con quadri clinici ben definiti e facilmente valutabili all'interno dei criteri del DSM-IV. Più frequentemente - addirittura, secondo alcuni studi, in oltre il 90% dei casi - i disturbi psichiatrici sono inizialmente riferiti dal paziente come disturbi somatici (13). Il malesere che questi soggetti lamentano è peraltro vago e mal definibile come sintomo di una patologia d'organo. I sintomi più frequentemente denunciati sono: affaticamento, problemi gastro-intestinali, sensazione di vertigine, dolori articolari, perdita di peso, dolori toracici e cefalea. Ansia e depressione possono complicare una malattia somatica, ma sono almeno tre volte più frequenti in soggetti senza problemi internistici evidenziabili (14). Si ritiene che oltre il 50% dei casi di depressione rimangano non diagnosticati in medicina generale e l'atipicità dei quadri clinici è una delle cause di questo problema (13,15-17). I pazienti spesso considerano i disturbi psi-

chiatrici come estranei al concetto che essi hanno di malattia e li subiscono senza distinguerli dai tanti problemi di cui quotidianamente si fanno carico. A volte il depresso espone i suoi sintomi al medico, ma sotto forma di problemi personali che ritiene non possano essere in alcun modo alleviati da un intervento esterno: il paziente depresso è privo di speranza in un futuro migliore.

Il medico deve tenere sempre presente che i fattori di rischio meglio definiti di depressione maggiore sono: il sesso femminile, un precedente episodio depressivo nell'anamnesi o un disturbo depressivo in un parente di primo grado (11). Una diagnosi negata o tardiva può incidere gravemente sulla futura qualità di vita del paziente depresso.

Oggi è dimostrato che episodi ricorrenti di depressione maggiore, così come altre forme croniche di depressione, possono avere gravi conseguenze di tipo strutturale su alcune aree cerebrali quali l'ippocampo (18,19) e la corteccia pre-frontale (20,21). Il paziente depresso ha un asse ipotalamo-ipofisi-surrene funzionalmente alterato e produce un eccesso di ormoni corticosteroidi, che, nel lungo termine, risultano lesivi sui neuroni di queste due aree cerebrali (22,23). I trattamenti antidepressivi prevengono e verosimilmente possono ridurre l'entità di questo genere di lesioni (24).

### 1.5. Il medico di medicina generale e lo specialista psichiatra di fronte al paziente depresso

Il medico di medicina generale deve prendere atto delle sue responsabilità nell'assistenza psichiatrica, deve affinare la sua capacità diagnostica, assumersi l'onere di trattare personalmente determinate forme di psicopatologia, far riferimento allo specialista psichiatra di fronte a:

- pazienti psicotici, sia schizofrenici che bipolari;
- pazienti depressi gravi con manifesti intenti suicidi;
- pazienti con psicopatologie complesse nei quali è difficile stabilire il disturbo prevalente;
- pazienti depressi o ansiosi che non rispondono alle terapie prescritte;
- pazienti depressi con problemi di etilismo o connessi all'uso di altre sostanze psicotrope.

Di recente sono stati condotti degli studi per stabilire le capacità diagnostiche dei medici generici, utilizzando attori professionisti che recitano la parte del paziente con disturbi depressivi. I medici partecipanti avevano dato il loro consenso a questo tipo d'indagine e sapevano che nei sei mesi successivi avrebbero visitato, senza preavviso e a loro insaputa, un paziente standard nel proprio ambulatorio. Non tutti i medici invitati a partecipare accettarono, e questo fatto costituisce di per sé una selezione che può incidere nella valutazione dei risultati. Nonostante questa limitazione, i dati ottenuti sono interessanti perché dimostrano che:

- la depressione maggiore è più frequentemente diagnosticata rispetto alla depressione lieve (25);
- i medici col maggior numero di successi diagnostici sono quelli che più frequentemente rivolgono al

paziente domande riguardanti la sfera dei sentimenti e l'affettività (26);

- la partecipazione ad un breve corso intensivo di perfezionamento sulla diagnostica della depressione migliora significativamente la capacità diagnostica dei medici di medicina generale (27).

Il medico è solitamente più attento nell'indagare il tono dell'umore nelle donne e nei soggetti anziani. Nelle donne la depressione è due volte più frequente rispetto ai maschi. I fattori scatenanti possono essere il ciclo mestruale, la gravidanza, un aborto, la fase successiva al parto e la menopausa (1).

Nella maggior parte dei casi gli anziani sono soddisfatti della loro vita, ed è del tutto errato considerare come normale un basso tono dell'umore nell'anziano (1). Una depressione non diagnosticata nell'anziano è causa di gravi conseguenze, facilmente comprensibili se si considera il ruolo deleterio che l'elevato tasso di ormoni glucocorticoidi circolanti nei depressi può svolgere nelle patologie di tipo cardiovascolare, osseo e neurodegenerativo, più frequenti nell'età avanzata (28).

### 1.6. Criteri e protocolli di diagnosi della depressione

I medici di medicina generale difficilmente usano criteri e protocolli diagnostici formali per l'individuazione di disturbi psichiatrici. Questi strumenti, utilissimi nell'assistenza psichiatrica specialistica, spesso risultano inadeguati di fronte alla varietà dei sintomi che si rilevano in un ambulatorio di primo livello (29), dove potrebbero essere sgraditi ad alcuni pazienti. Le resistenze del paziente di medicina generale ad accettare una diagnosi di disturbo psichiatrico è frequente e deriva da una cultura diffusa che identifica lo psichiatra come medico dei pazzi e qualsiasi patologia egli curi come stigma sociale. A maggior ragione il medico di medicina generale deve essere in grado di fare diagnosi, anche generica, di psicopatologia; deve acquisire una tecnica di dialogo col paziente sufficiente a fargli accettare un eventuale consulto in un centro specialistico; deve essere in grado di diagnosticare l'ansia generalizzata o la depressione e di gestire personalmente un paziente depresso. Deve essere attento a rilevare:

- richieste di interventi o visite urgenti di fatto inappropriate, specie se ripetute;
- un'eccessiva richiesta di visite e d'esami;
- reazioni inattese ed inadeguate alla situazione durante una visita, come il pianto o un impulso aggressivo;
- un'apprensione non motivata nei riguardi di un familiare che sta male.

Ciascuno di questi segni riveste maggiore importanza se assume frequenza abitudinaria (4).



### Questionario, di tipo modulare, proposto da Ellen et al (4) per esplorare lo stato d'ansia e il tono dell'umore

• *Per valutare l'ansia è utile chiedere:*

1. a volte ha la sensazione di non avere vie d'uscita, di essere messo all'angolo?
2. si preoccupa in modo eccessivo?
3. si irrita facilmente?
4. ha difficoltà a rilassarsi?

Se due risposte sono affermative, proseguire con le seguenti domande:

5. ha disturbi del sonno?
6. soffre di mal di testa o dolori alla nuca e al collo?
7. le capita di avvertire dei tremori o dei tic? le manca la parola, suda, urina spesso, ha diarrea?
8. è preoccupato per la sua salute?
9. ha difficoltà ad addormentarsi?

• *Per valutare il tono dell'umore chiedere:*

1. si sente privo di energie?
2. i suoi interessi si sono ridotti?
3. si sente insicuro?
4. non ha fiducia nel futuro?

Se due risposte sono affermative, aggiungere le seguenti domande:

5. ha difficoltà a concentrarsi?
6. ha meno, o più, appetito?
7. al mattino si sveglia prima del solito?
8. si sente lento e impacciato?
9. le capita di star peggio al mattino?

Ogni risposta affermativa vale un punto. Un paziente che somma cinque punti per l'ansia e due per la depressione ha il 50% di probabilità di avere un disturbo clinicamente rilevante e questa probabilità aumenta notevolmente con l'aggiunta di uno o più punti. Un aspetto da esplorare sempre nei pazienti alla prima visita è la familiarità per eventuali psicopatologie; la depressione è una malattia su base familiare.

#### 1.7. Benzodiazepine e antidepressivi: associazione corretta o discutibile?

Ansia e depressione si presentano associate dal 33% all'85% dei casi (30,31). Il medico, sia nell'ambulatorio di medicina generale che in ambiente specialistico, tende ad abbondare nella prescrizione di benzodiazepine e sostanze affini e nel mondo sono pochi i pazienti depressi cui è prescritto soltanto l'antidepressivo (32-38). Una recente meta-analisi ha valutato l'uso dell'associazione fra benzodiazepine e antidepressivi in termini d'efficacia clinica (39). I risultati sono univoci nel sottolineare la validità clinica iniziale dell'associazione e la sua progressiva perdita d'efficacia. Un dato facilmente prevedibile poiché concorda con la nota capacità delle benzodiazepine ad indurre tolleranza e dipendenza. Le conclusioni della revisione sistematica sono particolarmente interessanti: "a meno che lei non sia fra i pochissimi che non prescrivono mai una benzodiazepina, vi sono buoni motivi per prendere in consi-

derazione l'aggiunta di una benzodiazepina all'antidepressivo che prescriverà al prossimo paziente su cui farà diagnosi di depressione, dopo aver accuratamente valutato e discusso col diretto interessato i dati sperimentali disponibili sia a favore che contro una tale associazione. Il grado d'importanza degli effetti indesiderati delle benzodiazepine e la loro capacità di annullare i benefici di una terapia associativa devono essere discussi e decisi insieme dal medico e dal paziente. I dati d'efficacia, anche sotto forma di risultati di una meta-analisi, non possono determinare da soli l'atto medico della prescrizione. Prima di assumere una decisione è sempre indispensabile considerare con cura sia il parere del paziente (per esempio, su come egli valuta il benessere ottenibile nel primo mese rispetto alla prospettiva di complicanze dopo sei mesi) sia la capacità valutativa del medico nel predire il comportamento del singolo paziente (per esempio, riguardo al potenziale abuso del farmaco, alla possibilità di

andare incontro ad una sindrome di astinenza, e alla probabilità d'insorgenza di altre complicanze)."

### 1.8. Le responsabilità diagnostiche e terapeutiche del medico di medicina generale

Sul medico di medicina generale ricade la responsabilità diagnostica della maggior parte dei casi di depressione. Per questo dovrà prestare particolare attenzione ad evitare interventi terapeutici affrettati e non sufficientemente ponderati, che potrebbero mascherare ulteriormente un quadro clinico, sin dall'inizio non ben definito. Dovrà, soprattutto, imparare a resistere alla pratica comune di prescrivere una benzodiazepina "in attesa di rivedere il paziente". In caso d'incertezza diagnostica e di difficoltà a ricorrere ad un consulto specialistico, se ritiene necessaria una prescrizione per mantenere il rapporto col paziente, potrà ricorrere ad un placebo: cioè ad una sostanza che non modifichi il quadro clinico, addirittura distorcendolo o aggravandolo come può accadere con le benzodiazepine.

Bibliografia

1. Strock M. Plain Talk About Depression. NIH Publication N. NIH-99-3561, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
2. Kessler RC et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;**51**:8-19.
3. Regier DA et al. One month prevalence of mental disorders in the United States: based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988;**45**:977-86.
4. Ellen SR et al. MJA practice essentials. 3. Assessment of anxiety and depression in primary care. *Med J Aust* 1997;**167**:328-33.
5. Sartorius N et al. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry* 1996;**168**(Suppl 30):S38-43.
6. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Ass: Harvard University Press, 1996.
7. Musselman DL et al. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;**55**:580-92.
8. Bruce ML et al. The impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur studies successful of aging. *Am J Public Health* 1994;**84**:1796-9.
9. Penninx BJ et al. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 1998;**56**:889-95.
10. American Psychiatric Association. DMS IV - Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders. 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
11. Depression Guideline Panel. Depression in primary care. Vol. 1, Detection and diagnosis. Clinical Practice Guideline. N. 5. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication N. 93-0551, 1993.
12. Blazer DG et al. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994;**151**:979-86.
13. Goldberg D. Epidemiology of mental disorders in primary care settings. *Epidemiology Rev* 1995;**17**:182-90.
14. Van Hemert AM et al. Psychiatric disorders in relation to medical illness among patients of a general medical out-patient clinic. *Psychol Med* 1993;**23**:167-73.
15. Montano CB. Recognition and treatment of depression in a primary care setting. *J Clin Psychiatry* 1994;**55**(Suppl 12):S18-34.
16. Piterman L et al. Depression in general practice. *Aust Fam Physician* 1997;**26**:720-5.
17. Paykel ES, Priest RG. Recognition and depression in general practice: consensus statement. *BMJ* 1992;**305**:1198-202.
18. Sheline YI et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;**93**:3908-13.
19. Bremner JD et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;**157**:115-7.
20. Ongur D et al. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;**95**:13290-5.
21. Rajkowska G et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;**45**:1085-98.
22. McEwen B, Sapolsky R. Stress and cognitive function. *Curr Opinion Neurobiol* 1995;**5**:205-12.
23. Sapolsky R. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;**273**:749-50.
24. Vogel G. New brain cells prompt new theory of depression. *Science* 2000;**290**:258-9.
25. Carney PA et al. Recognizing and managing depression in primary care. A standardized patient study. *J Fam Pract* 1999;**48**:965-72.
26. Carney PA et al. How physician communication influences recognition of depression in primary care. *J Fam Pract* 1999;**48**:958-64.
27. Gerrity MS et al. Improving the recognition and management of depression. Is there a role for physician education? *J Fam Pract* 1999;**48**:949-57.
28. Sapolsky RM. McEwen-induced modulation of endocrine history: a partial review. *Stress* 1997;**2**:1-12.
29. Van Weel-Baumgarten EM et al. The validity of the diagnosis of depression in general practice: is using criteria for diagnosis as a routine the answer? *Br Gen Pract* 2000;**50**:284-7.
30. Wetzler S, Katz MM. Problems with the differentiation of anxiety and depression. *J Psychiatr Res* 1989;**23**:1-12.
31. Murphy JM. Diagnostic comorbidity and symptom co-occurrence: the Stirling County Study. In: Maser JD, Cloninger CR, eds. Comorbidity of mood and anxiety disorders. American Psychiatric Press, 1990:153-76.
32. Grohmann R et al. Zur praxis der klinischen therapie mit psychopharmaka. *Pharmacopsychiatry* 1980;**13**:1-19.
33. Mann AK et al. The twelve-month outcome of patients with neurotic illness in general practice. *Psychol Med* 1981;**11**:535-50.
34. De Girolamo G et al. Psychotropic drug utilization and audit in two Italian psychiatric services. *Psychol Med* 1987;**17**:989-97.
35. Van Den Brink W et al. Mental health intervention programs in primary care: their scientific basis. *J Affect Disord* 1991;**21**:273-84.

36. Wells KB et al. Use of minor tranquilizers and antidepressant medications by depressed outpatients: results from the Medical Outcomes Study. *Am J Psychiatry* 1994;**151**:694-700.
37. Bouhassira M et al. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. *J Affect Disord* 1998;**49**:19-26.
38. Furukawa T et al. Treatment received by depressed patients in Japan and its determinants: naturalistic observation from a multi-center collaborative follow-up study. *J Affect Disord* 2000;**60**:173-9.
39. Furukawa T et al. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;**4**.

## Terapia antipertensiva: la controversia si riaccende

I risultati di due meta-analisi sull'impiego di differenti classi di farmaci antipertensivi nella prevenzione di eventi cardiovascolari sono stati di recente pubblicati su *Lancet* ed hanno riaperto la controversia che da tempo esiste su questa materia.

La prima meta-analisi (1), comprendente 9 studi per un totale di 27.743 pazienti seguiti per almeno 2 anni, ha valutato gli eventi cardiovascolari in soggetti assegnati per randomizzazione a trattamento con calcio antagonisti ad azione intermedia o di lunga durata oppure trattati con altri farmaci (diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, clonidina). Non sono emerse differenze significative tra i diversi trattamenti nel controllo della pressione arteriosa. I pazienti trattati con calcio antagonisti presentavano invece un rischio significativamente maggiore di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca ed eventi cardiovascolari maggiori combinati, mentre tale differenza non è emersa per ictus e mortalità per ogni causa.

Gli autori della meta-analisi hanno concluso che i calcio antagonisti sono inferiori ad altri farmaci antipertensivi nel ridurre i rischi di alcune complicazioni maggiori dell'ipertensione e non possono essere raccomandati come terapia di prima scelta.

La seconda meta-analisi (2) ha preso in considerazione 17 studi comprendenti 74.696 pazienti, valutando gli effetti su morbilità e mortalità di ACE-inibitori, calcio antagonisti e di altri farmaci antipertensivi. Sono state condotte revisioni separate di studi che ponevano a confronto trattamenti attivi con placebo, strategie antipertensive più aggressive con strategie meno aggressive, regimi di trattamento con classi diverse di farmaci.

Nell'analisi degli studi di confronto tra ACE-inibitori o calcio antagonisti vs placebo sono emerse significative riduzioni di ictus e di eventi cardiovascolari maggiori con entrambe le classi di farmaci. I risultati hanno evidenziato differenze più contenute quando si sono confrontati trattamenti di diversa intensità. In studi che hanno infine confrontato ACE-inibitori o calcio antagonisti con beta-bloccanti o diuretici, le differenze sono apparse in gran parte al limite della significatività o non significative.

“Quali sono le conclusioni che si possono trarre da queste due meta-analisi?”, è l'interrogativo posto in un Editoriale di accompagnamento, pubblicato sullo stesso numero di *Lancet* (3).

Innanzitutto, esse confermano i risultati di singoli studi che avevano indicato che l'incidenza di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari risulta minore con ACE-inibitori e calcio antagonisti che con placebo. Queste meta-analisi hanno tuttavia una potenza statistica limitata per individuare differenze negli esiti causa-specifici.

In secondo luogo, i dati sono insufficienti per indicare una superiorità di ACE-inibitori rispetto a diuretici o a beta-bloccanti nella prevenzione di malattie cardiovascolari. Ciò nondimeno, i risultati suggeriscono che gli ACE-inibitori possano essere particolarmente efficaci nella prevenzione dell'insufficienza cardiaca.

In terzo luogo, se confrontato a diuretici e beta-bloccanti, il trattamento con calcio antagonisti può ridurre il rischio di ictus, il che non si osserva se il confronto è con gli ACE-inibitori.

Infine, il rischio di coronaropatia, di scompenso cardiaco e di malattie cardiovascolari può essere più elevato con calcio antagonisti che con diuretici, beta-bloccanti o ACE-inibitori. Anche in questo caso, non si ha una potenza statistica sufficiente per fornire un confronto definitivo dell'efficacia dei calcio antagonisti rispetto a quella dei diuretici, beta-bloccanti o ACE-inibitori sulla maggior parte degli esiti causa-specifici.

Sempre secondo gli editorialisti (3), i risultati delle meta-analisi hanno le seguenti implicazioni per la pratica clinica:

- i risultati sono conformi con le raccomandazioni del *Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, secondo cui diuretici e beta-bloccanti sono farmaci di scelta nel trattamento dell'ipertensione non complicata (4);
- i risultati supportano l'impiego degli ACE-inibitori come scelta iniziale della terapia antipertensiva; in particolare, possono risultare particolarmente utili in pazienti ad alto rischio di insufficienza cardiaca;

- i risultati ottenuti anche solo con piccole riduzioni della pressione determinate dagli ACE-inibitori appaiono molto interessanti, e ciò solleva l'ipotesi che gli effetti di questi farmaci non siano mediati solamente dalla riduzione pressoria;
- i risultati indicano la necessità di cautela nel raccomandare i calcio antagonisti come terapia antipertensiva iniziale in individui ad alto rischio di coronaropatia e di insufficienza cardiaca. Al contrario, può essere corretta la prescrizione di calcio antagonisti quale terapia antipertensiva iniziale in pazienti ad alto rischio di ictus e a basso rischio di coronaropatia;
- la combinazione di diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, calcio antagonisti, basata sul livello di rischio assoluto del paziente per una malattia cardiovascolare causa-specifica, può fornire in molti

pazienti l'approccio migliore alla prevenzione di morbidità e mortalità correlate alla pressione arteriosa.

Bibliografia

1. Pahor M et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;**356**:1949-54.
2. Neal B et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;**356**:1955-64.
3. He J, Whelton PK. Selection of initial antihypertensive drug therapy. *Lancet* 2000;**356**:1942-3.
4. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;**157**:2413-46.

## Gli antipsicotici di nuova generazione, o atipici, rappresentano realmente un salto di qualità?

“Con la disponibilità dei nuovi farmaci antipsicotici atipici, il campo della schizofrenia è stato invaso da un ottimismo contagioso. Tuttavia, uno studio di Geddes et al., pubblicato in questo numero della rivista, fornisce evidenze più temperate, che sollevano dubbi su questa materia”. Inizia così un Editoriale pubblicato su *British Medical Journal* del 2 dicembre 2000 (1), che suona quantomeno strano in un tempo in cui gli antipsicotici atipici (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, ecc.) sono largamente utilizzati, in quanto giudicati più efficaci e meglio tollerati degli antipsicotici tradizionali, tanto da rappresentare buona parte delle attuali prescrizioni di antipsicotici. Il lavoro a cui l'Editoriale fa riferimento (2) è una meta-analisi di 52 studi randomizzati, comprendenti complessivamente 12.649 pazienti, in cui 6 antipsicotici atipici (amisulpride, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, sertindolo) sono stati confrontati con antipsicotici tradizionali, di solito aloperidolo o clorpromazina. I principali *outcome* valutati sono stati la riduzione dei sintomi e l'incidenza di *drop out* (quale espressione della tollerabilità) e di effetti indesiderati, in particolare extrapiramidali.

Due principali conclusioni traggono gli autori di questa meta-analisi. La prima si riferisce all'utilità clinica dei nuovi antipsicotici: nei pazienti schizofrenici mostrano di essere leggermente più efficaci e meglio tollerati e presentano un rischio significativamente minore di effetti extrapiramidali. Tuttavia - e questa è la seconda conclusione - tenendo conto che i dosaggi degli antipsicotici

tradizionali utilizzati in alcuni studi sono più elevati delle dosi raccomandate, pur restando un modesto vantaggio in termini di effetti extrapiramidali a favore degli antipsicotici tipici, non si riscontrano differenze per quanto concerne l'efficacia e la tollerabilità complessiva. Tutto ciò suggerisce che molti dei benefici osservati con gli antipsicotici atipici siano in realtà dovuti a dosaggi eccessivi dei farmaci tradizionali utilizzati negli studi di confronto. Tenendo conto di queste evidenze, secondo gli autori dello studio, non è corretto affermare che i nuovi antipsicotici siano da considerare di prima scelta se non esiste una chiara dimostrazione di una loro superiorità complessiva in termini di efficacia e di tollerabilità. Pertanto, nel trattamento iniziale di un episodio di schizofrenia, la preferenza dovrebbe essere accordata ad aloperidolo e clorpromazina, utilizzati a basso dosaggio, e il passaggio ai nuovi antipsicotici ha senso nel caso in cui i pazienti non rispondano adeguatamente o presentino effetti extrapiramidali inaccettabili.

Gli autori dell'Editoriale rilevano invece che una più bassa incidenza di effetti collaterali extrapiramidali può di per sé giustificare l'ampio impiego degli antipsicotici più recenti.

Bibliografia

1. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics. *BMJ* 2000;**321**:1360-1.
2. Geddes J et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;**321**:1371-6.



## I farmaci acido-soppressori sono sovrautilizzati in ospedale?

I farmaci acido-soppressori sono frequentemente prescritti in ambito ospedaliero, ma poco si conosce sulla congruità del loro uso.

Uno studio è stato condotto da ricercatori americani (1) per valutare l'impiego di tali prodotti (anti-H<sub>2</sub>, inibitori della pompa acida e citoprotettivi: precisamente, famotidina, omeprazolo, sucralfato) in 226 pazienti ammessi in modo progressivo e consecutivo in una unità di medicina generale di un ospedale universitario. La revisione delle cartelle cliniche ha permesso di determinare l'appropriatezza della prescrizione, valutando il tipo di farmaco utilizzato, il tempo della prescrizione e l'indicazione d'impiego. Complessivamente, 122 pazienti ricoverati (54%) furono trattati con farmaci acido-soppressori o citoprotettivi: 58 erano già in terapia prima della ospedalizzazione mentre 68 iniziarono il trattamento durante il ricovero. L'anti-H<sub>2</sub> famotidina è risultato il farmaco più prescritto (62%).

Sulla base di una lista prefissata di indicazioni ritenute congrue, la terapia con farmaci acido-soppressori fu

giudicata non necessaria in 80 pazienti (65%). La soppressione acida per la profilassi dell'ulcera da stress in pazienti a basso rischio è risultata la causa più frequente dell'impiego incongruo (33 pazienti); più della metà di essi (18) fu dimessa con l'indicazione di continuare la terapia a domicilio.

Anche se questo studio è stato condotto in un solo ospedale, i risultati probabilmente rispecchiano la realtà nosocomiale e appaiono plausibili a chi pratica un reparto di assistenza medica: gli inibitori di pompa e gli anti-H<sub>2</sub> sono quasi certamente sovrautilizzati in pazienti ospedalizzati.

### Bibliografia

1. Nardino RJ et al. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:3118-22.

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.

## Temi dibattuti nel 2000

Ogni anno gli Editori di *Journal Watch*, rivista pubblicata da *Massachusetts Medical Society* (la stessa che pubblica *The New England Journal of Medicine*), scelgono gli argomenti che ritengono più significativi ed importanti in campo medico nell'anno appena trascorso. In generale, i vari argomenti emergono da una serie di pubblicazioni sullo stesso tema, anche se talvolta un singolo studio può apparire già di per sé degno di grande interesse.

L'accesso alla versione in lingua originale (*Top Medical Stories of 2000*) è disponibile sul sito <http://www.jwatch.org/gm/0.001231.shtml>.

### 2000: anno del genoma

Il 2000 probabilmente sarà sempre ricordato come l'anno del genoma, soprattutto grazie a due eventi rilevanti. Il primo è la mappatura completa del DNA dell'organismo più importante per la ricerca genetica: la *Drosophila melanogaster*, meglio noto come moscerino della frutta. Di esso è ora nota la sequenza di tutti i suoi 13.601 geni (1-4).

Questo risultato è particolarmente rilevante per la ricerca genetica nell'uomo in quanto la *Drosophila* non è tanto un elegante modello animale per gli studi genetici, quanto un buon modello della genetica umana. Il moscerino della frutta condivide 177 dei 289 geni noti per essere coinvolti in malattie umane (per es., i geni dell'insulina e dell'ormone stimolante della tiroide, il gene soppressore tumorale *p53*). È possibile manipolare questi geni nella *Drosophila* e, di conseguenza, capire meglio il funzionamento di quelli dell'uomo.

Il secondo evento a destare interesse è stato, alla fine di giugno, l'annuncio della Casa Bianca sul sequenziamento del genoma umano. In realtà, né il consorzio pubblico internazionale (Progetto "Genoma Umano") né la società privata di biotecnologie (Celera Genomics) sono riuscite a decifrare completamente l'esatta sequenza delle circa 3,1 miliardi di basi azotate presenti nel genoma umano. I due gruppi, piuttosto, hanno prodotto un *working draft*

che copre circa l'85% delle regioni genomiche, con la promessa di una più completa ed accurata versione per il 2003 (5). La competizione tra i due gruppi dovrebbe chiaramente accelerare l'andamento della ricerca.

Tuttavia, anche la pubblicazione di una mappatura completa del genoma umano costituirà, di fatto, solo l'inizio dell'impresa. Il genoma non è costituito solamente da geni deputati alla sintesi di proteine e ad altre funzioni essenziali; gran parte di esso è rappresentato dal cosiddetto "junk DNA" o "DNA spazzatura", la cui funzione non è nota.

Perché una sequenza genetica possa produrre utili conoscenze, devono essere, innanzitutto, mappati tutti i geni presenti nel genoma. Devono poi essere identificate le proteine codificate da questi geni e le loro funzioni: questo lavoro richiederà parecchi decenni e necessiterà di nuovi software e computer sempre più potenti. Alla fine, tuttavia, la mappatura completa del genoma umano e di quello della *Drosophila* dovrebbe rendere più facile l'identificazione e lo studio delle proteine che rivestono un ruolo primario nei processi biologici e nelle malattie dell'uomo.

Nel 1970, neanche i biologi più ottimisti avrebbero mai immaginato di poter conoscere, nell'arco di 30 anni, la sequenza completa dei genomi dell'uomo e della *Drosophila*. Ciò è già avvenuto e modificherà profondamente il futuro della biologia e della medi-

cina, forse più di ogni altro evento scientifico dei nostri tempi. – *AL Komaroff*

#### Bibliografia

1. Adams MD et al. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 2000;**287**:2185-95.
2. Komberg TB, Krasnow MA. The *Drosophila* genome sequence: implications for biology and medicine. *Science* 2000;**287**:2218-20.
3. Brenner S. Genomics. The end of the beginning. *Science* 2000;**287**:2173-4.
4. Hodgkin J. Genome sequencing: A view of Mount *Drosophila*. *Nature* 2000;**404**:442-3.
5. Pennisi E. Finally, the book of life and instructions for navigating it. *Science* 2000;**288**:2304-7.

### Successi della ricerca clinica nel campo dell'AIDS

La ricerca clinica nel campo dell'infezione da HIV continua ad interessarsi all'impiego ottimale degli strumenti diagnostici e terapeutici che hanno rivoluzionato, qualche anno fa, l'approccio a questa patologia. Tra essi sono compresi i test di stima della carica virale, che permettono di quantificare l'HIV-RNA nel sangue, e i regimi terapeutici di combinazione, che hanno incluso tra i farmaci antiretrovirali la potente famiglia degli inibitori della proteasi.

Per molti pazienti il trattamento di combinazione si è dimostrato un'arma a doppio taglio. Complicati regimi di terapia possono prevedere l'assunzione di una dozzina o più di compresse al giorno e spesso, per risultare efficaci, richiedono una perfetta adesione al protocollo terapeutico. È stato

**Screening del cancro coloretale:  
nuove strategie, vecchie sfide**

dimostrato che è considerevolmente più probabile sopprimere del tutto la viremia in soggetti aderenti per il 95% o più alla posologia prescritta rispetto ad altri che si discostano maggiormente da essa - anche quando i pazienti assumono il 90% delle dosi previste (1). Cicli di terapia intermittente possono risultare attuabili in soggetti trattati immediatamente dopo sierconversione, ma non ne è stata ancora dimostrata l'efficacia in presenza di un'infezione cronica (2). Un modo per aiutare alcuni pazienti a rispettare il regime terapeutico può essere il ricorso a inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa in regimi di combinazione. In alcuni studi, questi farmaci hanno permesso la soppressione virale in modo tanto efficace quanto gli inibitori della proteasi, spesso con dosi giornaliere più basse (3-5).

I livelli sierici dell'HIV-RNA possono essere ora quantificati al di sotto di 50 copie/ml, e spesso l'obiettivo del trattamento antiretrovirale è raggiungere cariche virali "non identificabili" al di sotto di tale limite. I farmaci antiretrovirali mostrano, tuttavia, un effetto palese sulla progressione della malattia, anche in presenza di una carica virale identificata. I ricercatori hanno evidenziato che, nonostante i valori plasmatici di HIV-RNA risultino quantificabili in modo persistente, le sequele cliniche dell'infezione da HIV restano ancora eventi rari in pazienti in cui la conta delle cellule CD4 aumenta (6,7). Pertanto, per valutare se il trattamento antiretrovirale risulta efficace, possono essere prese in considerazione la conta delle cellule CD4 e la carica virale (8).

Le prospettive di disporre in tempi brevi di un vaccino anti-AIDS efficace non sono tanto rosee. Un ampio studio su un prodotto candidato a questo fine, somministrato a pazienti HIV-positivi con la speranza che potesse rallentare la progressione della malattia, è stato precocemente interrotto per mancanza di efficacia (9). Tuttavia,

alcuni studi condotti su animali hanno avuto esiti migliori. I ricercatori hanno immunizzato delle scimmie con una combinazione di proteine virali di superficie e di interleukina-2, quindi le hanno infettate con una versione di HIV della scimmia. Rispetto ai controlli, le scimmie vaccinate hanno presentato benefici clinici e immunologici di notevole rilevanza (10). Anche se l'infezione umana differisce da quella delle scimmie, questi risultati fanno sperare in un raggiungimento di analoghi benefici nell'uomo. - *A Zuger*

**Bibliografia**

1. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;**133**:21-30.
2. Rosenberg ES et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;**407**:523-6.
3. Staszewski S et al. for the Study 006 Team. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999;**341**:1865-73.
4. Starr SE et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1999;**341**:1874-81.
5. Clumeck N. Choosing the best initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1999;**341**:1925-6.
6. Grabar S et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;**133**:401-10.
7. Ledergerber B et al. for the Swiss HIV Cohort Study. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. The Swiss HIV cohort study. *JAMA* 1999;**282**:2220-6.
8. Gulick RM. Assessing the benefits of antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;**133**:471-3.
9. Kahn JO et al. for the 806 Investigator Team. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549  $10^6/L$  CD4 cell counts. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;**284**:2193-202.
10. Shen X, Siliciano RF. Enhanced: preventing AIDS but not HIV-1 infection with a DNA vaccine. *Science* 2000;**290**:463-5.

Gruppi di esperti raccomandano diverse opzioni di screening del cancro coloretale nella popolazione adulta a medio rischio, dall'analisi del sangue occulto fecale alla visualizzazione del colon; alcuni studi pubblicati nel 2000 si sono dedicati a queste e a nuove strategie di prevenzione.

Due gruppi di ricercatori hanno documentato ciò che può sfuggire alla sigmoidoscopia. Nel primo studio (1), 48 dei 1.765 (2,7%) soggetti adulti asintomatici, senza polipi nella porzione del colon distale alla flessura splenica, presentavano lesioni "avanzate" a livello prossimale (adenomi tubulari > 1 cm, adenomi villosi, adenomi ad alto grado di displasia, carcinomi).

Nel secondo studio (2), la prevalenza di neoplasie prossimali avanzate tra pazienti senza polipi distali è risultata dell'1,5% (23 casi su 1.564 persone, IC 95%: 0,9% ÷ 2,1%).

Complicazioni serie in seguito a colonscopia si sono verificate nello 0,2% dei pazienti. Nessuno dei due gruppi ha riportato quante lesioni potevano essere evidenziate mediante analisi di sangue occulto nelle feci.

In un altro studio randomizzato (3), un *follow up* di 18 anni, su oltre 40.000 adulti, ha dimostrato che l'analisi del sangue occulto fecale, consentendo la diagnosi precoce del tumore e l'identificazione di lesioni precancerose, riduce la mortalità e l'incidenza del cancro coloretale.

In due analisi costo/efficacia, l'interesse dei ricercatori si è rivolto alle opzioni di screening. In una di esse (4), è stato simulato il confronto di tre strategie di indagine su una ipotetica popolazione di 100.000 persone di 50 anni, sottoposta a test annuale di sangue occulto nelle feci, a sigmoidoscopia ogni cinque anni, a colonscopia ogni dieci anni. È risultato che tali indagini sono in grado di prevenire rispettivamente il 16%, il 34% e il 75% dei tumori. La colonscopia si è dimostrata un'opzione favorevole per costo/efficacia.

In un'altra analisi, sono state poste a confronto 22 strategie di screening (5). L'analisi annuale di sangue occulto nelle feci, più la sigmoidoscopia ogni cinque o dieci anni, sono risultate vantaggiose sul piano costo/efficacia; il solo test annuale di sangue occulto o la sola colonscopia sono risultate meno vantaggiose di altre strategie, ma rappresenterebbero delle scelte razionali se i costi diminuissero un po'.

Quattro studi hanno rivolto l'attenzione a indagini non invasive. La colongrafia per risonanza magnetica (che richiede la somministrazione rettale di un mezzo di contrasto) e la colonscopia virtuale mediante la cosiddetta "spiral computed tomography" sono state testate in tre studi su 287 pazienti (6-8). Gli esami hanno rilevato più del 90% delle lesioni di 1 cm, mancando però quelle piccole e piane e dimostrandosi di limitata specificità.

In un altro studio di piccole dimensioni (9), i ricercatori hanno utilizzato una serie di saggi del DNA fecale evidenziando il 91% delle neoplasie e il 73% degli adenomi, senza falsi positivi.

Queste nuove tipologie di indagini sono interessanti, ma per un loro utilizzo nella pratica clinica necessitano di ulteriori approfondimenti. I benefici marginali della colonscopia, i suoi costi più elevati, la disponibilità limitata, così come un'altrettanto, forse, limitata accettabilità da parte dei pazienti, rendono poco probabile l'adozione su ampia scala di tale indagine nel prossimo futuro. L'analisi del sangue occulto nelle feci e la sigmoidoscopia restano la prime scelte nello screening. Tuttavia, poiché solo una minoranza di adulti si sottopone a screening, la sfida maggiore non è tanto quella di scegliere un test, ma far sì che un qualsiasi tipo di test venga eseguito. - R Saitz

4. Sonnenberg A et al. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer *Ann Intern Med* 2000;**133**:573-84.
5. Frazier AL et al. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000;**284**:1954-61.
6. Fenlon HM et al. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;**34**:1496-503.
7. Pappalardo G et al. Magnetic resonance colonography versus conventional colonoscopy for the detection of colonic endoluminal lesions. *Gastroenterology* 2000;**119**:300-4.
8. Luboldt W et al. Colonic Masses: Detection with MR Colonography. *Radiology* 2000;**216**:383-8.
9. Ahlquist DA et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;**119**:1219-27.

### Errori dei medici e sicurezza del paziente: l'attenzione cresce

Con la presentazione alla fine del 1999 del rapporto dell'*Institute of Medicine* sugli errori dei medici, l'opinione pubblica ha rivolto molta attenzione alla sicurezza dei malati. Il tema di fondo dibattuto è che il sistema sanitario, a causa di una varietà di difetti, espone inutilmente i pazienti a livelli di rischio. Nel 2000, sono stati pubblicati altri rapporti a partire da uno studio Utah/Colorado, sottoposto a revisione da parte dell'*Institute of Medicine*.

Da un'ampia rilettura delle cartelle cliniche di pazienti ricoverati in ospedali dello Utah nel corso del 1992, sono stati evidenziati eventi avversi nel 2,9% delle ospedalizzazioni ed è stato accertato che circa il 30% di queste erano conseguenti a negligenza (1). Questi eventi avevano maggiori probabilità di risultare fatali rispetto ad altri non originati da negligenza.

L'incidenza di eventi avversi riscontrata negli ospedali dello Utah è risultata leggermente inferiore di quella emersa in uno studio analogo, condotto su pazienti ospedalizzati a New York nel 1984. Un'altra analisi dei dati del Colorado e dello Utah, condotta dagli stessi ricercatori, ha invece evidenziato che l'incidenza degli eventi avversi complessivi e degli eventi avversi evitabili era correla-

ta alla complessità dei casi clinici (2). Tutto ciò rende difficoltoso il confronto tra uno studio e l'altro.

Alcuni editorialisti hanno sottolineato che non sarà facile ridurre gli errori in medicina e che non ci sarà un'unica soluzione (3,4). Un autore ha rimarcato che l'attuale sistema giudiziario "induce segretezza e silenzio", il che è antitetico al concetto secondo cui le organizzazioni dovrebbero imparare dai propri errori. Allo stesso tempo, da uno studio parallelo condotto sugli stessi dati dello Utah e del Colorado citati in precedenza, è emersa una scarsa correlazione tra negligenze e ricorsi ad azioni legali (5).

I risultati di un'altra indagine hanno messo in luce il ruolo che può svolgere l'atteggiamento nei confronti degli errori per ridurre gli stessi errori medici (6). Dall'indagine emerge che quanti lavorano nel campo dell'assistenza sanitaria sembrano più propensi, di quanti operano nell'aviazione, a sminuire gli effetti della fatica sul rendimento; gli operatori sanitari sembrano inoltre più disponibili di chi lavora nell'aviazione ad accettare le gerarchie organizzative che frenano la comunicazione.

L'enorme importanza riservata al rapporto dell'*Institute of Medicine* da parte dell'opinione pubblica, l'autorità regolatoria e le organizzazioni professionali rappresenta una garanzia affinché, nell'anno in corso, vengano riservati molti più sforzi per ridurre gli errori in medicina. I dati disponibili suggeriscono che c'è ancora molto da apprendere circa la scelta degli approcci più efficaci.

Il rapporto completo dell'*Institute of Medicine* è disponibile al sito Internet <http://books.nap.edu/books/0309068371/html>. - KL Marton

#### Bibliografia

1. Lieberman DA et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;**343**:162-8.
2. Imperiale TF et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;**343**:169-74.
3. Mandel JS et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer *N Engl J Med* 2000;**343**:1603-7.

#### Bibliografia

1. Thomas EJ et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care* 2000;**38**:261-71.
2. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ* 2000;**320**:741-4.



3. Brennan TA. The Institute of Medicine report on medical errors: could it do harm? *N Engl J Med.* 2000;**342**:1123.
4. Leape LL, Berwick DM. Safe health care: are we up to it? *BMJ* 2000;**320**:725-6.
5. Studdert DM et al. Negligent care and malpractice claiming behaviour in Utah and Colorado. *Med Care* 2000;**38**:250-60.
6. Sexton BJ et al. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ* 2000;**320**:745-9.

### I percorsi clinici si evolvono

I percorsi clinici (noti anche come percorsi critici) sono approcci prescrittivi multidisciplinari finalizzati alla cura del malato, il cui scopo è quello di ridurre variazioni non accettabili della pratica clinica e di migliorare la qualità di cura. Nel corso del 2000 sono stati pubblicati alcuni studi che hanno valutato l'efficacia di tali modalità di intervento.

In 19 ospedali canadesi si è voluto confrontare un percorso clinico predefinito con un trattamento tradizionale per la cura di pazienti che si presentavano al dipartimento di emergenza con polmonite acquisita in comunità (1). L'utilizzo del protocollo è stato associato a un numero inferiore di giorni di ricovero in terapia intensiva per paziente (4,4 vs 6,1 giorni) e a una più bassa incidenza di ospedalizzazioni per pazienti a basso rischio (31% vs 49%).

In uno studio pediatrico, ricercatori di Baltimora hanno randomizzato 110 bambini ricoverati per esacerbazione asmatica, sottoponendoli o a un percorso terapeutico predefinito o a un trattamento tradizionale (2). I bambini che hanno seguito il protocollo clinico hanno avuto maggiori probabilità di essere dimessi entro 24 ore rispetto a quelli sottoposti al trattamento tradizionale (38% vs 15%).

In un altro studio, condotto in un ospedale universitario di Boston, è stata posta in rilievo una innovazione correlata al protocollo clinico, vale a dire la prescrizione computerizzata (3). Il confronto tra comportamenti precedenti e successivi all'introduzione del sistema computerizzato di prescrizione ha evi-

denziato un miglioramento nella frequenza della selezione di H<sub>2</sub>-antagonisti a costo minore tra quelli inseriti nel prontuario terapeutico ospedaliero (15,6% prima vs 81,3% dopo), nella prescrizione di dosi corrette di tutti i medicinali utilizzati (97,9% prima vs 99,4% dopo) e nell'impiego di eparina per via sottocutanea in pazienti allettati (24% prima vs 47% dopo).

I risultati di questi studi indicano che i protocolli clinici e l'accesso alle prescrizioni computerizzate possono migliorare la qualità di cura riducendone il costo. È probabile che, nei prossimi anni, i protocolli clinici per pazienti ospedalizzati aumentino di numero e che le prescrizioni computerizzate diventino una regola piuttosto che un'eccezione. – *H Bauchner*

#### Bibliografia

1. Marrie TJ et al. for the CAPITAL Study Investigators. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000;**283**:749-55.
2. Johnson KB et al. Effectiveness of a clinical pathway for inpatient asthma management. *Pediatrics* 2000;**106**:1006-12.
3. Teich JM et al. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices *Arch Intern Med* 2000;**160**:2741-7.

### Riduzione della durata di ricovero in unità di cura intensiva

Vi sono molte buone ragioni per dimettere i pazienti dalle unità di cura intensiva (UCI) quanto prima possibile: il ricovero in tali strutture è costoso, psicologicamente stressante e carico di potenziali complicazioni iatrogene. Indagini pubblicate l'anno passato hanno preso in esame le modalità per ridurre la durata di permanenza nelle UCI.

La sedazione è stata al centro dell'interesse di alcune indagini. In uno studio randomizzato, 128 pazienti in ventilazione meccanica, tutti giudicati bisognosi di sedativi da infondere in modo continuativo, sono stati trattati con tali sostanze in maniera continuativa oppure con un'interruzione giornaliera obbligatoria dell'infusione (1). Nel gruppo di

pazienti infusi in modo discontinuo si sono registrate una durata media della ventilazione meccanica significativamente inferiore (4,9 vs 7,3 giorni) e una permanenza media più breve nell'UCI (6,4 vs 9,9 giorni).

In un altro studio randomizzato, su un campione di 321 pazienti ricoverati in UCI, è stato confrontato uno specifico protocollo di sedazione, attuato da personale di assistenza, con un tradizionale trattamento di sedazione, effettuato da personale medico (2). Nel gruppo trattato secondo il protocollo, si è osservata una durata media significativamente più breve di ventilazione meccanica (89 vs 124 ore) e di permanenza nell'UCI (5,7 vs 7,5 giorni).

Il gruppo del protocollo di studio ha rivelato una durata media inferiore sia della ventilazione meccanica che del ricovero in UCI.

Anche l'antibioticoterapia è stata oggetto di approfondimenti. In uno studio (3), 81 pazienti ricoverati in UCI con infiltrati polmonari, ma a basso rischio di polmonite, sono stati randomizzati in due gruppi. Uno di questi è stato sottoposto a tre giorni di ciprofloxacina e, se il rischio di polmonite restava basso, a nessun altro trattamento antibiotico; l'altro, a corsi tradizionali di antibioticoterapia più prolungati. Il gruppo sottoposto a ciclo breve di terapia non solo ha presentato una più breve permanenza nell'UCI rispetto a quello trattato con il corso tradizionale (9,4 vs 14,7 giorni), ma anche un'incidenza inferiore di superinfezioni.

Una terza area di indagine ha riguardato l'uso della ventilazione non invasiva per evitare l'intubazione. Mediante uno studio randomizzato (4) ed uno caso-controllo (5), sono stati dimostrati una riduzione della durata del ricovero nelle UCI ed altri benefici clinici in pazienti selezionati con insufficienza respiratoria acuta, trattati fin dall'inizio con ventilazione a pressione positiva non invasiva.

Nel complesso, questo insieme di studi sta a significare che una varietà di interventi, alcuni dei quali meglio condotti in modo sistematico attraverso protocolli standardizzati, può abbreviare la permanenza dei pazienti nelle UCI e, nel contempo,

garantire gli stessi esiti clinici o il loro miglioramento. – *AS Brett*

## Bibliografia

1. Kress JP et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;**342**:1471-7.
2. Brook AD et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;**27**:2609-15.
3. Singh N et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit & Care Med* 2000;**162**:505-11.
4. Confalonieri M et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit & Care Med* 1999;**160**:1585-91.
5. Girou E et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000;**284**:2361-7.

## ACE-inibitori per tutti?

Fino a poco tempo fa, gli ACE-inibitori erano riconosciuti come vasodilatatori da usarsi principalmente nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia e dell'ipertensione. Nel corso del 2000, con la pubblicazione dello studio *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE), i potenziali benefici di questi farmaci si sono estesi ad una popolazione molto più ampia, dal momento che i risultati dello studio hanno dimostrato la loro utilità clinica in pazienti ad alto rischio di infarto del miocardio (1). Ora, il problema appare non tanto "Chi trae beneficio dagli ACE-inibitori", ma piuttosto "Chi non lo trae?".

Indagini precedentemente condotte avevano suggerito che gli ACE-inibitori fossero in grado di agire per il loro effetto vasodilatatore. In base a risultati raggiunti in laboratorio, era stato ipotizzato che questi farmaci potessero ritardare la progressione dell'aterosclerosi, mentre meta-analisi di studi randomizzati avevano indicato che riducevano il rischio di infarto miocardico indipendentemente dai loro effetti sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra e sulla pressione del sangue.

Lo studio HOPE ha indagato l'effetto dell'ACE-inibitore ramipril in 9.297 pazienti ad alto rischio di infarto del miocardio, in quanto presentavano malattia vascolare certa o diabete abbinato ad altro fattore di rischio cardiovascolare (1). Erano stati inclusi nello studio solo i pazienti di cui si era certi che non presentavano una bassa frazione di eiezione o insufficienza cardiaca. Per randomizzazione, tali pazienti sono stati assegnati a due gruppi, uno trattato per 5 anni con 10 mg al giorno di ramipril, l'altro con placebo.

I risultati sono stati chiaramente – o meglio, prepotentemente – positivi. Rispetto ai pazienti trattati con placebo, il gruppo sottoposto a ramipril ha presentato incidenze più basse di mortalità per cause cardiovascolari (6,1% vs 8,1%), di infarto del miocardio (10% vs 12%), di mortalità per ogni causa (10% vs 12%), di procedure di rivascolarizzazione (16% vs 18%), di arresto cardiaco (0,8% vs 1,3%), di insufficienza cardiaca (9% vs 11,5%), di complicazioni dovute a diabete (6,4% vs 7,6%). I nuovi casi di diabete si sono ridotti del 34%. L'*end point* combinato infarto del miocardio, ictus, morte per cause cardiovascolari è stato significativamente inferiore nel gruppo ramipril (14% vs 18%). Tra i 3.577 pazienti diabetici dello studio HOPE, anche il rischio di complicazioni cardiovascolari è risultato inferiore nel gruppo ramipril (15% vs 20%) (2).

Come altri studi clinici di grande rilievo, anche lo studio HOPE fornisce delle risposte, così come solleva una serie di quesiti - Con quale meccanismo il ramipril determina questi effetti imponenti? Gli stessi benefici sono prodotti da altri ACE-inibitori? In che modo può spiegarsi la riduzione del rischio nei diabetici? Mentre ancora si aspettano delle risposte, appare chiaro che la soglia di prescrizione degli ACE-inibitori a soggetti ad alto rischio di malattia coronarica dovrebbe essere ragionevolmente bassa. – *TH Lee*

## Bibliografia

1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-53.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;**355**:253-9.

## Arresto cardiaco: progressi nell'approccio in ambiente extraospedaliero

Solo una piccola minoranza di individui colpiti da arresto cardiaco in ambiente extraospedaliero è rianimata con successo. L'anno passato, alcuni studi su tale problema hanno attirato considerevolmente l'attenzione del pubblico e del personale medico.

Gli ostacoli ad una pronta rianimazione cardiopolmonare da parte di chi assiste ad un arresto cardiaco extraospedaliero comprendono la complessità di combinare la ventilazione bocca a bocca con la compressione toracica e le preoccupazioni sul contatto orale con sconosciuti. Tuttavia, per quanto concerne la ventilazione bocca a bocca, ricerche su animali hanno indicato che, durante i primi minuti successivi all'arresto, può non essere necessaria la ventilazione abbinata alla compressione toracica.

Per valutare la necessità della ventilazione bocca a bocca nell'uomo, alcuni ricercatori di Seattle hanno esaminato 520 casi di arresto cardiaco extraospedaliero in cui i presenti, che non sapevano come intervenire, hanno chiesto informazioni al centralino del servizio di emergenza (1). I centralinisti venivano scelti casualmente per insegnare a coloro che telefonavano a praticare la compressione toracica oppure la compressione toracica abbinata alla ventilazione bocca a bocca. La sopravvivenza alla dimissione ospedaliera è risultata leggermente più alta nel gruppo trattato con la sola compressione toracica

(14,6% vs 10,4%), anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Un altro ostacolo al miglioramento della sopravvivenza dopo arresto cardiaco al di fuori dell'ospedale è rappresentato dalla ritardata defibrillazione. Due studi hanno valutato gli esiti che si possono raggiungere con l'impiego di defibrillatori esterni automatici da parte di personale non medico. In un primo studio (2), i defibrillatori erano stati posti in casinò (Clark County, Las Vegas, Henderson, Laughlin, Lake Tahoe, Philadelphia, Tunica) e funzionari addetti alla sicurezza erano stati addestrati su come utilizzarli. Su 105 persone incorse in arresto cardiaco in questi casinò, sottoposte a defibrillazione da parte dei funzionari, il 53% è sopravvissuta alla dimissione ospedaliera.

Nel secondo studio (3), 15 persone hanno sviluppato fibrillazione ventricolare durante viaggi aerei negli Stati Uniti, su aeromobili in cui erano stati collocati defibrillatori esterni automatici; anche in questo caso lo staff dell'aereo era stato addestrato al loro utilizzo. Tra questi 15 pazienti, 6 sono sopravvissuti alla dimissione ospedaliera. In entrambi gli studi, gli autori segnalano buoni esiti neurologici tra coloro che sono sopravvissuti al ricovero ospedaliero.

Un editorialista ha classificato il trial di rianimazione cardiopolmonare di Seattle come "studio basilare di riferimento" con implicazioni di ampio respiro, perché mette in dubbio la necessità della ventilazione bocca a bocca in determinate situazioni (4). Anche se questa indagine non ha modificato negli Stati Uniti le modalità di approccio alla rianimazione cardiopolmonare, la Croce Rossa Americana segue attentamente la risposta della comunità medica a questo studio (<http://www.redcross.org/nh/nashua/newenglandcpr.html>). I defibrillatori esterni automatici stanno comparando in modo crescente negli ambienti di lavoro; la Croce Rossa ha incluso l'addestramento al loro impiego nei suoi programmi, e la maggior parte degli Stati americani ha approvato leggi che si occu-

pano del loro impiego nel territorio.  
– AS Brett

## Bibliografia

1. Hallstrom A et al. Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med* 2000;**342**:1546-53.
2. Valenzuela TD et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000;**343**:1206-9.
3. Page RL et al. Use of automated external defibrillators by a U.S. Airline. *N Engl J Med* 2000;**343**:1210-6.
4. Ewy GA. Cardiopulmonary resuscitation-strengthening the links in the chain of survival. *N Engl J Med* 2000;**342**:1599-601.

**Chemioterapia ad alto dosaggio  
più trapianto di midollo osseo:  
nessun beneficio nel cancro  
al seno**

La chemioterapia intensiva, abbinata a successivo trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, è diventata un approccio affermato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico o di quello primitivo ad alto rischio, e ciò a partire da una consistente serie di indagini di fase 2 che avevano segnalato benefici significativi quando i dati venivano confrontati con gli esiti di controlli storici. Nuovi dati emersi nel corso del 2000 hanno invece evidenziato che tale terapia non offre niente di più della chemioterapia standard.

In uno studio clinico, 553 donne con carcinoma mammario metastatico precedentemente non trattato, o con forma tumorale localmente ricorrente, sono state sottoposte a polichemioterapia tradizionale; 199 pazienti rispondenti al trattamento sono state poi randomizzate a chemioterapia di mantenimento a dosi convenzionali oppure a chemioterapia ad alte dosi più trapianto di midollo osseo autologo. A tre anni, con il regime ad alto dosaggio, non si sono osservati vantaggi in termini di sopravvivenza totale e libera da malattia.

Anche in occasione dei meeting dell'*American Society of Clinical Oncology* del 1999, altri gruppi di ricercatori avevano riportato risul-

tati preliminari che non indicavano alcun beneficio in pazienti con carcinoma mammario metastatico o ad alto rischio sottoposte a tale terapia. Nell'unico studio, condotto in Sud Africa (2-5), che aveva riportato risultati positivi, le donne, presumibilmente con carcinoma mammario primitivo, erano state randomizzate a ricevere la chemioterapia standard o quella intensiva associata a recupero di cellule staminali di sangue periferico. La validità di questo studio è stata screditata in seguito ad una revisione che ha documentato gravi irregolarità e una conduzione scientifica non corretta (6).

I risultati di questi studi dimostrano con molta probabilità che l'impiego della chemioterapia intensiva, abbinata a trapianto di midollo osseo autologo, non è più giustificato, a meno che esso non rientri in studi clinici controllati che comprendano variazioni significative su questo tema. A tale proposito, un editorialista ha rimarcato che i nuovi approcci dovrebbero comprendere (ma non necessariamente limitarsi a) "interventi *tandem* (attuati, ad esempio, in modo sequenziale), quali trapianti, nuovi regimi preparatori o di induzione, immunomodulazione, *purging in vitro* di cellule maligne derivate dal midollo osseo del paziente" (7). Un altro autore ha sottolineato che è tempo di prefigurare interamente nuove strategie di trattamento che riflettano l'eterogeneità della biologia del carcinoma mammario (8). – RW Kebar

## Bibliografia

1. Stadtmauer EA et al. and the Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000;**342**:1069-76.
2. Bezwoda WR et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;**13**:2483-9.
3. Bezwoda WR. Primary and high dose chemotherapy for metastatic breast cancer: update and analysis of prognostic factors. *Proc ASCO* 1998;**17**:115.
4. Bezwoda WR. Randomised, controlled trial of high dose chemotherapy (HD-CNVp) versus standard dose (CAF) chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. *Proc ASCO* 1999;**18**:2.



5. Bezwoda WR. Randomised controlled trial of high dose chemotherapy (HD-CNVp) versus standard dose (CAF) chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;**35**(Suppl 4):S230.
6. Weiss RB et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* 2000;**355**:999-1003.
7. Lippman ME. High-dose chemotherapy plus autologous bone marrow transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000;**342**:1119-20.
8. Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? *Lancet* 2000; **355**:994-5.

**Depressione e disturbi di panico: i farmaci sono necessari ma spesso insufficienti**

L'efficacia delle terapie farmacologiche nella depressione e nei disturbi di panico spinge a cercare un trattamento rapido con tali mezzi escludendo la psicoterapia. I risultati di tre studi pubblicati l'anno passato evidenziano, invece, che una cura ottimale va oltre la terapia farmacologica.

In uno studio multicentrico, sponsorizzato dall'industria farmaceutica (1), 681 pazienti adulti con depressione cronica sono stati assegnati per randomizzazione a un trattamento con nefazodone, o a psicoterapia cognitivo-comportamentale, o a entrambi gli interventi. In una analisi *intent-to-treat*, i pazienti sottoposti a trattamento farmacologico abbinato a psicoterapia avevano maggiori probabilità di risposta rispetto a quelli trattati con un solo intervento (73% combinazione vs 48% sia con nefazodone che con psicoterapia). Differenze analoghe sono state osservate per quanto riguarda la remissione raggiunta (rispettivamente 48% intervento combinato; 29% nefazodone; 33% psicoterapia). Dal momento che lo studio aveva una durata di sole 12

settimane, non è chiaro quale sia il beneficio a lungo termine.

In un secondo studio randomizzato, sono state valutate la terapia farmacologica o la psicoterapia da sole, oppure la loro combinazione, in 312 pazienti con disturbi di panico (2). La percentuale di risposta dopo 9 mesi di trattamento è risultata significativamente maggiore nel gruppo sottoposto a terapia con imipramina più psicoterapia cognitivo-comportamentale (57%) rispetto al gruppo trattato con la sola imipramina (38%), a quello sottoposto alla sola psicoterapia (40%), e a quello trattato con placebo (13%).

Un altro metodo potenziale per giungere a risultati più positivi in questo settore è legato al miglioramento della comunicazione tra medici di medicina generale e specialisti della salute mentale. I problemi della comunicazione sono stati affrontati in uno studio di collaborazione strutturata tra psichiatri e medici di base di Seattle (3). 228 pazienti, riconosciuti come depressi dai medici di medicina generale, e per questo trattati con antidepressivi, con 4 o più sintomi persistenti maggiori di depressione e punteggio di 1,5 o più a 6-8 settimane, secondo la scala di depressione *Hopkins Symptom Checklist*, sono stati randomizzati in due gruppi, uno dei quali sottoposto alle cure tradizionali, l'altro ad intervento collaborativo. I pazienti di questo secondo gruppo potevano disporre di un'informazione più intensa e di una frequenza maggiore di visite da parte del gruppo di lavoro psichiatra-medici generici al fine di migliorare il trattamento farmacologico. Per tali pazienti, era previsto anche un *follow up* telefonico. Oltre a ciò, psichiatri e medici di medicina generale di riferimento comunicavano frequentemente tra loro sulle decisioni terapeutiche. A 6 mesi, le probabilità che i pazienti seguiti

congiuntamente dallo psichiatra e dal medico di base avessero aderito alle decisioni terapeutiche e risultassero asintomatici erano significativamente più alte rispetto a quelle dei pazienti sottoposti alla cura tradizionale: rispettivamente, 73% vs 50% (*compliance*) e 44% vs 31% (asintomatici).

Nel complesso, i risultati di questi studi suggeriscono che la depressione e i disturbi di panico vengono trattati in maniera migliore se si abbinano la terapia farmacologica e quella del "colloquio", così come la cura primaria e quella specialistica, per il trattamento di forme patologiche resistenti. Questa forma di intervento incontra purtroppo crescenti difficoltà. La pratica psicoterapeutica varia nei programmi a seconda delle zone, i medici di medicina generale non sono sempre in grado di indirizzare i propri pazienti da uno specialista in psichiatria o un professionista della salute mentale a causa di restrizioni assicurative, e la comunicazione tra medici generici e professionisti della salute mentale può essere talora limitata. Si contribuirà significativamente ad un miglioramento effettivo nel trattamento della depressione e dei disturbi di panico solo se verrà estesa la disponibilità assicurativa e favorito l'accesso a tutte le fasi del trattamento. – TL Schwenk

**Bibliografia**

1. Keller MB et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;**342**:1462-70.
2. Barlow DH et al. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;**283**:2529-36.
3. Katon W et al. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression. A randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;**56**:1109-15.



## Bupropione (CORZEN<sup>®</sup>, QUOMEM<sup>®</sup>, ZYBAN<sup>®</sup>): aggiornamenti sulla sicurezza

Il bupropione è stato autorizzato in Italia alla fine del mese di luglio 2000 per la disassuefazione dall'abitudine al fumo, in associazione alla terapia motivazionale, in soggetti nicotino-dipendenti.

Trattandosi di un farmaco di recente approvazione, il profilo di sicurezza e, di conseguenza, l'incidenza e la

natura delle reazioni avverse connesse al suo uso non sono ancora pienamente noti.

Nel Regno Unito il bupropione è stato registrato nel giugno 2000 e, fino al 31 ottobre, è stata stimata un'esposizione di 150.000 pazienti. Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state le seguenti:

Reazione avversa	n. segnalazioni	Reazione avversa	n. segnalazioni
Insonnia	125	Tremori	59
Orticaria	110	Dolore al torace	57
Nausea	103	Dolori articolari	48
Obnubilamento	100	Secchezza delle fauci	48
Angioedema	94	Crisi convulsive	40
Cefalea	87	Dispnea	40
Depressione	85	Aumento sudorazione	39
Rash	81	Costrizione al torace	38
Ansia	61	Agitazione	34

È importante notare che il nesso di causalità con l'assunzione del farmaco non è stato stabilito per molte di queste reazioni avverse, ma è stata osservata solo una concomitanza temporale.

Va osservato che sono stati riportati 40 casi di crisi convulsive e che la metà dei soggetti che hanno presentato tali fenomeni avevano anamnesi positiva per precedenti crisi convulsive e/o presenza di fattori di rischio per la loro insorgenza.

Si ricorda che il bupropione è controindicato in sog-

getti con patologie convulsive in corso o riscontrate in precedenza. Pertanto, si raccomanda particolare cautela nell'utilizzo in soggetti che presentino dei fattori che possano predisporre ad un abbassamento della soglia convulsiva quali, ad es., pregresso trauma cranico o assunzione di medicinali come antipsicotici, teofillina, corticosteroidi sistemici o antidepressivi.

Si riportano anche le reazioni avverse segnalate in Italia, avvenute in concomitanza con l'assunzione di bupropione:

Reazione avversa	n. segnalazioni	Reazione avversa	n. segnalazioni
Parestesie	2	Poliuria	1
Tic incontrollabili	1	Polidipsia	1
Assenze	1	Orticaria	1
Confusione	1	Dolore al torace	1
Tremori	1	Diminuzione visus	1
Insonnia	1	Vertigini	1

Dai dati riportati appare subito evidente la carenza di segnalazioni che ancora oggi caratterizza la farmacovigilanza in Italia. Tuttavia, va notato che alcune delle segnalazioni si riferiscono a reazioni avverse non riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle specialità medicinali contenenti bupropione (parestesie, tic, poliuria, polidipsia, diminuzione visus). Ovviamente, dato il numero così esiguo di segnalazio-

ni, non è possibile trarre alcuna conclusione sul nesso di causalità, ma ciò costituisce comunque un'occasione di approfondimento e di studio.

Si coglie l'occasione per ringraziare coloro che hanno inviato le segnalazioni per il loro prezioso contributo.

## Segnalazioni di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con REMICADE® (infliximab)

L'azienda produttrice della specialità Remicade a base di infliximab, indicata per l'artrite reumatoide e per il morbo di Crohn (v. Box 1), ha recentemente inviato una "Dear Doctor Letter" agli specialisti per informarli in merito alla possibile comparsa di segni/sintomi suggestivi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con il farmaco.

Benché il farmaco sia classificato in fascia H e debba essere somministrato sotto il controllo di medici specialisti esperti nella gestione dell'artrite reumatoide o delle malattie infiammatorie croniche intestinali, si ritiene opportuno informare tutta la classe medica in merito alle segnalazioni di tubercolosi osservata in pazienti trattati con Remicade.

Pertanto viene di seguito pubblicata la "Dear Doctor Letter", già inviata dalla Ditta agli specialisti nel dicembre scorso, affinché tutti i medici, anche se non prescrittori del farmaco, ne siano informati, nell'ipotesi che i pazienti si rivolgano al proprio medico curante in caso di comparsa di segni/sintomi suggestivi di tubercolosi o per qualsiasi altro chiarimento.

Per ulteriori informazioni sul farmaco, il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Remicade è disponibile nel sito dell'EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) all'indirizzo <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Remicade/Remicade.htm>

"Spett. Dottore,

Schering-Plough e Centocor, vogliono avvisarLa di importanti e nuove informazioni circa la sicurezza di impiego in merito a segnalazioni di tubercolosi (TBC) in pazienti trattati con l'inibitore del TNF-alfa, Remicade® (infliximab).

La prima registrazione di Remicade è avvenuta negli USA, nell'agosto 1998. Nell'ambito dell'Unione Europea, l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata rilasciata nell'agosto 1999 per il trattamento del morbo di Crohn in fase attiva, di grado grave, o per il trattamento del morbo di Crohn fistolizzante in pazienti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale quale corticosteroidi e/o immunosoppressori.

Nel giugno 2000 Remicade ha ricevuto ulteriore approvazione per la riduzione dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide in fase attiva in

pazienti la cui risposta ai farmaci che modificano la malattia, incluso il methotrexate, sia stata inadeguata.

Dal momento del ricevimento della prima autorizzazione all'immissione in commercio negli USA, circa 100.000 pazienti sono stati trattati con Remicade.

Ad oggi sono stati segnalati 28 casi di TBC (9 casi in Nord America e 19 casi in Europa), dei quali uno ha avuto esito fatale. Alcuni erano casi di tubercolosi miliare, altri hanno presentato un'insolita localizzazione extrapolmonare. La maggior parte dei pazienti aveva una storia di pregresso trattamento con immunosoppressori e corticosteroidi e, in una significativa percentuale di pazienti, l'insorgenza di TBC attiva si è verificata dopo tre o meno infusioni di Remicade suggerendo, pertanto, una possibile correlazione con l'inizio della terapia con Remicade. Dal momento che l'esperienza clinica con Remicade è ancora limitata, non si può escludere l'insorgenza di TBC o di altre infezioni opportunistiche dopo un prolungato periodo di trattamento.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) attualmente autorizzato segnala che l'utilizzo di Remicade è controindicato nelle infezioni clinicamente gravi. Inoltre, avverte dei noti rischi di aggravamento delle infezioni attraverso l'inibizione del TNF-alfa, che è un importante mediatore dell'infiammazione e della risposta immunitaria cellulo-mediata.

Comunque, alla luce della gravità delle segnalazioni di TBC, Centocor/Schering-Plough sta urgentemente ridefinendo le informazioni relative alla prescrizione di Remicade (RCP), ed ha incluso le seguenti misure cautelative:

- *Se c'è il sospetto di tubercolosi in fase attiva, il trattamento con Remicade deve essere sospeso fino a che la diagnosi sia esclusa o l'infezione sia stata trattata in accordo con le attuali linee-guida.*
- *Prima di iniziare il trattamento con Remicade, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva che inattiva (latente), mediante una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o possibile precedente contatto con una fonte di contagio per TBC, e appropriati test di screening (Rx del torace, test*

della tubercolina). Si ricorda ai medici prescrittori che il test della tubercolina può dare falsi negativi in pazienti gravemente ammalati o immunodepressi. Qualora sia diagnosticata una tubercolosi inattiva (latente), prima di iniziare la terapia con Remicade devono essere prese precauzioni per prevenire l'attivazione della tubercolosi e deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio per il paziente.

- I pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico curante se compaiono

segni/sintomi suggestivi di tubercolosi (es.: tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre).

Queste informazioni devono essere inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (sezione 4.3 Controindicazioni, 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e 4.8 Effetti indesiderati).”

#### BOX 1

##### Indicazioni terapeutiche di REMICADE® (infliximab)

###### Artrite reumatoide:

la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzionalità in pazienti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci che modificano la malattia, incluso il methotrexate sia stata inadeguata. In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, un rallentamento della progressione del danno articolare. L'efficacia e la tollerabilità sono state dimostrate solo in associazione con methotrexate.

###### Morbo di Crohn:

- il trattamento del morbo di Crohn in fase attiva, di grado grave, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori;
- il trattamento del morbo di Crohn fistolizzante, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un corso di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale.

# DALLA SPERIMENTAZIONE ALLA PRATICA CLINICA

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

## Acido acetilsalicilico vs eparina nella prevenzione dell'ictus

### Titolo

**Eparina a basso peso molecolare versus aspirina in pazienti con ictus ischemico acuto e fibrillazione atriale: uno studio randomizzato in doppio cieco** (Titolo originale: *Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study*).

### Autori

E Berge, M Abdelnoor, P H Nakstad, P M Sandset, on behalf of the HAEST (Heparin in Acute Embolic Stroke Trial) Study Group.

Provenienza degli autori: Department of Haematology, Haematological Research Laboratory (E Berge, MD, PM Sandset, MD); Section of Epidemiology, Research Forum (M Abdelnoor, PhD); and Department of Neuroradiology, Ullevål University Hospital, N-0407, Oslo, Norvegia (PH Nakstad, MD).

### Rivista

*The Lancet* 2000;**355**:1205-10.

### Sponsor

Research Council of Norway, Norwegian Council On Cardiovascular Diseases e Research Forum, Ullevål University Hospital, Oslo. Pharmacia-Upjohn ha fornito fiale di dalteparina e placebo, mentre Nycomed Pharma ha fornito compresse di aspirina e placebo. Le due aziende hanno anche supportato la ricerca finanziariamente, senza porre condizioni. Lo studio è stato disegnato, condotto, analizzato e scritto in modo indipendente da ogni sponsor.

### Problema clinico affrontato

Nella prevenzione di recidive precoci di ictus in pazienti con fibrillazione atriale l'eparina a basso peso molecolare è superiore all'acido acetilsalicilico (ASA)?

### Contesto e motivazione della ricerca

I pazienti affetti da fibrillazione atriale presentano un aumentato rischio di ictus ischemico (1) e gli ictus correlati a fibrillazione atriale sono spesso di grado maggiore, con prognosi gravemente invalidante o fatale (2,3). In studi di prevenzione primaria che avevano incluso pazienti con fibrillazione atriale, è stato stimato che una terapia anticoagulante orale è in grado di ridurre il rischio di ictus del 60-70% (4). Dopo un episodio di ictus, l'effetto preventivo di un trattamento anticoagulante orale è dello stesso ordine di grandezza (5), ma non si conosce il momento più appropriato per dare inizio a questa terapia (6).

I risultati di alcuni primi studi osservazionali hanno evidenziato che in circa il 10-20% dei pazienti con fibrillazione atriale, dopo un primo episodio di ictus, si manifesta una recidiva dello stesso evento nelle successive due settimane (7). Questo ed altri studi avevano inoltre dimostrato un'alta frequenza di trasformazione emorragica degli infarti embolici, mentre altre indagini avevano segnalato emorragie cerebrali sintomatiche in corso di anticoagulazione precoce con eparina (8,9). Uno studio randomizzato di confronto tra un trattamento con eparina non frazionata per endovena vs nessun trattamento antitrombotico (10) fu prematuramente interrotto, dopo l'inclusione di soli 45 pazienti, in quanto nel gruppo di controllo si manifestarono due recidive ictali e due trasformazioni emorragiche asintomatiche. Tuttavia, nello studio IST (*International Stroke Trial*), l'analisi di un sottogruppo di pazienti con fibrillazione atriale, trattati con eparina non frazionata a dosi fisse per via sottocutanea, aveva evidenziato che la riduzione di recidive di ictus ischemico era controbilanciata da un aumento di emorragie cerebrali (11). Le eparine a basso peso molecolare sono state già provate nell'ictus acuto, ma i dati sulla loro efficacia e sicurezza sono limitati (12-16), mentre non sono state studiate in pazienti con fibrillazione atriale. I risultati di studi in cui le eparine a basso peso molecolare sono state valutate nel trattamento di tromboembolie venose (17) e di sindromi coronariche acute (18,19), suggeriscono che



per via sottocutanea le eparine a basso peso molecolare sono superiori all'eparina non frazionata per via endovenosa, senza rischi aggiuntivi di sanguinamenti (17,18,20). Il profilo farmacocinetico delle eparine a basso peso molecolare è favorevole, con un'elevata biodisponibilità e concentrazioni plasmatiche prevedibili dopo somministrazione sottocutanea. Ciò consente di somministrare le eparine a basso peso molecolare una o due volte al giorno, senza dover attuare monitoraggio (20). Non esistono tuttavia dati su rischi e benefici di tale trattamento.

A partire da tutte queste considerazioni, Berge et al. hanno eseguito uno studio di confronto tra un'eparina a basso peso molecolare, dalteparina, somministrata per via sottocutanea, e acido acetilsalicilico (ASA) per via orale nella prevenzione di recidive precoci di ictus in pazienti con fibrillazione atriale.

### Disegno dello studio

Studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato, che confronta un'eparina a basso peso molecolare, dalteparina, con ASA nel trattamento immediato di pazienti con fibrillazione atriale ed ictus ischemico acuto. La doppia cecità è mantenuta somministrando apparentemente lo stesso trattamento, costituito da fiale di dalteparina e compresse di placebo oppure da compresse di ASA e fiale di placebo.

### Criteri di inclusione

Pazienti di età superiore ai 18 anni con ictus ischemico acuto e fibrillazione atriale.

La fibrillazione doveva essere documentata mediante elettrocardiogramma all'ammissione o nelle 24 ore precedenti l'evento ictale. La randomizzazione al trattamento con eparina o ASA era da attuarsi entro 30 ore dall'insorgenza dell'evento ictale, a condizione che una TAC avesse escluso un'emorragia cerebrale.

### Criteri di esclusione

Manifesta indicazione per una terapia anticoagulante o controindicazione per una terapia antitrombotica; punteggio alla *Scandinavian Stroke Scale* (SSS) al di sotto di 8 (21); grave ipertensione persistente dopo ripetute misurazioni (sistolica > 200 mm Hg e diastolica > 110 mm Hg); precedente stato grave di invalidità fisica o mentale in grado di interferire con la valutazione/inquadramento del paziente; presenza di altra grave patologia o aspettativa di vita inferiore a 6 mesi; gravidanza ed allattamento.

### Popolazione studiata

449 pazienti, di età compresa tra 44 e 98 anni, arruolati tra febbraio 1996 e novembre 1998 in 45 centri della Norvegia. Complessivamente, i pazienti con ictus cerebrale esaminati dai centri sono stati 7.570, di cui 2.059 presentavano anche fibrillazione atriale. Di questi ultimi, ne furono esclusi 1.610, mentre 449 presentavano i criteri per essere arruolati nello studio. Le ragioni principali di esclusione di 1.610 pazienti furono: anticoagulazione orale prima dell'ictus (n=676), punteggio SSS

inferiore a 8 (n=403), emorragia cerebrale (n=274), durata dei sintomi oltre 30 ore (n=242), grave stato fisico o mentale prima dell'evento ictale (n=113).

### Trattamento

224 pazienti (50% donne) sono stati trattati con dalteparina 100 UI/Kg sottocute due volte al giorno e con una compressa di placebo una volta al giorno per via orale, mentre 225 pazienti (61% donne) sono stati trattati con una compressa da 160 mg di ASA una volta al giorno per via orale e iniezioni di placebo sottocute due volte al giorno. Il trattamento veniva iniziato appena possibile, ma non oltre 30 ore dall'insorgenza dell'ictus, e doveva proseguire per 14 giorni ( $\pm 3$ ). Fatta eccezione per la maggiore percentuale di donne nel gruppo ASA, i fattori prognostici principali nei due gruppi di pazienti sono risultati comparabili e ben bilanciati all'inizio del trattamento, con punteggio medio di 39 alla valutazione secondo la SSS in ognuno di essi.

### Follow up

Durante il periodo di trattamento, è stato valutato lo stato neurologico dei pazienti (ogni giorno nella prima settimana e a giorni alterni nella seconda) utilizzando la SSS. La TAC veniva eseguita prima della randomizzazione, dopo sette giorni e in caso di aggravamento clinico. In caso di decesso di un paziente durante il trattamento, ne doveva essere classificata la motivazione. La valutazione del paziente al 14° giorno (o a dimissioni più precoci) comprendeva alcune misurazioni di esito funzionale secondo scale standardizzate. I pazienti venivano rivalutati dopo tre mesi.

### Eventi misurati

*Primario:* recidiva di ictus ischemico durante i primi 14 giorni.

Ictus ischemico ricorrente è stato definito come un improvviso e persistente (> 48 ore) deterioramento clinico, verificatosi dopo le prime 48 ore successive all'insorgenza dell'ictus, che ha determinato una perdita di tre o più punti nella SSS, originato in un'area vascolare diversa rispetto a quella dell'ictus iniziale.

*Secondari:* emorragia cerebrale entro 14 giorni, sia asintomatica che sintomatica; progressione dei sintomi; morte per ogni causa durante i 14 giorni; frequenza combinata di ictus ischemico ricorrente, progressione dei sintomi e decesso nei 14 giorni; esito neurologico al 14° giorno, misurato secondo la SSS; esito al 14° giorno, misurato secondo *Barthel Index*, *Rankin Scale* modificata, *International Stroke Trial scale*; esito a tre mesi secondo *International Stroke Trial scale*.

### Risultati

La durata media del trattamento è risultata di 13 giorni. 90 pazienti (20% del totale) hanno interrotto il trattamento prima dei previsti  $14 \pm 3$  giorni per i seguenti motivi: decesso (n=36), emorragia cerebrale (n=7), ictus ricorrente o progressione dei sintomi (n=5), complicazioni emorragiche extracerebrali (n=5), tromboem-

bolia venosa (n=5), frattura del femore (n=1), dimissioni precoci dall'ospedale (n=22), non specificato (n=9). Il ricorso a trattamenti concomitanti, non previsti dal protocollo dello studio, è risultato bilanciato tra i due gruppi. Alla fine del periodo di trattamento, una terapia anticoagulante orale è stata iniziata in 107 pazienti del gruppo dalteparina e in 110 del gruppo ASA. I principali risultati osservati dopo 14 giorni di terapia sono ripor-

tati in Tabella 1. Da essi emerge che alte dosi di un'eparina a basso peso molecolare, dalteparina, non si dimostrano superiori all'ASA nel trattamento immediato di pazienti con ictus ischemico acuto e fibrillazione atriale, finalizzato alla prevenzione dell'ictus ischemico ricorrente e di qualsiasi altro evento, e al miglioramento dell'esito neurologico. Quanto è stato evidenziato al 14° giorno è stato confermato a tre mesi.

**Tabella 1. Eventi dopo 14 giorni di terapia post-ictus**

	Dalteparina n. (%) (pazienti n. 224)	ASA n. (%) (pazienti n. 225)	IC 95%	p
<b>Evento principale</b>				
Ictus ischemico ricorrente	19 (8,5%)	17 (7,5%)	0,57÷2,24	0,73
<b>Esiti ed eventi secondari</b>				
Emorragie cerebrali sintomatiche	6 (2,7%)	4 (1,8%)	0,42÷5,46	0,54
Emorragie cerebrali sintomatiche e asintomatiche	26 (11,4%)	32 (14,2%)	0,44÷1,43	0,41
Progressione dei sintomi	24 (10,7%)	17 (7,6%)	0,77÷2,82	0,26
Morte, per ogni causa	21 (9,4%)	16 (7,1%)	0,69÷2,66	0,40
Ictus ischemico ricorrente, progressione sintomi, decesso	51 (22,8%)	36 (16,0%)	0,96÷2,49	0,074
Ictus ischemico ricorrente, progressione sintomi, decesso o emorragia cerebrale sintomatica	55 (24,6%)	38 (16,9%)	1,01÷2,54	0,048
Emorragia extracerebrale	13 (5,8%)	4 (1,8%)	1,09÷10,6	0,028
Tromboembolia venosa	1 (0,4%)	5 (2,2%)	0,02÷1,70	0,22
Infarto miocardico acuto	1 (0,4%)	3 (1,3%)	0,3÷3,22	0,62
Polmonite	15 (6,7%)	16 (7,1%)	0,45÷1,95	1,0
Infezione vie urinarie	8 (3,6%)	5 (2,2%)	0,53÷5,06	0,42

La frequenza di recidiva di ictus ischemico durante i primi 14 giorni dall'evento iniziale è stata osservata in 19 pazienti su 224 del gruppo dalteparina (8,5%) e in 17 pazienti su 225 del gruppo ASA (7,5%). Anche in base agli eventi secondari durante i primi 14 giorni non si è osservata una superiorità della dalteparina sull'ASA: emorragie cerebrali sintomatiche 6/224 dalteparina vs 4/225 ASA; emorragie cerebrali sintomatiche e asintomatiche 26/224 dalteparina vs 32/225 ASA; progressione dei sintomi nelle prime 48 ore 24/224 dalteparina vs 17/225 ASA; mortalità per ogni causa 21/224 dalteparina vs 16/225 ASA. Differenze non significative di esito funzionale o di mortalità sono state osservate a 14 giorni e a 3 mesi.

**Le evidenze più importanti che emergono dallo studio**

I risultati dell'indagine sono riassunti dagli stessi autori: "Lo studio non fornisce alcuna evidenza che alte dosi di eparina a basso peso molecolare siano superiori all'aspirina nel trattamento di pazienti con ictus ischemico acuto e fibrillazione atriale. Lo studio non esclude tuttavia che si possano ottenere effetti clinici più limitati, ma ancora utili, con entrambi i trattamenti. Il

*nostro suggerimento è di impiegare aspirina nella fase acuta dell'ictus, considerando l'eventualità di utilizzare basse dosi di eparina a basso peso molecolare per la profilassi di tromboembolie venose. La maggior parte di questi pazienti dovrebbe essere sottoposta a trattamento anticoagulante orale a lungo termine, ma la risposta su quale sia il tempo più favorevole per iniziare la terapia non può essere fornita da questo studio".*

**Bibliografia**

1. Wolf PA et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983-8.
2. Bogousslavsky J et al. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;**19**:1083-92.
3. Jørgensen HS et al. Acute stroke with atrial fibrillation: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;**27**:1765-9.
4. Turpie AG, Connolly SJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Can Fam Physician* 1996;**42**:1341-45.
5. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;**342**:1255-62.
6. Adams HP et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;**25**:1901-14.

7. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism—the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;**46**:727–43.
8. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke* 1984;**15**:779–89.
9. Cerebral Embolism Study Group. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med* 1987;**147**:636–40.
10. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. *Stroke* 1983;**14**:668–76.
11. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;**349**:1569–81.
12. Kay R et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995;**333**:1588–93.
13. Dahl T et al. Dalteprin in acute ischaemic cerebrovascular disease: a safety study. *Cerebrovasc Dis* 1997;**7**:28–33.
14. Prins MH et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989;**19**:245–50.
15. Sandset PM et al. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990;**16**(Suppl):S25–33.
16. Hommel M. Fraxiparine in Ischaemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis* 1998;**8**(Suppl 4):19.
17. Leizorovicz A et al. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;**309**:299–304.
18. Cohen M et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: Efficacy and Safety of Enoxaparin Subcutaneous in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;**337**:447–52.
19. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;**347**:561–8.
20. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;**79**:1–17.
21. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke—background and study protocol. *Stroke* 1985;**16**:885–90.

## Obiezioni, critiche e rilievi allo studio

In una lettera inviata al *Lancet* da autori italiani (Toni, Argentino, Fieschi – Dipartimento di Scienze Neurologiche – Università La Sapienza – Roma) (1) sono mosse alcune critiche allo studio. Secondo gli autori della lettera, è innanzitutto discutibile il modo in cui è stata definita la recidiva di ictus e il modo in cui questa è stata differenziata dalla progressione di ictus. Nonostante non esista un consenso internazionale sui criteri differenziali di questi due eventi, il deterioramento clinico nello stesso territorio arterioso, quale quello coinvolto al momento del ricovero, è stato sempre assunto come un peggioramento dell'indice ictale, anche quando si manifesta fino a una settimana dopo l'inizio dell'ictus. Questi deterioramenti tardivi sono tipici di infarti molto estesi, con cospicui edemi cerebrali circostanti, e possono anche essere conseguenti ad un effetto nocivo esercitato sul tessuto ischemico cerebrale da fattori sistemici quali il glucosio sierico e la temperatura corporea. Sempre secondo Toni et al., non sono stati forniti dati su queste variabili, così come non è stato riportato separatamente il volume infartuale dei pazienti con recidiva di ictus o con progressione di ictus. Poiché una TAC cerebrale è stata eseguita al momento del ricovero, dopo 7 giorni o in caso di deterioramento clinico, sarebbe stato facile per gli autori dello studio valutare se i nuovi sintomi fossero conseguenti a nuovo ictus o a progressione di quello

iniziale.

La sola recidiva inequivocabile è quella originata in un'area vascolare diversa rispetto a quella dell'ictus iniziale, come correttamente gli autori della ricerca hanno stabilito per i casi che si manifestano entro 48 ore. Poiché il deterioramento dell'ictus dopo 48 ore può spiegare l'elevato tasso di recidive nello stesso territorio arterioso distintamente da quelle originate in un'area arteriosa diversa, non è possibile quantificare l'entità di questa sovrastima. Tuttavia, il confronto sia con l'*International Stroke Trial* (2) che con il *Trial of ORG 10172 in Acute Ischaemic Stroke Treatment* (TOAST) (3) suggerisce un'incidenza da 2 a 5 volte più elevata della recidiva precoce nello studio di Berge et al. Questa sorprendente diversità, piuttosto che indicare una differenza peraltro inspiegabile nella popolazione dello studio, conferma che la diagnosi di recidiva di ictus in questa ricerca non è in armonia con i dati della letteratura. Ciò è altresì suggerito dall'ipotesi postulata da Berge et al., secondo i quali la mancanza di effetto dell'eparina a basso peso molecolare sulla recidiva precoce può essere spiegata sulla base di altri meccanismi non trombotici all'origine della recidiva ictale, quali sostanze neurotossiche o l'edema vascolare, meccanismi invece noti per essere invocati quali cause putative di deterioramento dell'ictus.

In conclusione, secondo gli autori della lettera, lo studio, più che dimostrare l'inefficacia dell'eparina a basso

peso molecolare nel prevenire la recidiva di ictus, conferma l'inefficacia dell'anticoagulazione nel prevenire o arrestare la progressione dell'ictus.

### Risposta degli Autori

Nella lettera di Toni et al. viene sollevato il problema che nello studio possano essere state falsamente classificate progressioni sintomatiche come recidive di ictus. Gli autori della ricerca concordano che possa esserci stata un'erronea classificazione alla randomizzazione, ma non pensano affatto che la classificazione conservativa di recidiva proposta da Toni et al. rifletta la realtà biologica in modo più accurato. Gli autori della lettera suggeriscono che la definizione di recidiva di ictus dovrebbe essere confermata da un nuovo, secondo infarto, a una TAC cerebrale, o da nuovi sintomi originati da un diverso territorio vascolare. Berge et al. affermano che, nello studio da loro condotto, questi criteri sono stati rigorosamente applicati solo nelle prime 48 ore, quando il rischio di progressione dei sintomi è più elevato. In base alla loro esperienza, le indagini alla TAC non sono sufficientemente sensibili per individuare reinfarti di più piccola entità, sovrapposti alle più estese modificazioni che avvengono nella fase acuta (es., ipodensità, edema, emorragia), e la ritardata comparsa dell'infarto può essere falsamente interpretata come un nuovo evento. Infarti ricorrenti possono inoltre manifestarsi nello



stesso territorio vascolare dove è avvenuto il primo infarto, e gli autori della ricerca reputano che i criteri proposti nella lettera potrebbero grossolanamente sottostimare il rischio di recidiva di ictus.

Toni et al. ritengono che le stime di più bassa incidenza nell'IST (2) e TOAST (3) siano più vicine all'incidenza reale di recidiva ictale. Tuttavia, la più bassa incidenza in quegli studi non era una conseguenza di una definizione più conservativa. I criteri diagnostici di recidiva di ictus non erano neppure definiti, ma erano lasciati alla discrezione dei singoli ricercatori. Oltre a ciò, la diagnosi era fatta in modo retrospettivo alla fine del trattamento, e Berge et al. ritengono che in quegli studi la recidiva di ictus non sia stata più validamente definita o più attendibilmente riportata. La classificazione adottata nello studio può non essere ideale, ma fornisce per la prima volta una classificazione operativa e su base clinica ben definita per l'impiego in studi su ictus acuto.

#### Bibliografia

1. Toni D et al. Heparin versus aspirin in ischaemic stroke. *Lancet* 2000;**356**:504.
2. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;**349**:1569-81.
3. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;**279**:1265-72.

**In una seconda lettera** di autori inglesi (1), si sottolinea che Berge et al. hanno sollevato con il loro studio un problema veramente rilevante sul ruolo dell'aspirina e della terapia anticoagulante nel trattamento precoce di pazienti con ictus acuto, ma non sono riusciti a confermare se l'anticoagulazione con eparina a basso peso molecolare sia superiore a 160 mg di aspirina al giorno nella prevenzione di recidiva di ictus o nel miglioramento

di esito clinico. L'IST (2) e il *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST) (3) hanno dovuto randomizzare complessivamente circa 40.000 pazienti per dimostrare piccoli ma significativi benefici dell'aspirina nella prevenzione della recidiva di ictus. Un'analisi di un sottogruppo di pazienti con fibrillazione atriale, trattati nell'IST con eparina non frazionata a dosi fisse, non aveva evidenziato con questo trattamento un beneficio netto. Pertanto, non sorprende che Berge et al. riportino un risultato negativo, visto che nel loro studio sono stati randomizzati solo 449 pazienti.

L'ictus è una condizione eterogenea, con grandi variazioni nell'esito clinico, dipendenti da molti fattori, compresi la localizzazione e la dimensione dell'infarto. La terapia antiaggregante e anticoagulante può solo produrre un modesto effetto. Inoltre, gli effetti biologici di queste sostanze sono variabili. Esiste la dimostrazione che pazienti colpiti da ictus, mentre sono sotto aspirina, presentano un grado di aggregazione piastrinica, che può essere soppressa da dosi più elevate di aspirina. Una determinata dose di questo farmaco può produrre livelli differenti di inibizione piastrinica nei diversi individui. In modo simile, una determinata dose di eparina può produrre gradi diversi di anticoagulazione. Pertanto, vi sono molte variabili che possono confondere i risultati di uno studio clinico. Per superare questi elementi confondenti nella ricerca sull'ictus, i ricercatori devono randomizzare un numero veramente elevato di pazienti o randomizzare un gruppo più omogeneo di pazienti (es., quelli con infarto all'arteria cerebrale mediana) per provare ad assicurare un effetto biologico uniforme del farmaco usato.

Lo studio di Berge et al. è di piccole dimensioni, le dosi impiegate di alteparina (200 UI/Kg/die) e di aspirina (160 mg/die), benché usate in altri studi, sono ancora alquanto arbitrarie, e non sono state eseguite misure dell'effetto biologico di questi farmaci. Poiché è facile misurare il livello di anti-

coagulazione e sta diventando possibile misurare accuratamente la funzionalità piastrinica, gli autori della lettera ritengono che gli studi futuri dovrebbero includere una misura dell'attività anticoagulante ed antiaggregante, così che la dose di ciascun farmaco somministrato non debba essere arbitraria. Sarà più difficile reclutare pazienti per questi studi, che però consentiranno di giungere a risposte utili con maggiore probabilità.

#### Risposta degli Autori

Pereira e Warburton discutono sulla possibilità che i risultati dello studio scontentino l'inadeguatezza delle posologie dei farmaci utilizzati. La dose di eparina utilizzata, sottolineano gli autori dello studio, era uguale a quella utilizzata per il trattamento della tromboembolia venosa, ma leggermente più bassa della dose utilizzata per il trattamento di sindromi coronariche acute (100 UI/Kg vs 120 UI/Kg due volte al giorno); l'attività biologica è stata misurata dopo una settimana mediante un metodo cromogenico in campioni di sangue raccolti 3-4 ore dopo l'iniezione. L'attività mediana anti-fattore Xa era 0,63 UI/ml (25-75 percentili 0,44-0,78, n=152). La misurazione della funzione piastrinica non è facilmente realizzabile in uno studio multicentrico. Tuttavia, una meta-analisi dell'effetto della terapia antiaggregante ha evidenziato che dosaggi oscillanti tra 75 mg e 325 mg erano tutti efficaci, ed anche se la dose ottimale deve essere ancora stabilita, una dose da 160 mg al giorno viene spesso raccomandata.

#### Bibliografia

1. Pereira AC, Warburton E. Heparin versus aspirin in ischaemic stroke. *Lancet* 2000;**356**:504.
2. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;**349**:1569-81.
3. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;**349**:1641-9.



## Quando si può/deve interrompere una sperimentazione clinica

La sperimentazione controllata e randomizzata (RCT - dall'inglese *randomised controlled trial*) è attualmente il miglior metodo per confermare il valore o per provare l'efficacia di un trattamento, per evitare la diffusione di rimedi inutili o per documentare la nocività di una terapia convenzionale abitualmente impiegata. È quindi necessario impostare sperimentazioni cliniche per risolvere incertezze terapeutiche e per migliorare la cura dei pazienti. Tuttavia, il disegno e la realizzazione di un RCT solleva un importante problema etico che riguarda la necessità di garantire la sicurezza dei pazienti durante un *follow up* di mesi o di diversi anni in una condizione di doppia cecità.

### Etica della conduzione di una sperimentazione clinica

I pazienti e i medici coinvolti in un RCT non possono monitorare personalmente la conduzione dello studio e quindi non sono in grado di decidere se sia etico continuare la sperimentazione in condizione di doppia cecità nel caso in cui, da indagini svolte nel corso della ricerca o da risultati ottenuti in altre ricerche, sia emerso che uno dei trattamenti che vengono sperimentati risulti più efficace dell'altro. A chi spetta allora il compito di assumere le decisioni che riguardano la sicurezza dei pazienti? La decisione di interrompere una sperimentazione clinica non può infatti essere assunta né dal comitato direttivo responsabile della conduzione della ricerca (*steering committee*), dato che ha un interesse diretto nella conclusione favorevole della sperimentazione, né dall'azienda che finanzia la sperimentazione, dato che ha di solito già investito ingenti risorse umane ed economiche nell'avvio della sperimentazione. Al fine di proteggere i pazienti da eventi avversi imprevedibili che possono comparire nel corso della sperimentazione, viene di solito istituito un comitato di ricercatori indipendenti che non sono impegnati nel progetto di ricerca e che non fanno parte dell'azienda che finanzia lo studio. Questo comitato è generalmente chiamato *Comitato di controllo dei dati e della sicurezza* (DSMB - dall'inglese *Data and Safety Monitoring Board*) ed è responsabile della sicurezza dei pazienti attuali e futuri coinvolti nella sperimentazione (1).

Negli Stati Uniti, l'istituzione di un DSMB venne inizialmente raccomandata dal *National Heart, Lung, and Blood Institute* (2) nel corso della programmazione del *Coronary Drug Project* (3). Lo scopo era quello di affidare a un comitato esterno indipendente, la formulazione di raccomandazioni al comitato direttivo e allo sponsor sugli aspetti etici riguardanti la con-

duzione della ricerca. Da allora, in tutti gli RCT con un lungo *follow up*, viene istituito un DSMB che ha il compito di monitorare l'andamento della ricerca attraverso i risultati ottenuti dalle analisi *ad interim* e di valutare se altre ricerche abbiano dimostrato l'efficacia di uno dei trattamenti in sperimentazione. In entrambi i casi, il DSMB ha il potere di porre fine alla sperimentazione in anticipo o di apportare modifiche al protocollo (4,5). Poiché la responsabilità primaria del DSMB è quella di proteggere l'interesse del paziente, i membri di tale comitato devono preservare la loro indipendenza sia rispetto al comitato direttivo sia rispetto allo sponsor.

### Interrompere o non interrompere

L'interruzione prematura di una sperimentazione clinica è una regola che può/deve essere applicata per salvaguardare i pazienti coinvolti nella ricerca che ovviamente non sono in grado di decidere se continuare il trattamento. Tale decisione scaturisce da due principali motivazioni:

a) i dati raccolti durante le analisi *ad interim* mostrano che uno dei trattamenti offre risultati migliori (o peggiori) dell'altro;

b) i dati ricavati da altre ricerche forniscono prove convincenti, in base alle quali non risulta più etico continuare a trattare i pazienti con un farmaco che si è dimostrato efficace ovvero che ha dimostrato la sua pericolosità.

Per monitorare attentamente e periodicamente i progressi di una ricerca, durante le sperimentazioni a lungo termine (per più di 2 anni) vengono condotte analisi *ad interim* (di solito ogni 6 mesi) per verificare se emergono benefici o rischi dal confronto tra i trattamenti studiati. Le sperimentazioni possono pertanto essere interrotte in seguito alla comparsa di effetti benefici o negativi: per tali valutazioni si devono adottare limiti statistici restrittivi, al fine di evitare la dimostrazione dell'efficacia terapeutica sulla base dei dati ricavati da pochi pazienti seguiti per un breve periodo e che hanno beneficiato del trattamento solo per caso. I risultati delle analisi *ad interim* non dovrebbero essere accessibili né ai membri del comitato direttivo né allo sponsor che, sulla base di informazioni intermedie, potrebbero ridisegnare o adattare il protocollo per ridurre l'impatto di dati negativi o per enfatizzare i benefici riscontrati. Pertanto, i risultati relativi alla sicurezza ricavati dalle analisi *ad interim* vengono esaminati esclusivamente dai membri del DSMB che ha la facoltà di interrompere una ricerca

non appena si evince un profilo di efficacia superiore o di tossicità.

### Ricerche interrotte

Disponiamo di diversi esempi in letteratura di sperimentazioni interrotte prematuramente in seguito alla precoce dimostrazione di efficacia del farmaco.

Il *Beta-Blocker Heart Attack Trial* (6) era stato progettato per confrontare l'efficacia del propranololo rispetto al placebo nel ridurre la mortalità in 3.837 pazienti sopravvissuti a infarto miocardico acuto. La sperimentazione fu terminata nove mesi prima del previsto, poiché già allora il 7,2% dei pazienti trattati con propranololo erano deceduti in confronto al 9,8% del gruppo placebo (con una riduzione relativa della mortalità del 26%).

Il *Boston Area Anticoagulation Trial* (BAATAF) (7) fu interrotto nel mese di aprile 1990 a causa di una chiara evidenza a favore del warfarin rispetto al placebo nel trattamento di 420 pazienti affetti da fibrillazione atriale non reumatica.

L'obiettivo del *Cardiac Arrhythmias Suppression Trial* (CAST) (8) era stato quello di valutare l'effetto di tre farmaci antiaritmici (flecainide, encainide e moricizina) in pazienti con aritmie ventricolari asintomatiche dopo infarto miocardico acuto. Tale sperimentazione fu interrotta a causa degli evidenti risultati negativi del gruppo trattato con flecainide. Dall'analisi *ad interim* eseguita dopo due anni, era stata riscontrata infatti una maggiore mortalità nel gruppo di pazienti trattati (7,7% nel gruppo flecainide e 3,0% nel gruppo placebo).

Recentemente, nell'ambito dell'*Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) (9), è stato interrotto il braccio di pazienti trattati con doxazosina. In questa ricerca era stata confrontata l'efficacia di 4 tipi di farmaci (clortalidone, doxazosina, amlodipina e lisinopril) in 24.335 pazienti affetti da ipertensione e da almeno un altro fattore di rischio coronarico. Il tasso di mortalità era simile nei gruppi doxazosina e clortalidone, tuttavia, venne dimostrato che l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia era raddoppiata (RR=2,04; IC 95%: 1,79 ÷ 2,32). Poiché nessun'altra differenza è emersa tra gli altri trattamenti, la sperimentazione è tuttora in corso per valutare l'efficacia relativa dei tre restanti farmaci.

Talvolta, invece, le sperimentazioni vengono interrotte impropriamente.

Nel *Cardiac Arrest Study Hamburg* (CASH) (10), ad esempio, era stato posto l'obiettivo di confrontare l'incidenza di morte improvvisa, di mortalità cardiaca e di mortalità totale tra quattro trattamenti (amiodarone, propafenone, metoprololo e defibrillatore impiantabile). Lo studio venne interrotto poiché nel gruppo propafenone, nonostante il tasso di mortalità fosse simile, venne osservato un maggiore numero di casi di fibrillazione ventricolare fatale e di tachicardia ventricolare. Tuttavia, non vennero adottati criteri abbastanza rigorosi per valutare il livello statisticamente significativo e non venne eseguita l'usuale correzione per confronti multipli. In base ai risultati parziali di quel trial, non si

è pertanto raggiunta la prova che il propafenone sia meno sicuro degli altri farmaci; se la ricerca fosse stata condotta fino alla scadenza prevista, si sarebbe ottenuta una migliore comprensione dell'effetto relativo dei trattamenti studiati.

A volte, le aziende sponsor esercitano delle pressioni sul DSMB per interrompere un trial in base a considerazioni commerciali piuttosto che scientifiche (11), quando si rendono conto dalle analisi *ad interim* che i risultati difficilmente riusciranno a dimostrare un effetto positivo del farmaco da loro prodotto.

Purtroppo, le sperimentazioni cliniche a lungo termine stanno diventando sempre più costose e lo sponsor cerca di evitare ulteriori investimenti quando sorge il sospetto che non si possa raggiungere un risultato positivo. In tali casi, il DSMB ha il diritto e il dovere di continuare la sperimentazione fino al termine che era stato prestabilito, poiché non è raro il caso che, dopo un adeguato *follow up*, le curve di sopravvivenza dei pazienti trattati e di quelli appartenenti al gruppo placebo comincino a divergere.

### Interruzioni in base a evidenze esterne

Infine, una ricerca può essere interrotta in seguito a evidenze esterne che emergono durante lo studio. È il caso, ad esempio, della seconda parte del *GISSI-Prevention study* (GISSI-P) (12), nel quale 4.271 pazienti con pregresso infarto miocardico e con colesterolemia totale > 200 mg/dL furono randomizzati ad un trattamento per ridurre il colesterolo (pravastatina 20 mg al giorno) o a nessun trattamento. Quando il GISSI-P iniziò nel 1993, diversi dati dimostravano l'efficacia degli inibitori della HMG-CoA reduttasi per ridurre alti livelli sierici di colesterolo, ma non vi era alcuna prova che sul lungo termine essi riducessero la mortalità e gli eventi ischemici. Al momento dell'inizio della ricerca, si era considerato etico randomizzare i pazienti con colesterolemia > 200 mg/dL al trattamento con pravastatina o placebo. L'anno seguente furono pubblicati i risultati dello studio 4S (13), condotto su pazienti di mezza età affetti da malattia coronarica e livelli di colesterolemia compresi tra 210 e 310 mg/dL. Dopo 5,4 anni di terapia, la mortalità totale diminuì dal 12% con placebo all'8% con simvastatina (RRR=30%) e la combinazione di eventi coronarici maggiori diminuì rispettivamente dal 28% al 19% (RRR=34%). Pertanto, continuare a includere nello studio i pazienti che presentavano alti livelli sierici di colesterolo non era più etico e una prima modifica del protocollo fu suggerita dal DSMB e approvata dal comitato direttivo: da quel momento solo pazienti con colesterolemia < 250 mg/dL potevano essere randomizzati e i singoli cardiologi potevano decidere se sottoporre a trattamento i pazienti con valori più alti di colesterolo.

Nel 1996, furono pubblicati i risultati di un'altra ampia sperimentazione clinica ben condotta su pazienti con precedente infarto miocardico, assegnati a ricevere 40 mg al giorno di pravastatina o placebo (14). In questo studio vennero inclusi anche i pazienti con bassi o moderati livelli di colesterolemia (< 240 mg/dL) e la

frequenza di eventi coronarici fatali e infarto non fatale si ridusse del 24% nei pazienti trattati con pravastatina. A questo punto, i ricercatori del GISSI-P non si trovarono più nella condizione etica d'incertezza, poiché ormai erano a conoscenza del fatto che la pravastatina risultava più efficace del placebo. Il DSMB e il comitato direttivo decisero pertanto di porre fine alla seconda randomizzazione dello studio.

### Conclusioni

In molte circostanze, la decisione d'interrompere o non interrompere una sperimentazione clinica in seguito alla dimostrazione dell'efficacia o della nocività di uno dei trattamenti in sperimentazione è un compito molto complesso. Dagli esempi discussi in questo articolo, è chiaro che l'indipendenza del DSMB sia uno strumento essenziale per salvaguardare la sicurezza dei pazienti e per garantire, a medici e pazienti coinvolti nella ricerca, la conduzione di una sperimentazione clinica in condizioni etiche. Interessi non scientifici e pressioni economiche possono forzare una risoluzione indipendente, tuttavia l'interesse dei pazienti, presenti o futuri, dei medici e del progresso scientifico dovrebbe rappresentare la base per ogni decisione, in modo che ogni altra interferenza venga bandita.

Ampie parti di questo articolo sono state tratte dalla pubblicazione: *To stop or not to stop a clinical trial: That is the problem. Ital Heart J* 2000;**1**:821-3. L'Editore dell'*Italian Heart Journal* ha concesso l'autorizzazione alla riproduzione sul BIF.

#### Bibliografia

1. DeMets DL et al. The agonising negative trend in monitoring of clinical trials. *Lancet* 1999;**354**:1983-8.
2. Heart Special Project Committee. Organization, review, and administration of cooperative studies: A report from the Heart Special Project Committee to the National Advisory Heart Council. May 1967. *Controll Clin Trial* 1988;**9**:137-48.
3. Fleming TR, DeMets DL. Monitoring of clinical trials: issues and recommendations. *Controll Clin Trial* 1993;**14**:183-97.
4. Pocock SJ. When to stop a clinical trial. *BMJ* 1992;**305**:235-40.
5. Schwartz PJ et al. The early termination of clinical trials: causes, consequences, and control - with special reference to trials in the field of arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1994;**89**:2892-907.
6. Beta-Blocker Heart Attack trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: Mortality results. *JAMA* 1982;**247**:1707-14.
7. The Boston Area Anticoagulation trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;**323**:1505-11.
8. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) II Investigators. Effect of the antiarrhythmic effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmias suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;**321**:406-12.
9. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent heart Attack Trial (ALL-HAT). Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. *JAMA* 2000;**283**:1967-75.
10. Siebels J et al. ICD versus drugs on cardiac arrest survivors: preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg. *PACE* 1993;**16**:552-8.
11. A curious stopping rule from Hoechst Marion Roussel. *Lancet* 1997;**350**:155.
12. GISSI Prevenzione Investigators. Effects of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4,271 patients with recent myocardial infarction: Do stopped trials contribute to overall knowledge? *Ital Heart J* 2000;**1**:810-20.
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**:1383-9.
14. Sacks FM et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;**335**:1001-9.

### ERRATA-CORRIGE

Negli elenchi dei medicinali sottoposti a nota pubblicati nel BIF 5-6:2000, alle pagine 65 e 75 si elimina la specialità Desferal (a base di deferossamina) nella confezione "2G/20ML POLV E SOLV PER SOLUZ INIETT" della Ditta Novartis (AIC: 20417034).

## 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 riportati 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

*Fracture Intervention Trial*: studio di prevenzione secondaria, doppio cieco controllato e randomizzato, sull'efficacia dell'alendronato nel ridurre la frequenza di fratture vertebrali e non, in donne in post-menopausa con bassa densità minerale ossea e precedenti fratture vertebrali (Black DM et al. *Lancet* 1996;**348**:1535-41).

#### Numero di soggetti

2.027 donne in post-menopausa, di età compresa tra 55 e 81 anni (media 71 anni), con densità di massa ossea a livello del collo del femore  $\leq 0,68$  g/cm<sup>2</sup> e con una o



più fratture vertebrali. *Follow up* di 36 mesi, con radiografia vertebrale laterale all'inizio, dopo 24 e 36 mesi.

### Trattamento

Alendronato 5 mg al giorno per 24 mesi, aumentati successivamente a 10 mg al giorno (gruppo sperimentale: 1.022 donne) vs placebo (gruppo di controllo: 1.005 donne).

### Misura di esito principale

Nuove fratture vertebrali cliniche e morfometriche.

### Misura di esito secondario

Frattura del femore (il trial prevedeva anche altre fratture)

### Risultati

Nuove fratture vertebrali morfometriche: gruppo alendronato 78, gruppo placebo 145.

Frattura del femore: gruppo alendronato 11, gruppo placebo 22.

### Calcoli

#### • Esito principale

Incidenza di fratture vertebrali gruppo alendronato

$$(EER) = \frac{78}{1022} = 0,077 \text{ (8\%)}$$

Incidenza di fratture vertebrali gruppo placebo

$$(CER) = \frac{145}{1005} = 0,145 \text{ (15\%)}$$

Riduzione relativa del rischio

$$\% \text{ (RRR)} = \frac{(0,145 - 0,077) \times 100}{0,145} = 47\%$$

Riduzione assoluta del rischio

$$(ARR) = (0,145 - 0,077) = 0,068 \text{ (7\%)}$$

Numero di pazienti da trattare per prevenire una nuova frattura vertebrale

$$NNT = \frac{1}{0,068} = 14 \text{ soggetti}$$

#### • Esito secondario

Incidenza di frattura del femore gruppo alendronato

$$(ERR) = \frac{11}{1022} = 0,011 \text{ (1,1\%)}$$

Incidenza di frattura del femore gruppo placebo

$$(CER) = \frac{22}{1005} = 0,022 \text{ (2,2\%)}$$

Riduzione relativa del rischio

$$\% \text{ (RRR)} = \frac{(0,022 - 0,011) \times 100}{0,022} = 50\%$$

Riduzione assoluta del rischio

$$(ARR) = (0,022 - 0,011) = 0,011 \text{ (1,1\%)}$$

Numero di pazienti da trattare per prevenire una frattura del femore

$$NNT = \frac{1}{0,011} = 99 \text{ soggetti}$$

## Considerazioni finali

1. I risultati del *Fracture Intervention Trial* evidenziano una riduzione del 47% nell'incidenza di nuove fratture vertebrali (morfometriche) in pazienti trattate per 3 anni con alendronato, rispetto ai controlli. 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 di nuove fratture vertebrali è stata dell'8% nelle donne trattate con alendronato e del 15% nei controlli. La differenza fra i due valori di incidenza, pari al 7%, rappresenta la riduzione assoluta del rischio.
3. Detto in altri termini, se si trattano 100 donne in post-menopausa, con precedenti fratture, per 3 anni con alendronato, si evitano nuove fratture in 7 di esse; 93 sono invece trattate, per lo stesso periodo, senza beneficio.
4. Questo risultato è efficacemente esprimibile utilizzando l'indicatore NNT, cioè devono essere trattate per 3 anni 14 donne in post-menopausa per evitare una nuova frattura vertebrale.
5. Lo stesso percorso può essere seguito per valutare RRR, RRA e NNT relative alla misura di esito secondario "prevenzione della frattura del femore": in base ai dati, appare ancora più eclatante che ad una RRR del 50% corrisponda una ARR dell'1,1% e un NNT pari a 99.
6. È stato 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 la ARR e l'NNT da essa ricavato.

## Alendronato e rimborsabilità

*Trattando dell'alendronato e del Fracture Intervention Trial nelle pagine precedenti, il titolo della rubrica poteva essere, oltre a "PRESCRIVERE IN BASE AI NUMERI", anche "PRESCRIVERE NEL RISPETTO DELLE EVIDENZE CLINICHE RAGGIUNTE". Ne spieghiamo i motivi. Quando la CUF collocò l'alendronato in classe A limitatamente a "trattamento continuativo per almeno un anno per la profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne con fratture di femore o di almeno un corpo vertebrale non dovute a traumi efficienti, verificatesi dopo la menopausa" (nota 79, in vigore fino al 23.02.01), prese tale decisione in considerazione del fatto che solo in pazienti con queste caratteristiche era stato documentato in maniera convincente un beneficio terapeutico, pur se di moderata entità.*

*Contro tale decisione si sono susseguite nel tempo istanze di medici, richieste da parte di rappresentanze dei malati, lettere di difensori civici, interrogazioni parlamentari, trasmissioni televisive: tutte accusavano la CUF di discriminare i maschi colpiti da osteoporosi, visto che aveva autorizzato l'alendronato e concesso la sua rimborsabilità solo alle donne osteoporotiche in post-menopausa.*

*Il "caso alendronato" è invece esemplare ed esemplificativo nel dimostrare che la registrazione e la cessione gratuita di un farmaco per determinate indicazioni terapeutiche da parte della CUF avvengono nel rispetto dei risultati conseguiti mediante indagini opportunamente condotte, e mirano esclusivamente alla tutela e al rispetto dei pazienti nella misura in cui sono garantite le loro esigenze di cura sulla base delle evidenze scientifiche raggiunte.*

*Il rationale della nota 79 si fondava, infatti, sui risultati di indagini condotte esclusivamente su donne in post-menopausa, con bassa densità di massa ossea e una o più fratture vertebrali, tanto che le stesse quattro aziende farmaceutiche titolari di specialità a base di alendronato ne avevano richiesto la registrazione (e non potevano fare diversamente) per la sola indicazione "trattamento delle donne in età post-menopausale". D'altra parte, di norma, non vale in medicina la proprietà transitiva: siccome il farmaco X si è dimostrato efficace nei pazienti di sesso femminile allora significa che funziona anche in quelli di*

*Sesso maschile; occorre dimostrarlo (per esempio, qualsiasi medico si guarderebbe bene dal somministrare ai maschi il raloxifene in quanto efficace per l'osteoporosi femminile).*

*In definitiva, poiché inizialmente l'alendronato non era stato sperimentato nelle osteoporosi maschili e non si conosceva la sua efficacia e tossicità nell'uomo, la CUF fu obbligata ad escluderlo dalla rimborsabilità per tale condizione. Se avesse concesso l'autorizzazione per il trattamento delle osteoporosi maschili e il rimborso a carico del SSN, avrebbe agito in modo scorretto sul piano scientifico ed illegittimo su quello amministrativo.*

*Molto di recente, è stata dimostrata l'efficacia dell'alendronato nella profilassi secondaria di fratture osteoporotiche dell'uomo. In base a tali risultati, le aziende farmaceutiche hanno richiesto di estendere l'indicazione del farmaco; la CUF ha ritenuto probante la documentazione presentata ed ha esteso l'indicazione e la cessione gratuita delle specialità a base di alendronato all'osteoporosi maschile.*

*Con l'occasione, si vuole ricordare che la norma in vigore prevede che il medico, nel prescrivere un medicinale, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste al momento della sua autorizzazione all'immissione in commercio e che qualsiasi conseguenza indesiderata derivasse al paziente dall'impiego di un medicinale per un'indicazione o secondo una modalità non autorizzate ricadrebbe esclusivamente sotto la sua responsabilità, anche agli effetti penali. Si sottolinea anche che l'utilizzo di un farmaco per indicazioni non autorizzate, o secondo modalità non previste, è possibile in singoli casi, sotto la diretta responsabilità del medico e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, qualora il prescrittore ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale (v. BIF 1999;1-2:35-9).*

## Sperimentazione clinica dei medicinali: il Ministero della Sanità istituisce l'Osservatorio Nazionale

Il Ministero della Sanità – Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza (DVMF), alla luce del nuovo quadro normativo in materia di sperimentazione clinica, ha istituito l'Osservatorio Nazionale dedicato alla ricerca clinica sui medicinali in Italia (<http://oss-sper-clin.sanita.it>).

Il progetto scaturisce dall'attuazione dei decreti del 1998 che hanno consentito il decentramento della competenza di molti atti autorizzativi delle sperimentazioni cliniche dal Ministero della Sanità ai Comitati Etici Locali (Tabella 1).

**Tabella 1. Giudizi di notorietà suddivisi per autorità competente ai fini del rilascio**

Autorità competente	Giudizi di notorietà	%
Comitati Etici	1052	95,2
Ministero della Sanità	53	4,8
<b>Totale</b>	<b>1105</b>	<b>100</b>

I registri per la raccolta e la gestione dei dati sulle sperimentazioni cliniche, istituiti dagli stessi decreti del 1998 e realizzati in versione informatica *on line* (regolamentati attualmente dal Decreto Dirigenziale del 25/5/00 e dalla Circolare Ministeriale n. 15 del 5/10/00), confluiscono in un database che costituisce il supporto informativo dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica.

L'Osservatorio Nazionale viene utilizzato dal Ministero come strumento per garantire la sorveglianza epidemiologica sulla ricerca clinica in Italia e per rispondere, in maniera concreta, alle domande essenziali che il Sistema Sanitario Nazionale deve porsi per guidare un processo così strategico ai fini assistenziali e così rilevante per gli aspetti etici e di diritto dei pazienti.

L'informatizzazione dei flussi informativi consente di creare una rete culturale e operativa tra Ministero della Sanità, Regioni, Comitati Etici Locali e Sponsor. Rendendo rapide ed efficienti le comunicazioni tra gli stessi e favorendo il dialogo fra le parti in gioco, l'Osservatorio prevede anche di implementare una serie di servizi specifici a supporto delle attività dei Comitati Etici Locali e degli Sponsor.

L'Osservatorio è attivo in fase pilota dal novembre 1999 ed è stato utilizzato, per il momento, quasi esclusivamente dal gruppo di lavoro dedicato al progetto che opera presso il DVMF del Ministero della Sanità. Il gruppo di lavoro si è occupato della validazione e dell'ottimizzazione del sistema nonché dell'inserimento dei dati di circa 1.000 sperimentazioni cliniche condotte in Italia dal 1998 ad oggi.

Il sistema informativo è interamente basato su tecnologia Internet con costruzione di una Extranet, e gli utenti (Ministero della Sanità, Regioni, Comitati Etici, Sponsor) vi accedono attraverso una *password* rilasciata dal Ministero della Sanità, a garanzia della riservatezza dell'informazione. La trasmissione dei dati avviene tramite procedure ad alta sicurezza e tutte le informazioni viaggiano in modo criptato.

Attualmente sono abilitati all'accesso e all'utilizzo del sistema informativo 166 Comitati Etici Locali e 52 Sponsor, all'accesso per sola consultazione 4 Regioni. Per favorire l'attuazione di un processo coordinato, il Ministero della Sanità ha organizzato per i Comitati Etici e gli Sponsor corsi formativi sugli aspetti tecnico-scientifici, normativi e informatici del progetto. Le attività editoriali collegate all'Osservatorio (il Rapporto Annuale di prossima realizzazione e la sezione specifica prevista sul *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*) costituiranno il mezzo attraverso il quale l'informazione generata dai dati inseriti da Ministero della Sanità, Comitati Etici e Sponsor verrà ridistribuita in periferia.

L'Osservatorio si configura come una proposta istituzionale innovativa a livello europeo che, comprendendo e rispettando le esigenze delle differenti strutture coinvolte nella ricerca clinica, cerca di fornire risposte a fondamentali esigenze del sapere biomedico, bilanciando il rapporto tradizionalmente difficile tra regole e cultura.

L'analisi preliminare effettuata sui dati parziali già presenti nel sistema informativo<sup>1</sup> (Tabelle 2 e 3) permette di intuire le grandi potenzialità dell'Osservatorio nel tracciare istantaneamente un profilo quali-quantitativo della ricerca clinica in Italia, suggerendo nel contempo i possibili punti di intervento.

Come si evince dalla Tabella 2, oltre il 90% dei giudizi di notorietà riguarda sperimentazioni di fase III (66%) e di fase II (25,5%).

<sup>1</sup> Il fatto che il totale dei giudizi di notorietà sia diverso nelle tre tabelle proposte, è dovuto alla parzialità dei dati attualmente presenti nell'archivio dell'Osservatorio: non tutte le informazioni relative ad ogni giudizio di notorietà sono infatti al momento disponibili nel sistema informativo.

**Tabella 2. Giudizi di notorietà suddivisi per fase della sperimentazione - analisi preliminare su dati parziali**

Fase	Giudizi di notorietà	%
Fase III	691	66,0
Fase II	257	24,5
Bioequivalenza e Biodisponibilità	53*	5,1
Fase I	25	2,4
Fase IV	13	1,2
Registro comma C	8	0,8
<b>Totale</b>	<b>920</b>	<b>100</b>

\* Sottostima per inserimento largamente incompleto dei dati relativi.

Procedendo quindi ad una stratificazione per gruppo terapeutico (ATC), si osserva che i gruppi con il maggior numero di giudizi di notorietà sono rappresentati da antineoplastici e immunomodula-

tori (29,7%), farmaci per il sistema nervoso (10,6%), antimicrobici generali per uso sistemico (10,9%), farmaci per il sangue e organi emopoietici (7,9%), vedi Tabella 3.

**Tabella 3. Giudizi di notorietà suddivisi per gruppo terapeutico (ATC) - analisi preliminare su dati parziali**

ATC	Gruppo Terapeutico	Giudizi di notorietà	%
L	Antineoplastici-immunomodulatori	253	29,7
N	Sistema nervoso	93	10,9
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	90	10,6
B	Sangue ed organi emopoietici	67	7,9
A	App. gastrointestinale e metabolismo	61	7,2
M	Sistema muscolo-scheletrico	60	7,0
C	Sistema cardiovascolare	57	6,7
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	50	5,9
R	Sistema respiratorio	42	4,9
H	Prep. ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	27	3,2
S	Organi di senso	21	2,5
V	Vari	20	2,3
D	Dermatologici	9	1,1
P	Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	1	0,1
<b>Totale</b>		<b>851</b>	<b>100</b>

Dopo il necessario periodo di standardizzazione delle procedure di raccolta dei dati e di definizione dei livelli di accesso all'informazione, l'Osservatorio si prefigge quindi di diventare non solo un utile e pratico strumento di indirizzo e controllo della sperimentazione clinica in Italia, ma anche un mezzo di supporto e dialogo pensato per chi

partecipa alle sperimentazioni cliniche.

Nell'ambito del progetto Osservatorio è prevista, inoltre, una collaborazione finalizzata al necessario confronto e all'integrazione del Registro italiano con analoghi registri sviluppati in altri Paesi per consentire un monitoraggio quali-quantitativo della ricerca clinica a livello internazionale.



# Principali disposizioni della Legge finanziaria 2001 in tema di farmaci e assistenza farmaceutica

La legge finanziaria 2001 (L. 23/12/2000 n.388, pubblicata nel SO alla GU n.302 del 29/12/2000) dedica il capo XIV agli "Interventi nel settore sanitario", dettando una vasta serie di disposizioni inerenti a molteplici aspetti. All'interno di tali norme, quelle relative alle prestazioni sanitarie e farmaceutiche rivestono particolare interesse in questa sede, poiché introducono alcune sostanziali modifiche al previgente sistema dell'assistenza. Si è ritenuto quindi opportuno portare all'attenzione dei lettori una breve sintesi delle principali novità legislative intervenute in materia di assistenza farmaceutica (art. 85: "Riduzione dei ticket e disposizioni in materia di spesa farmaceutica").

## 1. Abolizione della classe B

Il primo comma dell'art. 85 dispone l'abolizione della classe B a decorrere dal 1° luglio 2001 e stabilisce che la CUF, sulla base dell'efficacia terapeutica e delle caratteristiche prevalenti, provveda ad inserire in classe A o C i farmaci al momento classificati in B.

In esecuzione di tale previsione normativa, la CUF ha disposto che i medicinali attualmente inseriti nella classe B siano inseriti in classe A nel caso in cui risultino rispondenti a criteri di essenzialità per il SSN e in classe C se caratterizzati da un ruolo terapeutico non univoco e frequentemente destinati a disturbi minori e transitori.

Le relative disposizioni verranno comunicate in uno dei prossimi numeri del *BIF*.

## 2. Abolizione dei ticket

A decorrere dal 1° gennaio 2001 è stato abolito il ticket a carico dell'assistito per i medicinali in classe A e B (art. 85, comma 2).

Ulteriori disposizioni in tema di ticket riguardano le prestazioni specialistiche e diagnostiche, che tuttavia in questa breve sezione non sono state prese in esame.

## 3. Confezioni ottimali

Ai sensi dell'art. 85, comma 12, la CUF provvederà ad individuare le categorie di medicinali destinati alla cura delle patologie croniche e invalidanti di cui al DMS n.329/99 (v. *BIF* 2000;1:41-5) e il loro confezionamento ottimale per ciclo di terapia, sulla base di standard a posologia limitata per l'avvio delle terapie e di standard che assicurino una copertura terapeutica

massima di 28-40 giorni. I medicinali le cui confezioni non saranno adeguate a questi standard entro sei mesi dal provvedimento della CUF, saranno classificati in classe C.

## 4. Farmaci generici e rimborsabilità

- A decorrere dal 1° luglio 2001, i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonché uguale forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie sono rimborsati al farmacista dal SSN fino a concorrenza del prezzo medio ponderato dei medicinali aventi prezzo non superiore a quello massimo attribuibile al **generico** secondo la legislazione vigente. Se il medico prescrive un medicinale avente prezzo maggiore di quello rimborsabile dal SSN secondo quanto sopra esposto, la differenza tra i due prezzi è a carico dell'assistito. Il medico è comunque tenuto ad informare il paziente circa la disponibilità di medicinali bioequivalenti alla specialità prescritta e interamente rimborsati dal SSN (art. 85, comma 26).
- Entro il 15 aprile 2001, il Ministero della Sanità, previo accertamento da parte della CUF della bioequivalenza dei medicinali rimborsabili e verifica della loro disponibilità in commercio, pubblicherà nella GU l'elenco dei medicinali a cui si applicano le suddette disposizioni, indicandone i relativi prezzi e i prezzi di rimborso. Tale elenco verrà poi aggiornato ogni sei mesi (art. 85, comma 28). A tal proposito il Ministero della Sanità adotta idonee iniziative informative e divulgative per i medici prescrittori, i farmacisti e gli assistiti (art. 85, comma 30).

## 5. Medicinali di automedicazione (OTC)

Il Ministro della Sanità, di concerto con il Ministro dell'Industria, del commercio e dell'artigianato, sentite le organizzazioni delle farmacie e dei produttori, entro il 10 luglio 2001 stabilirà con proprio decreto i criteri per meglio definire le caratteristiche degli OTC e meccanismi concorrenziali per i prezzi. Con lo stesso DMS verranno altresì definite misure per un corretto ricorso ai medicinali di automedicazione in farmacia, anche attraverso idonee campagne informative (art. 85, comma 24).

## Chiarimenti sulle Note CUF

Dopo la pubblicazione del Decreto di revisione delle note (SO alla GU del 10/01/2001) sono pervenute al nostro Dipartimento alcune richieste di chiarimenti.

In merito agli argomenti più significativi relativi alla prescrizione e alla dispensazione dei medicinali, si riportano di seguito alcune note esplicative.

### Nota 13 e statine

La Nota 13 è stata il frutto di un confronto ripetuto con rappresentanti degli Ordini dei Medici, Farmindustria, Associazioni dei Farmacisti privati e ospedalieri, Regioni. Sul testo vi è stato un approfondito dibattito e la sua versione finale ha ricevuto un assenso sostanziale da parte dei soggetti interessati.

Tuttavia poiché sono pervenuti numerosi quesiti e richieste di chiarimenti, la CUF, in un recente comunicato, ha ribadito che 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.

Per quanto riguarda le suddette carte di rischio, si è scelto fra quelle validate e pubblicate: da parte della CUF c'è comunque sempre stata consapevolezza della necessità di un profilo di rischio cardiovascolare specifico per la popolazione italiana. Pertanto appena sarà prodotta e pubblicata una carta italiana del rischio nei soggetti senza pregressi eventi cardiovascolari vi sarà la disponibilità della CUF ad adottarla e diffonderla fra i medici.

### Farmaci prescrivibili a carico del SSN da parte del medico di medicina generale solo su diagnosi e piano terapeutico

a) Con la ripubblicazione delle note nel SO alla GU del 13/10/1998 si è adottata per la prima volta la norma generale secondo cui, per farmaci utilizzati in patologie particolarmente gravi e necessitanti di percorsi diagnostico-terapeutici altamente specialistici, la prescrizione a carico del SSN fosse possibile anche nel territorio da parte del medico di medicina generale sulla base di una

“diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano”.

In questo modo si è assicurata in modo realistico una continuità assistenziale ospedale-territorio, e allo stesso tempo si è ridotta la necessità del continuo ricorso del paziente (diversamente dal passato) alla struttura specialistica per ottenere la prescrizione, che ora invece il proprio medico di famiglia può continuare a prescrivere nei limiti temporali e posologici del piano terapeutico stesso. È stato così superato l'obbligo formale della prescrizione per determinati farmaci solo da parte dello specialista, cui è invece sempre riservata la predisposizione del piano terapeutico, e allo stesso tempo è stato potenziato il coinvolgimento del medico di medicina generale nella gestione complessiva dei propri pazienti.

Tale modalità di prescrizione è stata confermata nella recente ripubblicazione delle note - DM 22/12/2000 (SO alla GU del 10/01/2001) - e si applica non solo a quelle categorie di farmaci che la prevedono in quanto riportata esplicitamente nel testo della nota corrispondente, ma anche a tutti i farmaci riportati nell'Allegato 2 dello stesso decreto per i quali sia previsto il piano terapeutico (anche in assenza di nota CUF).

b) Si ricorda che la scheda in cui sono indicate la diagnosi e il piano terapeutico deve riportare chiaramente la posologia e la durata del trattamento della terapia farmacologica adottata.

Tuttavia per i *farmaci utilizzati in pazienti seguiti da centri ematologici* riportati nell'Allegato 2 del Decreto 22/12/2000<sup>1</sup> la prescrizione può essere eseguita dal medico di medicina generale sulla base di una diagnosi effettuata presso i centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, anche se NON vengono riportate la posologia e la durata del trattamento (piano terapeutico).

Questi farmaci sono infatti indicati in patologie per le quali il piano terapeutico non è definibile a priori, e pertanto appare più opportuno che per la prescrizione a carico del SSN da parte del medico di medicina generale sia sufficiente la diagnosi da parte di uno dei centri

<sup>1</sup> Medicinali a base di: C1 inibitore, Complesso protrombinico umano, Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato, Desmopressina, Fattore VII di coagulazione nat., Fattore VIII di coagulazione nat. e ric., Fattore IX di coagulazione nat. e ric., Fibrinogeno umano liof., Immunoglobulina anti-D (rh)

sopra descritti: in questo modo si evita l'ingiustificato accaparramento di farmaco da parte del paziente e se ne facilita una tempestiva prescrizione.

### Eritropoietina

Numerose richieste di chiarimenti sono pervenute in merito alla possibilità di distribuzione diretta anche da parte delle strutture pubbliche di medicinali a base di eritropoietina per i pazienti affetti da anemia, causata da insufficienza renale cronica, NON in trattamento dialitico.

Tenendo conto della circolare che il Dipartimento della Programmazione<sup>2</sup> ha inviato agli Assessorati alla sanità delle Regioni e Province Autonome (28/08/2000), in cui è chiaramente definito che l'eritropoietina è parte integrante della tariffa della prestazione dialitica, l'Allegato 2 del DM 22/12/2000 è in corso di modifica<sup>3</sup> al fine di evitare un'incongrua e cospicua duplicazione di spesa a carico del SSN.

Per i pazienti in trattamento dialitico, il Centro dialisi pubblico o privato accreditato è tenuto a erogare la prestazione remunerata dalla tariffa definita, inclusa la somministrazione dei farmaci in corso di trattamento sia occasionalmente, sia ordinariamente, per la cura di patologie correlate e dipendenti dal trattamento stesso.

### Dispensazione dell'ossigeno terapeutico

Rispetto alla versione precedente delle note, nel DM 22/12/2000 viene chiarito che la dispensazione di ossigeno liquido e gassoso attuata tramite le farmacie aperte pubblico, in qualsiasi volume e per qualunque tipo di patologia, deve avvenire senza onorario professionale relativo alla dispensazione.

Si segnala inoltre che la possibilità di distribuzione diretta dell'ossigeno terapeutico in forma liquida *sia da parte delle strutture pubbliche che delle farmacie aperte al pubblico*, e limitatamente all'impiego nei soggetti affetti da insufficienza respiratoria cronica in ossigeno-terapia a lungo termine, è confermata anche in questo ultimo provvedimento in tema di revisione delle note CUF, ritenendo che tale modalità di distribuzione sia stata ormai acquisita come consuetudine nel complesso dell'assistenza farmaceutica. La questione sarà chiarita anche nell'ambito di un decreto di integrazione e modificazione del DM 22/12/2000 in corso di pubblicazione.

### Nota 32 e interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario)

È in corso di pubblicazione una variazione della nota 32 limitatamente all'interferone alfa naturale n-3 (leucocitario) in base alla quale tale principio attivo risulta in classe A per le seguenti indicazioni:

“Solo in presenza di fenomeni di documentata intolleranza ad altri interferoni, limitatamente alle indicazioni: epatite cronica C con ipertransaminasemia in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina; epatite cronica B e B-Delta; leucemia a cellule capellute; leucemia mieloide cronica, mieloma multiplo; linfoma non-Hodgkin, micosi fungoide, sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni di immunodepressione; carcinoma renale; melanoma maligno.”

<sup>2</sup> “...relativamente alle prestazioni di emodialisi (.....) veniva esplicitamente precisato che le tariffe includono il costo dei farmaci e delle indagini di laboratorio comunemente connesse al trattamento dialitico e che l'eventuale erogazione di farmaci e di esami diagnostici in corso di trattamento dialitico non dà diritto ad alcuna remunerazione aggiuntiva oltre alla tariffa della prestazione dialitica erogata. Pertanto la somministrazione dei medicinali a base di eritropoietina, quando erogata a pazienti in trattamento dialitico da parte dei centri che effettuano la dialisi, pubblici o privati accreditati, è connessa al trattamento dialitico e come tale non soggetta a tariffazione aggiuntiva...”

<sup>3</sup> Nell'allegato 2 del DM 22/12/2000 la frase “pazienti affetti da insufficienza renale cronica in trattamento dialitico” sarà sostituita da “pazienti affetti da insufficienza renale cronica”.

## Il primo rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia nel 1° semestre 2000

Nell'ambito del IX Seminario Nazionale "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia" tenutosi a dicembre presso l'Istituto Superiore di Sanità è stato presentato il primo rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia, a cura dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali istituito presso il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza (vedi anche *BIF* 1999;5/6:33-4).

I dati presentati sono relativi all'impiego territoriale di farmaci, in Italia, nel primo semestre 2000: sono state considerate le prescrizioni totali per farmaci di fascia A e B, sia quelle a carico del SSN sia quelle attribuibili all'acquisto privato da parte dei cittadini. Ai fini di un inquadramento della spesa farmaceutica italiana, sono stati effettuati confronti internazionali, e ricostruiti gli andamenti della spesa negli ultimi 15 anni.

In questo articolo si riporta una breve sintesi del rapporto; in particolare la redazione del *BIF* ha ritenuto di dare particolare rilievo alla spesa farmaceutica a carico del SSN nel *primo semestre 2000*, perché per la prima volta – in attuazione di una convenzione stipulata tra il Ministero della sanità e le associazioni di categoria delle farmacie pubbliche e private – sono disponibili i dati analitici, stratificabili per Regioni – Province (fino alle singole ASL).

Nella prima edizione del rapporto, tuttavia, la presentazione si è limitata ad un'analisi della variabilità regionale, lasciando a successivi approfondimenti quella intra-regionale.

Per l'analisi qualitativa è stata utilizzata la classificazione ATC (classificazione Anatomica, Terapeutica, Chimica) mentre per quantificare i livelli di consumi si è fatto riferimento alla spesa (espressa come spesa media pro capite nel periodo considerato) e al numero di DDD prescritte per 1.000 abitanti al giorno (la DDD -*Defined Daily Dose*- rappresenta la dose di mantenimento nell'adulto nell'indicazione principale del farmaco). In base alla popolazione di ogni Regione (ISTAT 1999), il confronto tra i livelli di consumo regionale è stato condotto utilizzando il sistema di "pesi", in funzione di sesso ed età, utilizzati dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della sanità per la ripartizione della quota capitaria del Fondo Sanitario Nazionale.

Accanto ad un'analisi quali-quantitativa dei consumi farmaceutici, obiettivi futuri di questa pubblicazione saranno orientati a favorire un approccio più diret-

tamente farmacoepidemiologico per l'analisi dei dati, su cui costruire ipotesi e valutazioni dell'impiego del farmaco in generale o in sottopopolazioni (es. valutare i risultati derivanti da un trattamento farmacologico rispetto a standard attesi o alle indicazioni autorizzate e alle conoscenze derivanti da studi clinici; fornire dati utili alla misurazione dell'incidenza di reazioni avverse da farmaci, ecc.).

### La spesa farmaceutica pubblica e privata

Nel primo semestre 2000 la spesa farmaceutica lorda a carico del SSN è stata di 9.806 miliardi di lire, pari ad una spesa lorda pro capite di L.170.198, con un incremento del 16% rispetto al corrispondente periodo del 1999. La spiccata variabilità regionale, già evidenziata in passato e spesso attribuita alla mancanza di un'analisi "pesata" che tenesse conto della diversa composizione della popolazione regionale, viene confermata anche utilizzando il sistema dei "pesi" descritto precedentemente.

Rispetto alla media nazionale, come si evince dalla figura riportata di seguito, Campania, Sicilia e Lazio si collocano rispettivamente ad un +29,2%, +19,3% e +16,7%, mentre Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Valle d'Aosta insieme all'Emilia Romagna fanno registrare un -26,2%, -21,8% e -17,5%.

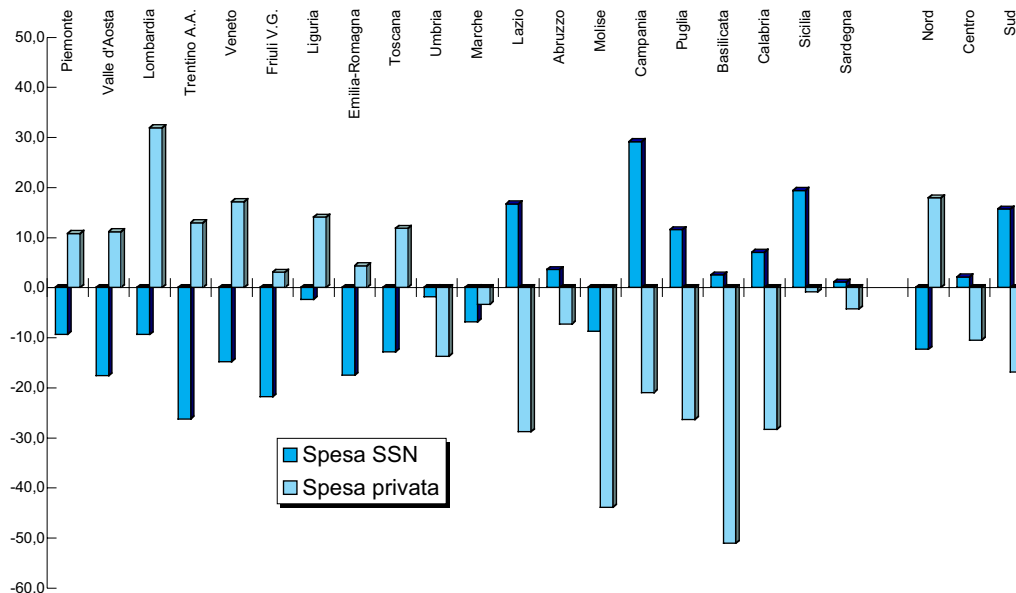
Procedendo quindi ad una stratificazione tra Nord, Centro e Sud (ISTAT 1999) si verifica che la spesa pro capite lorda a carico del SSN è stata rispettivamente di -12,3%, +2,11% e +15,7% rispetto alla media nazionale.

Nella stessa figura è riportato anche lo scostamento regionale rispetto alla media nazionale della spesa pro capite a carico dei cittadini relativa sia ai farmaci di fascia C (esclusi i farmaci da banco), sia ai farmaci rimborsabili dal SSN, ma acquistati privatamente dai pazienti (prescritti su ricettario personale del medico curante) o prescritti al di fuori delle indicazioni previste dalle note CUF. In questo caso la variabilità registrata è completamente diversa da quella osservata per la spesa a carico del SSN: infatti rispetto ad una media nazionale pro capite di L.79.730, Nord, Centro e Sud si collocano rispettivamente a +17,9%, -10,5% e -16,8%.

La valutazione di quali siano i gruppi di farmaci per i quali la differenza tra spesa pubblica e privata è più significativa e della variabilità regionale di tale differenza sarà presa in considerazione in successive pubblicazioni.



Figura 1. Scostamento % dalla media nazionale della spesa farmaceutica lorda pro capite: privata e a carico del SSN



### Le categorie di farmaci più prescritti e le note CUF

I farmaci a maggior incidenza di spesa - a carico del SSN - sono quelli del sistema cardiovascolare (32,1%), gli antimicrobici generali per uso sistemico (18,6%) e i farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (12,6%). Considerando il numero di DDD utilizzate, i farmaci del sistema cardiovascolare risultano essere i più prescritti, collocandosi al primo posto (48,0%), seguiti da quelli dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (10,8%) e del sistema respiratorio (8,9%).

Prendendo in esame i principi attivi a maggior incidenza di spesa (lorda) a carico del SSN nel primo semestre 2000, ben 17 di questi hanno determinato una spesa superiore ai 100 miliardi. Complessivamente tali farmaci incidono per il 26% sulla spesa lorda totale del SSN: l'omeprazolo e l'amlodipina si collocano ai primi posti (240 mld per entrambi), seguiti da enalapril (205 mld), nitroglicerina e claritromicina (173 mld). In questo gruppo, i farmaci più rappresentati sono quelli del sistema cardiovascolare, con ben 7 principi attivi, e gli antimicrobici generali con 4 principi attivi.

Oltre agli approfondimenti per sottogruppi terapeutici e per singoli principi attivi, una sezione è stata dedicata alla prescrizione di farmaci soggetti a nota CUF che, nel primo semestre 2000, ha determinato il 30,2% della spesa e l'11,9% delle DDD a carico del SSN. Complessivamente, nel periodo considerato, la spesa pro capite per questi farmaci è stata di L.51.417, con uno scostamento del -18,8% e del -0,7% al Nord e al Centro rispettivamente, mentre si è registrato un +25,3% al Sud.

In sintesi, la nota 48, relativa agli antiulcera, ha determinato una spesa lorda di 500 miliardi di cui 240 imputabili al solo omeprazolo che risulta essere il farmaco a maggior incidenza di spesa; seguono quindi, in

termini spesa, la nota 13 sulle statine (334 miliardi), la nota 55 relativa agli antibiotici beta-lattamici iniettabili (311 miliardi) e la nota 66 sui FANS (204 miliardi).

Tra i farmaci soggetti a nota, si evidenzia la marcata variabilità nelle prescrizioni di eritropoietina e ormone della crescita tra le varie regioni, e in particolare tra Nord e Sud, che è stata tempestivamente segnalata da questo Dipartimento a tutti gli assessorati regionali.

Tabella 1. I farmaci a maggiore incidenza di spesa a carico del SSN nel 1° semestre 2000

	Principio attivo	Mld	Inc. %
1	Omeprazolo	240	2,45
2	Amlodipina	240	2,45
3	Enalapril	205	2,09
4	Nitroglicerina	173	1,76
5	Claritromicina	173	1,76
6	Cefonicid	157	1,60
7	Epoietina alfa	154	1,57
8	Amoxicillina+Ac. clavulanico	142	1,45
9	Ceftriaxone	139	1,42
10	Simvastatina	135	1,38
11	Doxazosina	135	1,38
12	Ranitidina	131	1,34
13	Idroclorotiazide+Enalapril	127	1,30
14	Fluticasone	125	1,27
15	Somatotropina	102	1,04
16	Ciclosporina	101	1,03
17	Atorvastatina	100	1,02
<b>Totale</b>		<b>2.579</b>	<b>26,30</b>
<b>Totale spesa SSN</b>		<b>9.804</b>	

Per una consultazione completa del rapporto si rimanda al sito internet dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali: [www.sanita.it/osmed](http://www.sanita.it/osmed)

A seguito di osservazioni e richieste di chiarimenti pervenute, da parte di alcuni lettori, presso la redazione del *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*, si è ritenuto opportuno realizzare una rubrica di corrispondenza con i lettori. In questa sede, verranno pubblicate le lettere più significative inviateci al fine di rendere partecipi tutti i professionisti sanitari, destinatari della presente pubblicazione, delle problematiche sollevate.

## Uricozyme e deficit di G6PD

Spettabile Redazione,

nello spirito di collaborazione da voi sempre richiesto, mi permetto di segnalare l'omissione, tra i farmaci da evitare nei soggetti G6PD carenti (v. *BIF* 2000;2:29) della urato ossidasi (Uricozyme). Di tale farmaco, molto usato in Europa nelle neoplasie ematologiche e nei trapianti come uricosurico ad effetto estremamente rapido, si parla nello stesso numero (pag. 2) per segnalarne alcuni effetti avversi; tra i quali si dimentica però ugualmente di segnalare le gravi crisi emolitiche nei soggetti carenti di G6PD. Nel foglietto illustrativo tale possibilità è segnalata, come pure dalla letteratura (vedi p.e., *Clin Nephrol* 1991;35:89). Negli Stati Uniti, dove il farmaco è in fase di registrazione, si è ritenuto indispensabile, prima di usare l'Uricozyme, escludere nel paziente la presenza del deficit di G6PD.

Approfitto dell'occasione per congratularmi dei continui miglioramenti apportati al *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* e invio cordiali saluti.

Prof. Giuseppe Leone  
Direttore Istituto di Semeiotica Medica  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Roma

Si ringrazia il Prof. Leone della segnalazione e si richiama l'attenzione dei medici ad accertare l'eventuale presenza di deficit di G6PD nel paziente prima di prescrivere l'Uricozyme.

## Ribavirina e Interferone nell'epatite cronica C

Spettabile Redazione,

ho letto sul N. 3/2000 del *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* l'articolo "Ribavirina-Interferone: una terapia per l'epatite cronica C", e manifesto alcune osservazioni.

Innanzitutto, mi ha colpito la contraddizione stridente fra l'articolo citato e altri due articoli dello stesso numero:

- a pag. 38 si parla di *end point* surrogati, e si dice tra l'altro che "in clinica non sempre ciò che è ragionevole è anche vero". A proposito dell'interferone e ribavirina, invece, ci si dimentica di tutto ciò e si assu-

me per buono l'*end point* surrogato costituito, anziché dalla durata e/o dalla qualità di vita, dalla diminuzione del livello di transaminasi e della viremia a distanza di "lungo termine" (cioè al massimo due anni!) dalla sospensione della terapia. E tutto ciò per una malattia di cui non è nota la storia naturale. Se seguiamo le regole dell'epidemiologia clinica, è assolutamente ovvio, troppo ovvio, che l'*end point* considerato ha in questo caso un margine di affidabilità veramente ridotto;

- a pag. 2 si afferma che "il paziente deve diventare soggetto attivo, consapevole, co-protagonista di scelte importanti per la sua salute". Nell'articolo su "Interferone e Ribavirina" non si fa però cenno a "proposte terapeutiche" ma si usa un linguaggio che fa riferimento ad altri e più datati principi etici: "Il livello di viremia non dovrebbe essere considerato un motivo per *negare* il trattamento". Non compare cioè una proposta terapeutica, ma l'elargizione di una sorta di cura miracolosa, che il SSN può dispensare solo a pochi. Ciò è confermato anche dal fatto che, quando si espongono gli effetti collaterali della ribavirina, si fa menzione soltanto di quelli segnalati nei trial clinici, ignorando un aspetto che viene pure ignorato da tutti i clinici (a meno che voi non abbiate riscontri diversi): "La ribavirina è risultata mutagena in alcuni test di genotossicità in vivo e in vitro" (è riportato sulla scheda tecnica del farmaco). Dunque, andiamo a somministrare (o elargire?) un farmaco del quale "non può essere escluso un potenziale effetto carcinogenico" (è pure scritto in scheda tecnica) a persone che già hanno un rischio aumentato di cancro, a causa dell'infezione cronica da virus C. E diciamo di essere sicuri che, in base alle osservazioni della viremia e delle transaminasi effettuate a sei mesi, un anno o due anni dal termine della terapia (alla faccia dell'*end point* vero!) riusciamo a ridurre il rischio di cancro. E invece io chiedo: possiamo affermare oggi con certezza che a queste persone non aumentiamo, anziché diminuire, il rischio di cancro? A me pare di no, e se voi avete invece prova in tal senso, vi chiedo di comunicarmelo. Ma dubito che esistano dati che provano che, a distanza di 10 o 20 anni dall'assunzione di ribavirina per un periodo di sei mesi, non aumenta il rischio di cancro.

Quindi: le linee guida per la terapia con interferone e ribavirina dovrebbero in realtà essere un protocollo di sperimentazione, da proporre ai pazienti dopo aver loro spiegato il razionale sulla ribavirina [compresa l'informazione che "è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida a dosi pari a un vente-

simo della dose raccomandata nell'uomo in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi" (sempre dalla scheda tecnica del farmaco)]. E poi sarei curioso di vedere se i medici dovrebbero ancora "non negare" la terapia o, piuttosto, insistere per la prescrizione.

Vi ho scritto queste cose perché conosco la serietà vostra e di molti ricercatori italiani, e perché so che un Bollettino indipendente come il vostro può essere lo strumento di divulgazione di osservazioni che molti pongono, ma che raramente trovano spazio su riviste scientifiche.

Vi ringrazio per l'attenzione e spero di aver contribuito ad un dibattito serio, nello spirito del Bollettino da voi lodevolmente rinnovato.

Distinti saluti

Dottor Pietro Ragni  
Reggio Emilia

#### La redazione risponde

Non riteniamo che ci sia contraddizione fra l'articolo sugli *end point* surrogati e quello sul trattamento dell'epatite cronica C con interferone e ribavirina perché:

- Nell'articolo sugli *end point* surrogati è scritto che "un *end point* surrogato può essere considerato un reale sostitutivo dell'*end point* vero solo se è in grado di predire in modo inequivocabile l'evento maggiore, e se è possibile dimostrare che l'intervento sull'*end point* surrogato modifica sempre anche l'incidenza dell'evento".
- Nell'epatite cronica C, è stato ben dimostrato che circa il 95% dei pazienti con risposta biochimica e virologica sostenuta all'interferone ± ribavirina (ALT normale e HCV-RNA negativo su siero stabilmente per 6 mesi dopo la fine del trattamento) rimangono HCV-RNA negativo nel siero e nel fegato e con ALT normale durante un *follow up* di 7-10 anni (1-3), con regressione completa o quasi completa delle lesioni istologiche dell'epatite (4). È stato dimostrato inoltre che nell'epatite cronica C, con o senza cirrosi, la risposta completa all'interferone riduce l'incidenza a 4 anni di carcinoma epatocellulare dal 12% all'1% (5). In base a questi dati, tutti gli studi di costo/efficacia del trattamento antivirale dell'epatite cronica C assumono la risposta biochimica e virologica sostenuta come equivalente alla guarigione della malattia (6-8).
- La risposta completa al trattamento con interferone ± ribavirina nell'epatite cronica C è quindi un *end point* surrogato valido come predittore della guarigione della malattia e della prevenzione del rischio di eventi di rilevanza clinica diretta (cirrosi, carcinoma epatocellulare).

Il problema della liceità della somministrazione di un farmaco mutageno e potenzialmente cancerogeno, come la ribavirina, allo scopo di curare un'affezione, quale l'epatite cronica C, responsabile essa stessa di

un rilevante numero di carcinomi epatici, non è certamente nuovo nell'ambito della farmacoterapia e deve essere considerato caso per caso nella visuale rischio/beneficio. In particolare, qualora, soppesati i benefici, il risultato cui si può andare incontro è inferiore, allora in quel caso – considerata la serietà dell'episodio morboso evitabile – si può procedere alla somministrazione del farmaco.

Nel caso specifico, dopo somministrazione di ribavirina per via orale per lunghi periodi di tempo, sono state rilevate nel ratto neoplasie *benigne* a livello di ghiandola mammaria, pancreas, ipofisi, surrene (non fegato); altri studi condotti sul topo e sul ratto per 18-24 mesi (praticamente l'intera vita dell'animale), con ribavirina somministrata per sondino, hanno dato risultati inconcludenti per un suo potere oncogeno. In entrambe le sperimentazioni, la ribavirina è stata somministrata a dosi per kg/die corrispondenti o superiori a quelle terapeutiche umane.

Così, nel caso della ribavirina, di fronte ad un rischio di neoplasie quanto meno incerto, va valutata la possibilità di ridurre o eliminare con essa la comparsa di carcinomi epatici frequenti nei portatori di epatite. Il beneficio prevale nettamente sul rischio.

Considerazioni analoghe hanno portato all'impiego di composti mutageni e potenzialmente carcinogeni, quali il foscarnet (antivirale per la cura dell'AIDS), il metronidazolo (attivo in diverse malattie protozoarie e microbiche), l'idrossiurea in affezioni non neoplastiche (anemia a cellule falciformi e trombocitemia), il metotrexate (artrite reumatoide).

Gli effetti teratogeni e/o embriocidi della ribavirina riguardano le donne in stato di gravidanza per le quali il farmaco è rigorosamente controindicato, così come per le donne in età fertile che non adottino sistemi contraccettivi.

#### Bibliografia

1. Fontaine H et al. Recovery from chronic hepatitis C in long term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet* 2000;**356**:41.
2. Lau DTY et al. 10 year follow up after interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;**28**:1121-7.
3. 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 alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;**127**:875-81.
4. Shiratori Y et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;**132**:517-24.
5. Imai Y et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998;**129**:94-9.
6. Koff RS. Therapy of hepatitis C: Cost effectiveness analysis. *Hepatology* 1997;**26**(Suppl 1):S152-5.
7. Bennett WG et al. Estimates of cost-effectiveness of a single course of interferon alfa 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;**127**:855-65.
8. Kim WR et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;**127**:866-74.

## Informazione farmaceutica per indicazioni non autorizzate: il caso americano

Più di una volta il *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* ha sottolineato l'opportunità che la prescrizione di un farmaco sia rispettosa delle indicazioni e delle modalità d'uso autorizzate al momento della sua registrazione e che, eventualmente, una prescrizione per un'indicazione o modalità non previste siano effettuate con le dovute cautele (v. *BIF* 1999;1-2:35-9).

Mi è capitato di recente di leggere un articolo pubblicato su *Lancet* nel 1999 (1), in cui si segnalava che un giudice federale degli Stati Uniti aveva emesso una sentenza secondo la quale appaiono incostituzionali le norme che limitano, in quel Paese, l'attività informativa su impieghi non approvati dei medicinali, in quanto riducono la libertà di parola garantita dal Primo Emendamento USA. Vorrei essere informato sulla normativa che regola l'informazione farmaceutica per indicazioni non autorizzate negli Stati Uniti.

(Lettera firmata)

### La redazione risponde

Secondo il *Food and Drug Administration Modernization Act* del 1997, negli Stati Uniti le Ditte farmaceutiche possono diffondere informazioni da articoli di giornali o da trattati, riguardanti usi dei medicinali che non rientrano nelle indicazioni autorizzate, con l'obbligo di riportare alcune esplicite dichiarazioni e informazioni, di cui le più importanti sono di seguito sintetizzate:

- Che il medicinale è autorizzato dalla FDA, sia pure con altre indicazioni (informazione che ne indica la relativa sicurezza in generale);
- Che l'uso a cui l'informazione si riferisce non è approvato dalla FDA (informazione che esprime una riserva sull'efficacia e anche sulla sicurezza in quella specifica indicazione);
- Una bibliografia degli altri articoli riguardanti l'uso non autorizzato del medicinale a cui si riferisce l'informazione diffusa (per consentire al lettore una conoscenza più obiettiva);
- Da chi era finanziata la ricerca su cui è basata l'informazione diffusa, e se gli autori della ricerca o dell'articolo erano pagati dalla Ditta produttrice del medicinale, o avevano con essa rapporti finanziari.
- Il produttore deve inoltre dichiarare che entro sei mesi presenterà domanda alla FDA per ottenere l'ampliamento dell'indicazione al nuovo impiego.

Se sono soddisfatte tutte queste condizioni, la FDA concede l'autorizzazione e i produttori possono iniziare ad informare sul nuovo impiego, avendo comunque la responsabilità di fornire regolarmente alla FDA segnalazioni in merito ad efficacia e tossicità del farmaco utilizzato per la nuova indicazione.

Nel caso in cui risulti che il nuovo impiego non risponde alle aspettative di efficacia o costituisce un pericolo di una certa entità per la salute pubblica, la FDA può ordinare la cessazione dell'attività informativa specifica.

La decisione del Congresso degli Stati Uniti di approvare queste modalità di informazione per un nuovo impiego di un farmaco già registrato è stata fortemente contestata, soprattutto dalle associazioni di consumatori, che hanno rivendicato l'esigenza che un medicinale possa essere prescritto per un determinato impiego solo **dopo** che ne sono state dimostrate e riconosciute dalla FDA l'efficacia e la sicurezza.

Come riporta il lettore, *Lancet* (1) ha dato notizia che un giudice federale degli Stati Uniti ha emesso una sentenza secondo la quale devono essere abrogate le norme restrittive sopra citate, perchè limitano la libertà di informazione che è garantita dal Primo Emendamento. L'articolo segnala, tra l'altro, che il giudice ha respinto le argomentazioni della FDA in quanto, a suo parere, è improbabile che siano fornite ai prescrittori informazioni poco equilibrate e non obiettive. Il giudice ha concluso affermando che: *“L'autorità regolatoria, per quanto siano degne di attenzione le sue motivazioni, non può fondare semplicisticamente una restrizione, nei confronti di chi informa in modo veritiero e non ingannevole, sull'assunto paternalistico che essa sia necessaria per proteggere chi ascolta da un'informazione che sarà male utilizzata per ignoranza o inavvertenza. Questo assioma ovviamente non può valere quando coloro a cui si rivolge l'azienda farmaceutica sono ascoltatori particolarmente sofisticati ed istruiti sull'utilizzo di tale informazione, come lo sono i medici..... (1)”*.

Secondo l'autore dell'articolo di *Lancet*, intitolato *“Caveat doctor”*, *“il giudice appare troppo ottimista (“overconfident”) sulla capacità di chi prescrive di analizzare criticamente gli articoli scientifici. La sentenza trasferisce dall'autorità regolatoria al prescrittore il compito di proteggere i pazienti dalle reazioni avverse dei farmaci, e implica che le scuole mediche, gli organi professionali e le riviste scientifiche devono intensificare i loro sforzi per assicurare che i medici siano capaci di interpretare correttamente il materiale ad essi inviato dalle Ditte farmaceutiche, comunemente distorto (“biased”) a favore del farmaco prodotto (2). La sentenza inoltre aggrava la responsabilità del medico nel ricercare informazioni obiettive e indipendenti su trattamenti farmacologici (non ancora compiutamente valutati) (1)”*.

### Bibliografia

1. McCarthy M. Caveat doctor. *Lancet* 1999;354:446.
2. Stryer D, Bero LA. Characteristics of materials distributed by drug companies: an evaluation of appropriateness. *J Gen Intern Med* 1996;11:575-83.





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.