

# bollettino d'informazione sui farmaci



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

Si comunica che sul sito Internet del Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e Farmacovigilanza (<http://www.sanita.it/farmaci>), alla pagina:

<http://www.sanita.it/farmaci/notizie/file/formulario1.asp>

è disponibile e "scaricabile" in formato Excel e Access l'elenco dei farmaci rimborsati – classe A, B, H – dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che risultano autorizzati e commercializzati al 31 luglio 2000. I dati inseriti negli elenchi derivano dalla Banca Dati del Ministero della Sanità, e sono stati verificati in concertazione con il Ministero del Bilancio, le aziende farmaceutiche, le loro associazioni Assogenerici e Farindustria e l'associazione dei farmacisti Federfarma.

All'inizio del 2001 ne sarà diffusa una copia che comprenderà questi stessi dati aggiornati al 31 dicembre 2000, alla luce delle disposizioni della Legge Finanziaria 2000 e della revisione delle note CUF attualmente in corso, organizzati in modo da essere facilmente fruiti da medici e farmacisti.

All'interno dell'elenco i farmaci sono riportati in ordine di ATC (categoria terapeutica) e di nome del principio attivo: si è provveduto a raggruppare le confezioni analoghe per via di somministrazione, numero di unità posologiche e dosaggio, e in ogni gruppo di confezioni analoghe si è poi seguito l'ordine di prezzo.

ANNO VII - N. 4 LUGLIO-AGOSTO 2000

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>EDITORIALE</b></p> <p>1 <i>La "Dear Doctor Letter"</i></p> <p><b>DALLA CUF</b></p> <p>2 <i>Donepezil e rivastigmina: classe A nella malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato</i></p> <p><b>AGGIORNAMENTI</b></p> <p>3 <i>Lamivudina ed epatite cronica B</i></p> <p>9 <i>Vecchi e nuovi farmaci antipertensivi: il confronto continua</i></p> <p>12 <i>Una nuova classe di farmaci: gli inibitori selettivi della COX-2 o coxib</i></p> <p><b>DALLA LETTERATURA</b></p> <p>28 <i>Effetti del ramipril sugli eventi cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio</i></p> <p>28 <i>Terapia comportamentale-cognitiva, terapia a base di imipramina, o loro combinazione nel disturbo di panico</i></p> <p>29 <i>Confronto tra nifedina a rilascio prolungato e biofeedback termocutaneo nel trattamento del fenomeno di Raynaud primario</i></p> | <p><b>FARMACOVIGILANZA</b></p> <p>30 <i>Sildenafil: tre anni dopo</i></p> <p><b>DALLA SPERIMENTAZIONE ALLA PRATICA CLINICA</b></p> <p>35 <i>Raloxifene: riduzione del rischio di fratture vertebrali</i></p> <p><b>ABC DEGLI STUDI CLINICI</b></p> <p>38 <i>La valutazione della qualità degli studi clinici</i></p> <p>41 <i>Prescrivere in base ai numeri</i></p> <p><b>NOTIZIE DAL DIPARTIMENTO</b></p> <p>43 <i>La legge 648/96: farmaci a carico del SSN per patologie prive di valida alternativa terapeutica</i></p> <p><b>COME PRESCRIVERE</b></p> <p>45 <i>La ricetta non ripetibile</i></p> <p><b>FARMACOECONOMIA</b></p> <p>47 <i>Introduzione alla farmacoeconomia</i></p> |
|---|--|

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:

$$[EER - CER] / CER$$

## La "Dear Doctor Letter"

### Uno strumento di informazione tempestiva e di partecipazione dei medici alla farmacovigilanza

La "Dear Doctor Letter" è una segnalazione che le Autorità regolatorie indirizzano agli operatori sanitari per informarli, tempestivamente, in merito ad effetti indesiderati dei farmaci ed alla loro sicurezza d'uso. Essa può comunque riguardare anche altri aspetti inerenti l'utilizzo di farmaci come, ad esempio, l'efficacia, problemi di conservazione, di stabilità fisico-chimica delle preparazioni farmaceutiche ed eventuali incompatibilità.

Per ciò che concerne l'efficacia, possono venire comunicati importanti ampliamenti o restrizioni delle indicazioni approvate al momento della registrazione, che derivano solitamente da studi clinici controllati di significativa numerosità e tali da apportare modifiche rilevanti agli schemi di trattamento di patologie di grande interesse sociale.

L'uso più frequente della "Dear Doctor Letter" riguarda, tuttavia, il settore della sicurezza ed in particolare della farmacovigilanza.

In tale contesto, il ricorso alla "Dear Doctor Letter" può essere la naturale conseguenza della valutazione di segnalazioni, provenienti da operatori sanitari, che devono essere rapidamente diffuse per garantire un corretto e sicuro uso dei farmaci.

Le varie Autorità regolatorie mondiali ricorrono molto frequentemente a questo strumento e la *Food and Drug Administration*, negli ultimi anni, ha molto accresciuto il numero delle lettere inviate per motivi di sicurezza.

Come chiara dimostrazione della fruttuosa collaborazione tra operatori sanitari ed Autorità regolatorie può essere considerato l'esempio che segue.

Nel periodo compreso tra il 1984 ed il 1997 sono stati segnalati al Centro nazionale italiano di Farmacovigilanza - con sede presso il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità - cui pervengono segnalazioni spontanee, novantasette casi di reazioni avverse ematologiche alla ticlopidina. Sei di queste segnalazioni erano casi di porpora trombocitopenica trombotica (TTP), quattro dei quali ad esito mortale. Considerando che è segnalata in letteratura un'incidenza del 2,4% per tutte le reazioni ematologiche indotte dalla ticlopidina e che i dati di vendita della ticlopidina in Italia sono circa sei milioni di unità (30 compresse da 250 mg per confezione) per anno, è evidente che si è verificata una marcantissima sottosegnalazione.

A causa di tale sottosegnalazione, il Ministero della Sanità ha pubblicato una "Dear Doctor Letter" sul n. 1/98 di questo Bollettino. La lettera sottolineava la

necessità di monitorare più frequentemente i parametri ematologici e la funzionalità epatica nei pazienti trattati con la ticlopidina e menzionava la TTP, o sindrome di Moschowitz, come possibile reazione avversa a tale farmaco.

Nei sei mesi successivi alla "Dear Doctor Letter", il Ministero ha ricevuto la segnalazione di quarantaquattro casi di reazioni avverse ematologiche alla ticlopidina, quattro delle quali rappresentavano casi di TTP.

Tali casi si sono presentati tutti entro il primo mese di terapia, e ciò in accordo con la letteratura corrente. L'unico caso mortale ha coinvolto un paziente sottoposto a trattamento con ticlopidina per *stenting* coronarico, il quale assumeva acido acetilsalicilico in cronico e aveva ricevuto paracetamolo nei quattro giorni precedenti alla reazione avversa. I dati disponibili non permettono una valutazione definitiva del nesso di causalità per il coinvolgimento del paracetamolo e dell'aspirina.

Gli altri tre casi riguardavano pazienti in terapia per altre arteriopatie trombotiche.

Questo episodio documenta che, come già era stato osservato, l'invio di una "Dear Doctor Letter" può portare ad un aumento considerevole nel numero di segnalazioni spontanee di reazioni avverse, nel caso specifico, ematologiche alla ticlopidina, probabilmente in rapporto all'interesse suscitato dalla lettera. Tuttavia, non è possibile stabilire dai dati riportati, derivanti soltanto dal monitoraggio spontaneo, se siano state realmente ottenute una diagnosi precoce della TTP ed un'effettiva riduzione della mortalità.

In definitiva, non è ancora noto se la diffusione di "Dear Doctor Letter", relative alla sicurezza ed alla farmacovigilanza, si traduca effettivamente in una riduzione della gravità o dell'incidenza di reazioni avverse di un farmaco, o porti solamente ad un aumento della segnalazione da parte degli operatori sanitari. Questo risultato può essere, comunque, considerato un fattore positivo, perché accresce i dati a disposizione sulla sicurezza di impiego di un farmaco.

#### Bibliografia

1. Dear doctor letters for NME labelling changes doubled from 1994 to 1997. *FDC reports - Pink Sheet - Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology* **61**:24, 17 May 1999 - USA.
2. Bertini Malgarini R, Pimpinella G. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by ticlopidine: the power of "Dear Health professional letters". *Ann Pharmacother* 2000;**34**:404-5.

## Donepezil e rivastigmina: classe A nella malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato

Il 1° settembre u.s. è stato pubblicato in GU il “Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer”, denominato Progetto CRONOS. Tale Progetto rientra in un più ampio piano di ricerca, finalizzato al potenziamento e alla riqualificazione dell’assistenza ai pazienti affetti dal morbo di Alzheimer, che, per la prima volta, lega il rimborso di nuove categorie di farmaci alla definizione di un preciso percorso diagnostico e terapeutico, nonché al monitoraggio di tutti i pazienti ammessi al trattamento.

Il Progetto prevede dunque l’ammissione al rimborso di due farmaci, donepezil (specialità Aricept e Memac) e rivastigmina (specialità Exelon e Prometax), già registrati a livello europeo per il trattamento dei pazienti colpiti dalla forma lieve-moderata della malattia di Alzheimer. Al trattamento possono accedere tutti i pazienti ritenuti idonei, indipendentemente dalle loro condizioni economiche. La spesa a carico del SSN è stimata intorno ai 70-80 miliardi annui e sarà oggetto di continuo monitoraggio. Tale stima tiene conto del numero di pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato, circa 50.000 pari al 10% del totale.

Il Progetto CRONOS prevede, inoltre, l’attribuzione a Regioni e Province Autonome della funzione di identificare i centri specialistici, denominati Unità di Valutazione per la malattia di Alzheimer (UVA), dove verranno, previa individuazione del medico di base, i

pazienti ammissibili al trattamento. Le UVA, effettuata o confermata la diagnosi, ammettono al trattamento *unicamente* i pazienti con probabile malattia di Alzheimer di gravità lieve-moderata. Per i pazienti ritenuti idonei, dunque, i farmaci citati sono rimborsabili (classe A) solo “su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA)”, mentre negli altri casi le confezioni sono a totale carico del cittadino (classe C). Per quanto riguarda il regime di fornitura, si tratta di “medicinali soggetti a prescrizione medica specialistica” (art. 8, D.Lgs. n. 539/1992).

Parallelamente allo svolgimento del Progetto, uno studio osservazionale epidemiologico della durata di un anno permetterà di raccogliere informazioni sulla diffusione della malattia in Italia, la sua distribuzione geografica, il profilo degli effetti collaterali, i contesti assistenziali e il monitoraggio dei trattamenti farmacologici.

Il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza ha inviato a tutti i Medici e i Farmacisti un opuscolo informativo relativo al Progetto CRONOS, completo di tutte le informazioni inerenti lo stesso.

Per ulteriori informazioni, approfondimenti ed aggiornamenti in tempo reale sull’argomento è disponibile una pagina web del Ministero della Sanità, il cui indirizzo è: [www.alzheimer-cronos.org](http://www.alzheimer-cronos.org).

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.



## Lamivudina ed epatite cronica B

### 1. Epidemiologia

Il virus dell'epatite B (HBV) appartiene alla famiglia dei virus con genoma DNA denominati *Hepadnavirus*. Si calcola che le persone infettate da questo virus raggiungeranno, nel mondo, i 400 milioni nel corso del 2000 (1). Le aree con maggiore prevalenza di infezioni da HBV comprendono Sudest Asiatico, Cina e Africa, dove i portatori cronici sono circa il 10% della popolazione. America del Nord, Europa Occidentale e Australia presentano livelli più bassi di endemicità (2). In Italia la prevalenza media è intorno al 3%.

#### Bibliografia

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;**337**:1733-45.
2. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;**13** Suppl 1:S47-9.

### 2. Caratteristiche cliniche

Nei soggetti colpiti da HBV l'infezione di solito insorge e decorre in modo asintomatico, anche se in circa il 10% dei pazienti può manifestarsi un'epatite acuta. Nella maggioranza dei casi l'infezione può successivamente evolvere verso la guarigione; in circa il 10% dei soggetti adulti e fino al 90% dei neonati che contraggono l'infezione dalla madre l'epatite B tende invece a cronicizzare. La maggiore morbilità e mortalità si verificano se lo stato di infiammazione epatica progredisce a cirrosi, insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare. In uno dei più grandi studi prospettici su carcinoma epatocellulare e HBV, in cui sono stati considerati oltre 22.000 uomini colpiti dall'infezione, il rischio relativo di cancro primitivo al fegato era 223 volte maggiore in soggetti con HBV rispetto a controlli non infetti (1).

#### Bibliografia

1. Beasley RP et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;**2**:1129-33.

### 3. Diagnosi

La diagnosi di epatite cronica B si basa sulla ricerca nel sangue del paziente di marcatori virali. L'infezione è suggerita dalla persistenza dell'antigene di superficie del virus (HBsAg) sei mesi dopo un'infezione acuta e,

in aggiunta, dal riscontro di replicazione virale attiva attraverso l'evidenza sierologica dell'antigene del nucleocapside del virus (*core*) (HBeAg) o del genoma del virus (HBV-DNA). È utile la conoscenza del valore delle transaminasi epatiche per definire lo stato infiammatorio del fegato.

La persistenza di HBsAg, il grado di replicazione virale attiva e la presenza di transaminasi elevate sono gli elementi da tenere in debita considerazione per una terapia antivirale, al fine di prevenire le potenziali conseguenze di un'infezione cronica HBV.

### 4. Terapia antivirale: perché, quando e come attuarla

L'obiettivo del trattamento dell'epatite cronica B è di arrestare la progressione del danno epatico annullando la replicazione virale o eliminando l'infezione. Una perdita sostenuta dei marcatori di replicazione virale attiva (HBeAg e HBV-DNA) si traduce in remissione biochimica, istologica e clinica (1). Nei pazienti HBeAg-positivi, la sieroconversione da HBeAg ad anti-HBe si associa a scomparsa dell'HBV-DNA dal siero e a remissione della patologia epatica (2). Tuttavia, nei pazienti in cui una mutazione nella regione *pre-core* genomica del virus impedisce la produzione di HBeAg, la replicazione virale continua nonostante la presenza di anti-HBe e in assenza di HBeAg; in questi pazienti l'HBV-DNA rimane positivo e la malattia epatica rimane attiva (3).

In Italia, l'incidenza dell'epatite B è in netta riduzione ed è sostenuta nella stragrande maggioranza dei casi da virus mutante; questi pazienti, che nel 1997 erano il 90% di quelli con epatite B (4), sono caratterizzati da HBV-DNA positivo, malattia epatica attiva, HBeAg-negativo e anti-HBe spesso positivo.

In pazienti con replicazione attiva si manifesta danno epatico che progredisce a cirrosi, che tuttavia è minimo nei soggetti in cui i livelli di HBV-DNA sono negativi nonostante la persistenza di HBsAg. Pertanto, i pazienti con replicazione attiva sono quelli che più necessitano di trattamento. Anche se molti di questi pazienti possono presentare un'evidenza minimale di infiammazione epatica, la presenza di viremia persistente presagisce la patologia epatica, se non subito, certamente in un tempo successivo (1).

Indicazioni al trattamento includono la dimostrazione di replicazione virale in atto, presenza di HBeAg e di HBV-DNA da almeno 6 mesi, persistente innalzamento dei valori di transaminasi, evidenza di infezione HBV

cronica alla biopsia epatica (5). E' utile eseguire una biopsia epatica, anche se non è assolutamente necessaria, prima di iniziare il trattamento per valutare il grado di estensione della malattia ed escludere altre cause (1).

Il monitoraggio dovrebbe includere le valutazioni mensili dei livelli sierici di HBV-DNA, HBeAg, anti-HBe e transaminasi (1).

Bibliografia

1. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Ann Intern Med* 2000;**132**:723-31.
2. Hoofnagle JH et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981;**94**:744-8.
3. Carman WF et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;**2**:588-91.
4. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical view. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;**31**:781-93.
5. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;**336**:347-56.

4.1. L'interferone alfa

Fino a poco tempo fa, l'interferone alfa (2a o 2b) ha rappresentato l'unica terapia dell'epatite cronica B. Si ritiene che questo farmaco agisca contemporaneamente come antivirale e come immunomodulatore. Un profilo di efficacia del farmaco prevede una risposta sostenuta in cui i livelli di HBV-DNA si riducono e diventano negativi. Nei due terzi dei soggetti che presentano una risposta sostenuta i valori delle transaminasi aumentano transitoriamente; inoltre, si osserva perdita di HBeAg e sviluppo di anti-HBe. Si ritiene che la crescita transitoria delle transaminasi, che di solito si manifesta durante il trattamento con interferone ma che può presentarsi anche dopo la sua conclusione, sia il risultato di una clearance immuno-mediata degli epatociti infetti da HBV. Si può osservare in altri casi una risposta parziale, in cui una diminuzione transitoria dei livelli di transaminasi e di HBV-DNA sierico si associa a persistenza di HBeAg (1).

Fra i pazienti con epatite cronica B HBeAg-positiva, trattati con interferone per 6 mesi, la percentuale di risposta (normalizzazione di transaminasi, negativizzazione di HBeAg e HBV-DNA) è di circa il 20-30% più elevata di quella osservata in pazienti comparabili non trattati. Molto più tardiva è la perdita di HBsAg, che si verifica in molti di essi. Il punto più importante è che la risposta all'interferone pare si associ a una migliorata sopravvivenza e a prevenzione di cirrosi (2,3). Gli studi che dimostrano il raggiungimento di questi successi terapeutici sono tuttavia limitati e necessitano di conferme mediante ulteriori osservazioni.

Molto più incerti sono i risultati del trattamento con interferone alfa nei pazienti con epatite HBV-DNA-positiva ma HBeAg-negativa, da virus mutanti, di frequente osservazione in Italia. Questi pazienti hanno una risposta all'interferone meno frequente degli HBeAg-positivi e, soprattutto, tendono, in alta percentuale, a riattivare la malattia dopo sospensione della terapia.

L'uso dell'interferone non è indicato nei soggetti HBsAg-positivi con transaminasi normali, molti dei quali sono peraltro HBV-DNA-negativi.

L'interferone può provocare importanti effetti indesiderati, in primo luogo i sintomi di sindrome simil-influenzale: dolori muscolari, febbre, brividi, astenia, mal di testa, nausea. Altri eventi avversi sono rappresentati da lieve depressione midollare, anormalità tiroidee nel 2-5% dei pazienti ed effetti psichiatrici, quali depressione, in circa il 15% dei pazienti. L'insorgenza di trombocitopenia o di granulocitopenia, di importanti alterazioni dell'umore o di uno stato di fatica debilitante può richiedere modifiche del dosaggio o l'interruzione della terapia.

L'interferone deve essere utilizzato con particolare cautela in pazienti con cirrosi, in quanto può esacerbare un'epatite e portare a decompensazione. In queste condizioni sono state utilizzate dosi molto basse di interferone, con qualche successo (4).

L'interferone non si dimostra sempre efficace. Nonostante la selezione dei pazienti, solamente il 30-40% presenta una risposta sostenuta. Fattori predittivi di risposta favorevole prima dell'inizio del trattamento sono rappresentati da bassi livelli di HBV-DNA (< 200 pg/mL), transaminasi elevate (> 100 U/L), presenza di necroinfiammazione epatica attiva. Altri fattori vengono talora associati a successo terapeutico, tra cui assenza di immunosoppressione, sesso femminile, storia di epatite itterica acuta, epatite di breve durata, virus di tipo selvaggio (HBeAg-positivi), acquisizione orizzontale piuttosto che perinatale del virus. Per pazienti che non raggiungono questi criteri, la percentuale di risposta è inferiore al 5% (5).

In caso di pazienti che non rispondono all'interferone o non sono candidati adatti al trattamento, sono richieste altre modalità di intervento. In questo gruppo di pazienti sono altresì inclusi i soggetti immunosoppressi, coloro che presentano transaminasi normali (e replicazione virale), i pazienti con cirrosi decompensata e quelli infetti con mutanti *precore* HBeAg-negativi.

In caso di pazienti con epatite cronica B con sovrainfezione delta (B/D), la risposta terapeutica richiede alte dosi di interferone (9 MU tre volte la settimana per un anno), che molti pazienti non tollerano. Anche con queste dosi i *responders* non sono oltre il 50%, e la riattivazione della malattia si verifica in oltre metà di essi entro sei mesi (6).

Questi risultati, per di più ottenuti in piccoli gruppi di pazienti, mettono fortemente in dubbio l'utilità del trattamento con interferone in questo tipo di epatite.

Bibliografia

1. Fried MW. Therapy of chronic viral hepatitis. *Med Clin North Am* 1996;**80**:957-72.
2. Lau DTY et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;**113**:1660-7.
3. Niederau C et al. Long-term follow-up of HBeAg positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;**334**:1422-7.
4. Perrillo R et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;**109**:908-16.
5. Lok AS et al. Thrice weekly lymphoblastoid interferon is effective in inhibiting hepatitis B virus replication. *Liver* 1984;**4**:45-9.
6. Farci P et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;**330**:88-94.

## 4.2. Lamivudina

### 4.2.1. Chimica, caratteristiche, meccanismo d'azione

L'uso della lamivudina nella terapia dell'epatite cronica virale tipo B è un indotto della ricerca farmacologica sull'AIDS. Il trasferimento del farmaco in questo ambito ha seguito l'osservazione che la lamivudina, oltre ad inibire la replica dell'HIV, era anche capace di reprimere profondamente la sintesi dell'HBV nei pazienti con AIDS coinfectati da quest'ultimo virus (1). La lamivudina interagisce selettivamente con la trascrittasi inversa sia dell'HIV che dell'HBV, bloccando la sintesi del DNA virale; l'effetto inibitorio è dovuto alla sua incorporazione nel DNA nascente di cui termina prematuramente l'estensione della catena (2). Diversamente dall'interferone, la lamivudina non interferisce con la risposta immunitaria dell'ospite.

La selettività della lamivudina per l'enzima virale è dimostrata dal suo IC 50 (quantità del farmaco che riduce del 50% la replica dell'HBV), pari a solo 0,008-0,032 M (1), concentrazione marcatamente più bassa di quella di altri farmaci antivirali sperimentati nella terapia dell'epatite B e 10.000 volte inferiore a quella necessaria per interferire nell'attività delle polimerasi cellulari.

Chimicamente la lamivudina è l'enantiomero negativo della 2-deossi-3-tiacidina. Il suo metabolita attivo è la lamivudina-5'-trifosfato, prodotta dalla fosforilazione da parte di enzimi (chinasi) cellulari. Per la sua configurazione "negativa" ha minima affinità per le proteine umane; quest'ultime reagiscono in modo preferenziale con i nucleosidi a configurazione enantiomerica "positiva" (2,3).

### 4.2.2. Farmacocinetica

La lamivudina è prontamente assorbita nel tratto gastroenterico (in circa un'ora). Oltre l'80% della lamivudina assorbita dopo somministrazione per via orale è biodisponibile. Circola apparentemente libera nel plasma, non veicolata da vettori proteici, penetra pertanto agevolmente nei tessuti e viene al 70% eliminata inalterata, al 10% eliminata sotto forma di solfossido. E' escreta, sia nella sua forma inalterata che in quella metabolizzata, dall'emuntorio renale. L'emivita nel plasma è di 5-7 ore, mentre la forma trifosfato attivata nell'epatocita è di 17-19 ore; la fosforilazione ne impedisce la diffusione fuori dalla cellula (3).

In base alle caratteristiche farmacocinetiche della lamivudina derivano importanti applicazioni terapeutiche di seguito riportate.

1. Il farmaco può essere somministrato per os in un'unica somministrazione giornaliera, in quanto il suo assorbimento nel tubo intestinale è rapido ed elevato, notevole la biodisponibilità, lunga la sua permanenza intracellulare; sebbene l'assunzione di cibo ne ritardi l'assorbimento, l'entità non ne viene modificata, per cui il farmaco può essere assunto durante o lontano dai pasti.

2. Il farmaco è ben tollerato; la soglia di tossicità in vitro è migliaia di volte la dose terapeutica ed il margine di sicurezza molto ampio.
3. Riduzioni del dosaggio in pazienti adulti possono imporsi solo in presenza di insufficienza renale, vista la sua *clearance* urinaria; non sono necessarie riduzioni nell'insufficienza epatica, negli anziani o sulla base di altri parametri.

### 4.2.3. Gli studi clinici iniziali

Negli studi clinici iniziali, mirati a stabilire il dosaggio ottimale della lamivudina e la sua tollerabilità, sono state somministrate dosi di farmaco variabili da 5 a 600 mg in somministrazione unica e duplice nella giornata, per periodi di 4-24 settimane (4-6).

La lamivudina si è dimostrata già efficace alla dose di 25 mg al giorno. La dose ottimale, tuttavia, è risultata quella di 100 mg in unica somministrazione giornaliera; con questo dosaggio si otteneva un rapido declino dell'HBV-DNA (in due settimane) accompagnato dalla normalizzazione delle transaminasi, senza consistenti effetti collaterali. Dosi maggiori, pur ben tollerate, non hanno prodotto risultati superiori alla dose di 100 mg.

Questi studi hanno altresì dimostrato che la risposta al farmaco era indipendente da fattori demografici (etnia) e da precedente terapia con interferone. Pochi effetti indesiderati sono stati osservati durante 12 o 24 settimane di trattamento con un dosaggio di 100 mg/die di lamivudina (4,5). I livelli sierici di HBV-DNA si sono ridotti a valori irrilevanti nel 93-100% dei pazienti, ma, una volta sospesa la terapia, la viremia è rimontata e le aminotransferasi sono risalite ai livelli originali.

Dagli studi iniziali è dunque emerso che la posologia ottimale della lamivudina nell'epatite cronica B è 100 mg al giorno e che terapie fino a sei mesi sono insufficienti a produrre eradicazione dell'HBV nella maggior parte dei pazienti; in presenza di insufficienza renale concomitante è opportuno ridurre i dosaggi. Gli studi clinici successivi sono stati dunque orientati a somministrare il farmaco per periodi prolungati.

### 4.2.4. Lamivudina nell'epatite cronica HBsAg-positiva

L'efficacia della lamivudina è stata valutata in 5 studi controllati per un totale di 808 pazienti americani e cinesi (Tabella 1) (5-9).

In uno di tali studi, condotto in Cina, la terapia è stata protratta fino a 3 anni (9). In tutti gli studi, la lamivudina, alla dose di 100 mg per un anno, ha determinato normalizzazione sostenuta delle transaminasi in una percentuale significativamente più alta di pazienti rispetto al placebo (40-70% vs 7-24%). La risposta delle transaminasi si è manifestata precocemente, dopo due settimane dall'inizio del trattamento, anche se la loro normalizzazione solitamente si è avuta entro 6 mesi dall'inizio della terapia.

Nei pazienti trattati la viremia è rapidamente declinata e durante la terapia i livelli mediani di HBV-DNA sono rimasti a un valore inferiore del 97% rispetto ai livelli originali dopo 2 settimane e del 98% dopo 1 anno. La soppressione dell'HBV-DNA si è efficacemente mantenuta durante il trattamento. In questi studi non vi è stata differenza nella percentuale di eliminazione dell'HBV-DNA fra pazienti d'origine caucasica ed orientale o fra quelli in precedenza trattati o meno con interferone. Nello studio americano (11), quando la terapia è stata interrotta, i livelli sierici di HBV-DNA hanno evidenziato la tendenza a ritornare, in generale, verso i valori precedenti al trattamento, anche se si sono mantenuti al di sotto dei livelli originali. Rispetto ai pazienti trattati per 3 - 6 mesi, che hanno evidenziato un rapido ritorno ai livelli iniziali di HBV-DNA entro due mesi dal termine del trattamento, i pazienti trattati per 12 mesi hanno presentato, dopo sospensione della terapia, un trend più lento. In aggiunta, i livelli mediani di HBV-DNA sono rimasti di circa il 55% al di sotto di quelli originali per 4 mesi dalla fine del trattamento.

Analogamente, la proporzione di pazienti che hanno sia perso l'HBeAg, sierconvertito ad anti-HBe, sia negativizzato l'HBV-DNA, è stata significativamente più alta fra i trattati che in coloro che hanno ricevuto il placebo (cumulativamente il 22% contro il 7,7%) (Tabella 1). Da rilevare che, contrariamente all'interferone che induce di solito sierconversione in una fine-

stra temporale relativamente ben definita (tra il 3° ed il 4° mese dall'inizio della terapia), la sierconversione indotta da lamivudina si è cumulata nel tempo; nello studio cinese la percentuale di pazienti in cui si è manifestata sierconversione è passata dal 16%, nel primo anno di terapia, al 23% nel secondo anno, al 35% nel terzo anno.

Nella maggioranza dei pazienti in cui si è manifestata sierconversione ad anti-HBe, l'HBV-DNA non è più stato dosabile nel siero per tutto il periodo di terapia. Dopo un follow up medio di 6 mesi dalla sospensione della terapia, la sierconversione ad anti-HBe è rimasta stabile nel 91% dei pazienti.

In tutti gli studi è emerso un consistente miglioramento dell'indice di Knodell (nel 52%-56% dei trattati verso il 23%-25% dei controlli). La terapia per due anni ha ulteriormente aumentato la percentuale di miglioramento istologico. In due studi (4,7) la fibrosi è progredita in un numero significativamente minore di pazienti trattati rispetto ai controlli, indipendentemente dalla risposta sierologica; in uno studio (10) l'effetto della terapia sull'evoluzione della fibrosi non è invece apparso significativo.

Il tasso di sierconversione ad anti-HBe è stato sensibilmente più alto nei soggetti con transaminasi elevate; in quelli con livelli dell'enzima superiore di cinque volte il valore normale massimo è stato del 70%. Altri livelli di attività citolitica sono dunque un fattore predittivo favorevole.

**Tabella 1. Percentuale di pazienti che hanno eliminato HBsAg dopo 1 - 2 - 3 anni di terapia con lamivudina**

Autore	Rif. Biblio.	Durata terapia (anni)	Sieroconversione da HBeAg a anti-HBe e negativizzazione di HBV-DNA (%)	
			lamivudina	placebo
Lai,1998	(7)	1	16	4
Liaw,1998	(8)	2	23	-
Leung,1999	(9)	3	35	-
Schiff, 1998	(10)	1	18	13
Dienstag,1999	(11)	1	17	6

Per quanto concerne la terapia di combinazione interferone-lamivudina, alcuni studi condotti in passato hanno dimostrato che questa non è in grado di apportare beneficio in pazienti *naïf* o in soggetti che in precedenza non avevano risposto all'interferone da solo (10). In base ad uno studio recentemente concluso (12), pare invece che una terapia combinata lamivudina e interferone alfa determini un aumento della quota di sierconversione di HBeAg, in particolare in pazienti con livelli iniziali di transferasi moderatamente elevate. Tuttavia, il beneficio potenziale della terapia lamivudina-interferone va ulteriormente studiato testando differenti combinazioni terapeutiche.

#### 4.2.5. Lamivudina nell'epatite cronica HBeAg-negativa/Anti-HBe-positiva

I dati sono ancora scarsi. Si pone, inoltre, nel trattamento dell'epatite anti-HBe positiva, la difficoltà di definire un end point terapeutico. E' stato condotto solo uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco con placebo, della durata di 12 mesi (13). In questo studio 100 mg/die di lamivudina si sono rilevati efficaci nel determinare la normalizzazione delle aminotransferasi e l'apparente eliminazione dell'HBV-DNA dal siero nel 65% dei pazienti, con un miglioramento del punteggio dell'indice istologico di Knodell nel 60% delle biopsie esaminate.



A fine trattamento, tuttavia, la viremia e/o le aminotransferasi sono recidivate in buona parte dei pazienti; alla 72<sup>a</sup> settimana dello studio (24<sup>a</sup> settimana di follow up dopo la sospensione della terapia) solo l'11 % dei pazienti manteneva una risposta completa (HBV-DNA indeterminabile, ALT/AST normali) (14). L'HBsAg non è stato eliminato in alcun paziente.

#### 4.2.6. Lamivudina nel trapianto epatico

Per il suo potere inibitorio sull'HBV, la lamivudina s'è rivelata utile nel trapianto epatico. La somministrazione preventiva del farmaco consente di condurre la maggior parte dei portatori di HBV all'atto operatorio con viremie bassissime, tali da garantire il minimo rischio di reinfezione dell'innesto epatico (15-18).

#### 4.2.7. Effetti collaterali

L'esperienza accumulata con centinaia di casi trattati ha dimostrato che la lamivudina è ben tollerata. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati sensazioni di malessere ed astenia, infezioni del tratto respiratorio, mal di gola e disturbi tonsillari, cefalea, dolori e crampi addominali, nausea, vomito e diarrea. Non sono state segnalate variazioni significative dei parametri di laboratorio durante la terapia, ad eccezione dell'innalzamento dei valori di creatinfosfochinasi (non associati a segni o sintomi clinici) e dell'innalzamento dei valori di transaminasi durante o dopo il trattamento.

Non è stabilita la sicurezza d'impiego della lamivudina nella donna in gravidanza; il farmaco è escreto nel latte materno.

#### 4.2.8 Resistenza alla lamivudina

La somministrazione prolungata di lamivudina è gravata dall'insorgenza di resistenza causata dall'emergenza di mutanti virali insensibili, o poco sensibili, al farmaco. Nel suo ciclo biologico, dopo l'infezione il genoma virale si localizza nel nucleo dell'epatocita ed è convertito in DNA circolare chiuso in modo covalente (il cosiddetto ccc-DNA). Dalla trascrizione del ccc-DNA virale viene codificata una molecola di RNA che si trasferisce nel citoplasma dove la DNA polimerasi virale, che agisce come una trascrittasi inversa, catalizza la sintesi del nuovo DNA (19).

La lamivudina sopprime la replicazione dell'HBV attraverso l'inibizione della trascrizione dell'RNA virale in DNA, ma non sradica il ccc-DNA (3); pertanto, l'infezione può riprendere e accompagnarsi a resistenza al farmaco. Il fenomeno della resistenza è causato da mutazioni del HBV, sotto pressione farmacologica, e l'insorgenza dei mutanti è funzione del tempo. Nel paziente ordinario cominciano ad apparire all'8°-9° mese di terapia e tendono ad aumentare progressivamente; appaiono in genere prima e sono più frequenti

nei trapianti epatici trattati con lamivudina (20). La percentuale di insorgenza di mutanti nei pazienti con epatite cronica HBeAg-positiva studiati in trial clinici è stata del 14 - 32% dopo un anno di terapia (4-9). Nello studio cinese la percentuale d'insorgenza di mutanti è stata del 14% dopo il primo anno di terapia (7), del 39% dopo il secondo (8) e del 49% dopo il terzo (9). Simili le percentuali osservate nei pazienti trattati per epatopatia anti-HBe-positiva (13).

Quando si sviluppano i mutanti, è di nuovo determinabile l'HBV-DNA, sebbene solitamente a titoli inferiori rispetto a quelli dell'infezione originale; la ricomparsa dell'HBV-DNA è spesso accompagnata dall'aumento delle ALT.

L'esperienza clinica iniziale è parsa indicare che, anche quando insorgono mutanti, la sintesi dell'HBV-DNA rimane depressa e l'entità della citolisi è limitata (rispetto alla malattia originale). Di conseguenza, poiché il virus competente maturo rimpiazza rapidamente il mutante una volta sospesa la lamivudina, è stato proposto di mantenere la terapia, malgrado lo sviluppo di mutanti per prevenire riacutizzazioni della malattia dovute al ritorno del virus originale (21). Studi recenti, tuttavia, indicano che lo sviluppo di mutanti YMDD si può associare a recrudescenze anche gravi della malattia.

#### 4.2.9. Lamivudina vs interferone

La lamivudina costituisce un'alternativa all'interferone, che finora ha rappresentato l'unica terapia dell'epatite cronica B.

L'interferone è efficace nel 20%-30% delle forme HBeAg-positive, ma inefficace nelle forme anti-HBe-positive; la lamivudina ha efficacia simile all'interferone nelle forme HBeAg-positive ma è anche capace di reprimere consistentemente l'HBV-DNA nelle forme anti-HBe-positive.

La terapia con lamivudina è certamente più pratica e maneggevole di quella con interferone. Quest'ultimo può essere somministrato solo per via parenterale e comporta di regola effetti collaterali fastidiosi e talora importanti; la lamivudina, al contrario, è somministrata per via orale e determina raramente effetti collaterali di particolare entità. La terapia con lamivudina è meno costosa di quella con interferone.

Al contrario dell'interferone, tuttavia, la lamivudina può suscitare mutanti virali che resistono al farmaco e possono riproporre la malattia. Mentre la sospensione della lamivudina induce rapidamente la loro scomparsa, rimpiazzati dal virus originale, è incerto il destino dei mutanti YMDD ed il corso della malattia da essi causato qualora il farmaco venga mantenuto. L'ipotesi iniziale che le varianti YMDD causino una malattia più benigna rispetto alla malattia originale, tale da meritare comunque il mantenimento della terapia con lamivudina per evitare il riemergere del virus originale, è messa in dubbio da recenti evidenze di attacchi epatitici gravi in soggetti che hanno sviluppato mutanti resistenti al farmaco.

Sulla base di queste considerazioni è ragionevole ritenere che la lamivudina costituisca un'alternativa all'interferone e sia il farmaco da usare nelle forme HBeAg-positive, in chi non ha risposto all'interferone o non lo possa tollerare. E' tuttavia altresì ipotizzabile che i fattori che favoriscono la risposta terapeutica siano gli stessi per l'interferone e la lamivudina, in altre parole, il sottogruppo svantaggiato con il primo (bassi livelli di transaminasi), lo è anche con la seconda.

Da notare inoltre che il significato della sieroconversione da HBeAg a anti-HBe potrebbe essere diverso nei soggetti che rispondono all'interferone; in una parte di essi vi è ulteriore sieroconversione da HBsAg ad anti-HBs nei mesi successivi la sospensione della terapia. Questo evento non si è finora verificato nei soggetti che hanno manifestato sieroconversione ad anti-HBe dopo terapia con lamivudina.

#### 4.2.10. Durata della terapia con lamivudina

Poiché l'effetto terapeutico della lamivudina (sierconversione da HBeAg a anti-HBe) si accumula nel tempo, vi è indicazione a prolungare la terapia. Non è chiaro tuttavia quanto andrà continuata, ma sembrerebbe logico terminarla dopo qualche mese dalla sierconversione ad anti-HBe in chi sieroconverte, e mantenerla per non oltre 18-24 mesi in chi non sieroconverte, divenendo allora concreto il rischio di sviluppare mutanti YMDD.

Non vi è indicazione a continuare la terapia in chi sviluppa mutanti YMDD, se non nei pazienti a rischio di rapida evoluzione della malattia qualora compaia di nuovo l'HBV originale; in questo caso il rischio e l'incognita connessi alla persistenza dei mutanti YMDD e della loro malattia può divenire accettabile.

#### 4.2.11 Classificazione SSN

La specialità a base di lamivudina indicata nel trattamento dell'epatite cronica B è classificata in fascia A con nota CUF 71 - Zeffix 28 compresse da 100 mg (L. 203.000) e Zeffix 240 ml soluzione orale 5 mg/ml (L. 87.100). Per tale specialità è inoltre prevista la duplice via di distribuzione, per cui rientra anche in nota CUF 37.

#### 4.2.12. Conclusione

In Italia le forme HBeAg-positive sono divenute una rarità, predominando di gran lunga le forme HBeAg-negative/anti-HBe-positive per le quali l'unica opzione terapeutica è la lamivudina. Il farmaco, tuttavia, alle dosi di 100 mg/die somministrato per un anno, non si è dimostrato in grado di sradicare l'infezione, ma solo di reprimere la sintesi dell'HBV e contenere le manifestazioni infiammatorie epatiche, contingentemente alla sua somministrazione; la viremia e la malattia sono

riprese dopo la sua sospensione. E' ovvio dunque che l'unica prospettiva terapeutica è una terapia continuativa negli anni allo scopo di mantenere represso l'HBV; tale strategia implica, tuttavia, un rischio di sviluppare mutanti YMDD che diviene alla lunga proibitivo.

In questo contesto l'indicazione principale del farmaco appare al momento il rapido controllo della replicazione dell'HBV quando questa è causa di epatite ingravescente e severa, o la prevenzione di un prossimo picco viremico potenzialmente capace di scompensare la malattia, come spesso accade nelle forme avanzate anti-HBe-positive. In questi pazienti la somministrazione prolungata del farmaco potrebbe costituire un salvavita e fornire un intervallo di sicurezza nella programmazione del trapianto epatico in coloro i quali tale opzione è proponibile.

Il problema irrisolto è quando sospendere la cura; in situazioni a rischio, l'atteggiamento più congruo appare quello di mantenere il paziente in terapia per un periodo indefinito.

Per il suo profondo potere inibitorio sull'HBV la lamivudina s'è rivelata utile nel trapianto epatico; la somministrazione preventiva del farmaco consente di portare la maggior parte dei portatori di HBV all'atto operatorio con viremie bassissime, tali da garantire il minimo rischio di reinfezione dell'innesto epatico.

#### Bibliografia

1. Xie H et al. Phosphatidyl-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine: synthesis and antiviral activity in hepatitis B-and HIV-1-infected cells. *Antiviral Res* 1995;**28**:113-20.
2. Doong SL et al. Inhibition of the replication of hepatitis B virus in vitro by 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine and related analogues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**:8495-9.
3. Jarvis B et al. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999;**58**:101-41.
4. Dienstag et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Eng J Med* 1995;**333**:1657-61.
5. Nevens F et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a sixmonth randomised dose ranging study. *Gastroenterology* 1997;**113**:1258-63.
6. Lai CL et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997;**25**:241-4.
7. Lai CL et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 1998;**339**:61-8.
8. Liaw YF et al. Two years lamivudine therapy in chronic hepatitis B infection: results of a placebo-controlled multicentre study in Asia [Abstract]. *Gastroenterology* 1998;**114**:A1289.
9. Leung N et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV [Abstract]. *J Hepatol* 1999;**30**:S1,59:GS5/25.
10. Schiff E et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy [Abstract]. International Lamivudine Investigator Group. *Hepatology* 1998;**28**:388A.
11. Dienstag et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Eng J Med* 1999;**341**:1256-63.
12. Schalm SW et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;**46**:562-8.
13. Tassopoulos NC et al. and the Lamivudine Pre-core Mutant Study Group. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B and antigen negative/hepatitis B virus DNA positive (pre-core mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;**29**:889-6.
14. Tassopoulos NC et al. Post lamivudine treatment follow-up patients with HBeAg negative/anti-HBe positive chronic hepatitis B. *Br J Hepatol* 1999;**30**:S1:117.

15. Grellier L et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;**348**:1212-5.
16. Markowitz JS et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;**28**:585-9.
17. Marzano A et al. Efficacy of lamivudine treatment associated with low-dose immunoprophylaxis on HBV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;**30**:S1:80.
18. Perrillo R et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999;**29**:1581-6.
19. Severini A et al. Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-) L-2'-3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:1430-5.
20. Bartholomew MM et al. Hepatitis B virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthopic liver transplantation. *Lancet* 1997;**349**:20.
21. Honkoop P et al. Hepatitis B reactivation after lamivudine. *Lancet* 1995;**346**:1156-7.

## Vecchi e nuovi farmaci antipertensivi: il confronto continua

Due studi recentemente pubblicati su *The Lancet*, INSIGHT e NORDIL (1,2), hanno riproposto il problema dell'efficacia dei calcio-antagonisti nel ridurre la pressione del sangue e, in particolare, se siano più vantaggiosi di diuretici e beta-bloccanti nel prevenire eventi cardiovascolari gravi, quali infarto ed ictus.

In seguito alla pubblicazione di questi studi si è aperto un dibattito in ambito scientifico internazionale di cui proponiamo alcuni degli interventi più rappresentativi. *Le parti in corsivo rappresentano invece commenti e valutazioni a cura del Comitato di redazione del BIF.*

### Studio comparativo n. 1: nifedipina vs diuretico (INSIGHT)

In un primo studio prospettico (1), randomizzato, in doppio cieco, condotto in Europa ed Israele (*Intervention as a Goal in Hypertension Treatment: INSIGHT*), sono stati arruolati 6.321 pazienti ipertesi, con pressione > 150/95 mm Hg, o sistolica > 160 mm Hg, di età compresa tra 55 e 80 anni e con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (ipercolesterolemia, fumo, storia familiare, diabete, ecc). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 3.157 sono stati trattati con un calcio-antagonista, nifedipina 30 mg al giorno in una formulazione a lunga durata d'azione\*, 3.164 con l'associazione idroclorotiazide più amiloride (25 + 2,5 mg)\*\*. Il follow up medio è stato di 4,5 anni. Gli eventi primari misurati (morte cardiovascolare, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, ictus) si sono manifestati in 200 pazienti (6,3%) del gruppo nifedipina e in 182 pazienti (5,8%) del gruppo idroclorotiazide/amiloride, una differenza non significativa.

Un numero significativamente maggiore di pazienti del gruppo nifedipina è uscito dallo studio a causa di edema periferico (267 vs 14), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi è risultata più elevata nel gruppo idroclorotiazide/amiloride (796, 25% vs 880, 28%). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza di mortalità totale tra i due gruppi, e la maggior parte dei decessi è risultata correlata a cause non vascolari.

Nel corso dello studio, la pressione media del sangue è rimasta, in entrambi i gruppi di trattamento, vicina al valore di 138/82 mm Hg.

Gli autori della ricerca hanno concluso affermando che sia la nifedipina somministrata una volta al giorno che l'associazione idroclorotiazide/amiloride sono ugualmente efficaci nel prevenire complessivamente le complicazioni cardio e cerebrovascolari, ridotte del 50% in entrambi i gruppi di trattamento, e tale riduzione è attribuibile ad una sostanziale riduzione pressoria a valori inferiori a 140/85 mm Hg.

\* Adalat Crono "30" compresse.

\*\* In Italia l'associazione amiloride-idroclorotiazide è in commercio con la denominazione di Moduretic compresse, ognuna delle quali contiene 50 mg di idroclorotiazide e 5 mg di amiloride. Con decreto AIC del 13/01/2000 è stata autorizzata anche la specialità Moduretic Mite con dosaggi dimezzati (25 mg di idroclorotiazide e 2,5 mg di amiloride).

### Studio comparativo n. 2: diltiazem vs diuretici e/o beta-bloccanti (NORDIL)

Un secondo studio prospettico, *Nordic Diltiazem study - NORDIL*, (2), simile al precedente, con analoghi end point, è stato condotto in Svezia e Norvegia su 10.881 pazienti con pressione diastolica  $\geq$  100 mm Hg ed età compresa tra 50-74 anni. Gli autori di questa indagine, denominata NORDIL, hanno posto a confronto un altro calcio-antagonista, il diltiazem\*, con diuretici o con beta-bloccanti, o con l'associazione dei due. Il follow up medio è stato di 3 anni. I risultati del NORDIL rispecchiano quelli dell'INSIGHT, ad eccezione dei dati relativi ad ictus fatale e non fatale, la cui incidenza è risultata significativamente minore nel gruppo diltiazem: 6,4 vs 7,9 eventi per 1.000 anni-paziente (RR 0,80; IC 95%: 0,65 ÷ 0,99; p = 0,04). Gli autori della ricerca tuttavia suggeriscono prudenza nell'interpretazione di questi dati, in quanto potrebbero essere dovuti al caso. L'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale è risultata rispettivamente di 7,4 eventi per 1.000 anni-paziente nel gruppo diltiazem e di 6,3 eventi nel gruppo trattato con diuretici e beta-bloccanti (RR 1,16; IC 95%: 0,94 ÷ 1,44; p = 0,17). Il 23% dei pazienti del gruppo diltiazem ha interrotto lo studio; nel gruppo diuretici/beta-bloccanti le interruzioni sono state del 7%.



La pressione media del sangue durante lo studio è risultata pari a 154,9/88,6 mm Hg nel gruppo trattato con diltiazem e 151,7/88,7 mm Hg nel gruppo trattato con diuretici e/o beta-bloccanti.

In definitiva, anche questa ricerca conclude che, nella prevenzione di endpoint quali ictus, infarto del miocardio o altre morti cardiovascolari, il trattamento antipertensivo con diltiazem è efficace quanto quello con diuretici, beta-bloccanti, o loro associazioni.

\* Altiazem, Angidil, Angipress, Angizem, Carzem, Citizem, Diladel, Dilem, Diliter, Diltiazem, Dilzene, Etyzem, Longazem, Tia-kem, Tildiem, Zilden, ecc.

### Commento di *Lancet* a INSIGHT e NORDIL

In un Commento ai due studi, apparso nello stesso numero di *Lancet* (4), si afferma che INSIGHT e NORDIL dimostrano che i benefici ottenibili dalla riduzione della pressione del sangue non sono ristretti ai farmaci di più vecchio utilizzo. Fatta eccezione per il maggior rischio di insufficienza cardiaca in pazienti trattati con un alfa-litico (rispetto ai trattati con un diuretico) dimostrato nello studio ALLHAT (5) (v. anche *BIF* marzo-aprile 2000 pag. 12), i diversi regimi di trattamento antipertensivo non hanno evidenziato effetti differenziati su esiti cardiovascolari fatali o non fatali di maggiore gravità. Se le differenze esistono sono di piccola entità e di significato statistico marginale. Per questo motivo appare difficile determinare se le differenze osservate, quali la minore incidenza di ictus nel gruppo diltiazem del NORDIL o la maggior incidenza di insufficienza cardiaca nel gruppo nifedipina dell'INSIGHT, rappresentino reali differenze o siano frutto del caso. D'altra parte, il mancato riscontro di differenze tra regimi terapeutici su esiti quali la malattia coronarica non esclude una loro esistenza di moderata entità, non evidenziabile comunque in modo attendibile da studi individualmente troppo piccoli per raggiungere tale obiettivo. Differenze relative di moderata entità (ad esempio del 10-15%) dell'efficacia di trattamenti su esiti quali ictus o malattia coronarica non sono da escludere e potrebbero avere importanti conseguenze cliniche. Ciò potrebbe rivelarsi particolarmente vero in individui ad elevato rischio di un evento differentemente influenzabile a seconda del regime terapeutico attuato. La dimostrazione di differenze di modesta incidenza richiede tuttavia l'attuazione di studi in grado di evidenziare un numero di eventi assai ampio: ad esempio, la dimostrazione attendibile di una differenza del 15% nel rischio di infarto del miocardio richiede la realizzazione di confronti randomizzati che evidenzino almeno 1.000 di tali eventi. Presi individualmente, gli studi già attuati e quelli in fase di realizzazione non potranno mai fornire questi dati.

A partire da queste considerazioni, è in fase di attuazione una metanalisi di 35 studi di trattamenti terapeutici con calcio-antagonisti, ACE-inibitori, sartani, diuretici e beta-bloccanti, che sarà in grado di evidenziare complessivamente più di 20.000 eventi cardiovascolari maggiori (6). Questa indagine dovrebbe fornire informazioni in merito agli effetti specifici e differenziali di ciascuna classe di farmaci antipertensivi su ictus, infarto del miocardio

e malattia coronarica, facilitando in tal modo la scelta del trattamento terapeutico più opportuno in rapporto ai rischi particolari che presentano i singoli pazienti.

### Ancora ALLHAT

*Sul BIF n. 2 marzo-aprile 2000 è apparso un articolo dal titolo Antipertensivi: ridurre la pressione arteriosa o prolungare la vita in cui si dava notizia dell'interruzione prematura di un braccio dello studio ALLHAT (5), in quanto i pazienti trattati con doxazosin avevano mostrato una maggior incidenza di eventi cardiovascolari, e in particolare di episodi di scompenso cardiocircolatorio, rispetto a quelli trattati con clortalidone. I risultati di quella ricerca avevano sollevato una questione metodologica rilevante: fino a quel momento nella comunità scientifica c'era la convinzione che, per ridurre l'incidenza di eventi vascolari, fosse sufficiente diminuire la pressione arteriosa, indipendentemente dal meccanismo con cui si sarebbe riusciti a ridurla. La riduzione della pressione arteriosa era considerata un end point surrogato attendibile e quindi una prova sufficiente di efficacia di qualunque farmaco ad azione antipertensiva. Lo studio ALLHAT invece ha fornito i presupposti per ritenere che il meccanismo con cui si riduce la pressione arteriosa, più che la riduzione di per sé, possa esser determinante nel ridurre gli eventi vascolari.*

*Come si può ben immaginare questa ipotesi ha creato un grosso scompiglio nella comunità scientifica (e soprattutto nell'industria farmaceutica), sovvertendo un principio semplice e molto comodo: basta dimostrare su pochi pazienti seguiti per qualche mese che un farmaco è in grado di ridurre la pressione arteriosa, per ottenere l'approvazione alla commercializzazione di un nuovo prodotto, senza dover dimostrare, con ricerche molto più lunghe e costose, che alla riduzione della pressione arteriosa si associa anche la riduzione di eventi cardiovascolari e della mortalità. I medici però, che intendono prescrivere cronicamente un farmaco antipertensivo, non si accontentano di sapere che il farmaco è in grado di ridurre la pressione, ma vorrebbero anche conoscere se, sul lungo periodo, tale effetto si traduca in una riduzione di eventi o di mortalità e se gli effetti indesiderati, col tempo, non tendano a sovrastare gli effetti terapeutici.*

### E' più importante l'entità della riduzione della pressione arteriosa o il modo con cui la si riduce?

*Nel frattempo, sono stati pubblicati i risultati degli studi INSIGHT e NORDIL, in cui farmaci con meccanismi d'azione differenti (nifedipina vs diuretici; diltiazem vs diuretici e beta-bloccanti) hanno mostrato un analogo effetto su eventi clinici importanti, avendo ottenuto analoghe riduzioni della pressione arteriosa. A questo punto è stata riproposta la domanda sollevata dallo studio ALLHAT: è allora più importante l'entità della riduzione della pressione arteriosa o il modo con cui la si riduce? Una risposta inconfutabile ovviamente non c'è,*



*ma possiamo ripercorrere il dibattito avvenuto in questi mesi sulle pagine delle più importanti riviste mediche per capire quali siano gli elementi in discussione.*

### Le osservazioni di Hansson

Secondo Lennart Hansson, uno dei clinici maggiormente coinvolto nelle ricerche farmacologiche in campo antipertensivo, la minor efficacia del doxazosin nello studio ALLHAT può essere stata causata da un minor effetto esercitato sulla pressione arteriosa nei pazienti trattati con questo farmaco (8). Infatti, a parità di valori pressori medi all'inizio dello studio (145/83 mmHg), dopo un anno di trattamento i pazienti trattati con doxazosin avevano in media 140/79 mmHg e quelli trattati con clortalidone 137/79 mmHg. L'ipotesi di Hansson è che se si fosse adottato un dosaggio maggiore di doxazosin si sarebbero potuti ottenere valori pressori più bassi e probabilmente non si sarebbe riscontrato un eccesso di eventi cardiovascolari. A sostegno di questa tesi Hansson riporta i dati, non pubblicati, tratti da un sottogruppo di pazienti diabetici arruolati nello studio HOT (14): in tale studio i pazienti erano stati assegnati in modo casuale a gruppi di trattamento il cui obiettivo era quello di raggiungere una determinata pressione arteriosa. Al termine della ricerca i pazienti che avrebbero dovuto raggiungere una pressione inferiore a 90 mmHg avevano in media una pressione di 4 mmHg in più rispetto a coloro che avrebbero dovuto raggiungere una pressione inferiore a 80 mmHg. Eppure la percentuale di eventi tra questi due gruppi, che differivano mediamente di solo 4 mmHg, era molto importante.

### La replica di Messerli

Alle osservazioni di Hansson, replica (11) Franz Messerli, uno dei più attenti revisori della letteratura in campo antipertensivo, riportando i risultati dello studio del *Medical Research Council* (11) in cui la pressione arteriosa si era ridotta di 14/6 mmHg nel braccio beta-bloccante, senza che tale riduzione avesse esercitato alcuna influenza sull'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo. Inoltre, anche nello studio NORDIL (2) nonostante una differenza di 3 mmHg della pressione sistolica tra i pazienti sottoposti a due diversi regimi terapeutici, non è stata osservata nessuna differenza sull'esito primario. Il rischio di ictus è risultato infatti più basso nel gruppo di pazienti trattati con diltiazem (in cui alla fine della ricerca la pressione arteriosa media era risultata maggiore - 152/88 mmHg) rispetto al gruppo trattato con diuretici o beta-bloccanti (149/87 mmHg). Secondo Messerli è altamente improbabile che i benefici importanti ottenuti nello studio HOPE (una riduzione della mortalità del 26% per cause cardiovascolari) siano da ricondursi solamente a una riduzione del 2% della pressione arteriosa sistolica e dello 0,7% di quella diastolica. Analogamente è improbabile che una riduzione della pressione sistolica dell'1,5% (e nessuna differen-

za di quella diastolica), come è stato osservato tra doxazosin e clortalidone nello studio ALLHAT, possa essere responsabile di un aumento del 104% del rischio di insufficienza cardiaca congestizia e del 25% di eventi cardiovascolari combinati.

### Di quanto si devono modificare i fattori di rischio?

*Quanto conta nella vita di un individuo o di una popolazione la riduzione della pressione arteriosa di pochi millimetri? Già da una decina di anni è in corso un dibattito tra epidemiologi e clinici sul valore di piccole modificazioni del livello di alcuni fattori di rischio molto diffusi sull'intera popolazione. Rose e Day (3) avevano dimostrato una stretta relazione tra la media di colesterolo plasmatico in una determinata popolazione e la percentuale di "devianti" (gli ipercolesterolemici); avevano quindi sostenuto che tanto più elevata è la colesterolemia media tanto è maggiore la percentuale di ipercolesterolemici. Da questo assunto gli autori avevano dedotto che per correggere la minoranza di "devianti" si debba intervenire sulla maggioranza dei "normali" e quindi anche una piccola riduzione del livello di un fattore di rischio in un'intera popolazione può consentire di modificare sensibilmente il livello di salute di una nazione. In altre parole, secondo gli epidemiologi, se si vuole ridurre il tasso di eventi cardiovascolari è preferibile ridurre anche di pochi millimetri i valori della pressione arteriosa in tutti i soggetti, piuttosto che ridurla di molto nei pochi ipertesi. D'altra parte i clinici sanno bene che non ha alcun senso ridurre a un iperteso la pressione arteriosa di 3 mmHg nell'arco di alcuni anni: innanzi tutto perché, con gli attuali strumenti di misurazione, non è possibile accorgersi di variazioni così modeste, in secondo luogo perché la variazione fisiologica circadiana della pressione è tale da impedire, nel singolo individuo, di effettuare due misurazioni nelle stesse condizioni psicofisiche. Infatti i medici non sanno mai se piccole differenze, riscontrate nella misurazione della pressione a un paziente trattato con un farmaco, dipendano dall'efficacia del trattamento prescritto, dal momento della giornata in cui è stata eseguita la misurazione di controllo, dalla maggior confidenza del paziente con il medico, dalle condizioni psicofisiche del paziente o da una imprecisa lettura della colonnina di mercurio.*

### Compito dei clinici e degli epidemiologi

*Il medico è sottoposto all'imperativo morale di fornire al paziente che si rivolge alla sue cure la terapia migliore; deve quindi prescrivere il trattamento più efficace e del quale ci sono più consistenti dimostrazioni che, oltre a ridurre il livello di un fattore di rischio, sia in grado di diminuire anche l'incidenza di eventi maggiori o comunque di migliorare la qualità della vita. E' invece compito degli epidemiologi e dei programmatori sanitari dimostrare, con ricerche ben documentate, che sia utile intervenire su intere popolazioni anche con risultati mediamente poco rilevanti. In questo senso il dibattito sull'effi-*

*cacia della riduzione della pressione arteriosa di pochi millimetri non riguarda il singolo medico che, affidandosi ai principi della medicina basata sull'evidenza, deve indirizzare le sue scelte su quei trattamenti che riducono sul lungo periodo la mortalità e gli eventi clinicamente rilevanti nella vita del proprio paziente. In altre parole, rifacendosi ai risultati dello studio ALLHAT, è meglio che un medico prescriva clortalidone invece che doxazosin in un paziente che ha un rischio di evolvere verso un quadro di scompenso cardiaco: si aspetterà così di ridurre la pressione arteriosa dello stesso livello e di dimezzare il rischio che quel paziente vada incontro a un episodio di scompenso.*

Bibliografia

1. Brown MJ et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;**356**:366-72.
2. Hansson L et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;**356**:359-365.
3. Rose G, Day S. The population mean predicts the number of deviant individuals. *BMJ* 1990;**301**:1031-4.
4. MacMahon S, Neal B. Differences between blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000;**356**:352-3.
5. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;**283**:1967-75.
6. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure-lowering treatments. *J Hypertens* 1998;**16**:127-37.
7. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Lancet* 2000;**355**:863-4.
8. Hansson L. First-line antihypertensive therapy. *Lancet* 2000;**356**:508-9.
9. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-53.
10. Hansson L et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;**351**:1755-62.
11. Messerli FH et al. Are  $\beta$ -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;**279**:1903-7.
12. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;**304**:405-12.
13. Grossman E et al. High blood pressure and diabetes mellitus—are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* (in press).
14. Grossman E et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet* 1988;**352**:572.

## Una nuova classe di farmaci: gli inibitori selettivi della COX-2 o coxib

*Le azioni clinicamente utili dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) sono correlate all'inibizione di un enzima, ciclossigenasi-2 (COX-2), mentre gli effetti avversi dipendono dalla inibizione di un secondo enzima, ciclossigenasi-1 (COX-1).*

*Per gli inibitori selettivi della COX-2, detti anche coxib, si rivendica un'efficacia pari a quella dei FANS, in quanto bloccano l'attività della COX-2 e la sintesi di mediatori di infiammazione e dolore, e una tossicità decisamente inferiore perché non inibiscono la COX-1 e la produzione di sostanze gastroprotettive.*

*Sembra tutto semplice, e forse può anche esserlo, ma – come una volta disse Oscar Wilde – la pura e semplice verità raramente è pura, mai semplice.*

Spesso annunciati da giornali e televisione come "superaspirine", i coxib – celecoxib e rofecoxib – sono i primi due farmaci componenti di una nuova classe di antinfiammatori non steroidei, denominati inibitori selettivi della COX-2. Questi prodotti, autorizzati di recente al commercio negli Stati Uniti, Canada e Paesi Europei, sono sottoposti ad una massiccia attività promozionale, con il pericolo di creare nei pazienti, ma anche tra i medici, molta confusione e l'impressione/illusione di avere a disposizione una terapia non tossica, efficace e risolutiva di infiammazione e dolore. D'altro canto, è da tenere presente che il mercato dei FANS è altissimo, in Italia si aggira intorno ai 1.000 miliardi/anno, tant'è vero che altre aziende si stanno adoperando per guadagnare tempo, al fine di immettere sul mercato i loro inibitori selettivi della COX-2.

### 1. Efficacia e tossicità dei FANS

I FANS sono prodotti largamente ed universalmente utilizzati per le loro proprietà analgesiche, antipiretiche ed antinfiammatorie. Sono farmaci generalmente sicuri e ben tollerati, anche se possono provocare effetti indesiderati, in particolare a livello di stomaco e duodeno. I più frequenti sono rappresentati da dispepsia, lesioni gastriche più o meno rilevanti e, specialmente in gruppi di pazienti a rischio (v. Tabella 1) e per trattamenti prolungati, complicazioni gastrointestinali anche gravi (erosioni, ulcere, sanguinamento). Pur essendo la pericolosità generale dei FANS di per sé piuttosto contenuta, va tenuta in debita considerazione soprattutto in rapporto all'elevato numero di persone esposte al trattamento con tali farmaci. In molti pazienti, in cui si manifestano compli-

cazioni anche gravi al tratto gastrointestinale, segni e sintomi possono spesso mancare.

## 2. Le ciclossigenasi (COX)

I FANS agiscono bloccando l'attività delle ciclossigenasi (COX) responsabili della sintesi di prostaglandine (1). Le COX sono enzimi che catalizzano la conversione dell'acido arachidonico a prostaglandine biologicamente attive e trombocitiche, sostanze dotate di numerose funzioni biologiche: citoprotezione del tratto gastrointestinale, funzionalità piastrinica, omeostasi renale, funzionalità uterina, impianto dell'embrione e travaglio del parto, regolazione del ciclo sonno-veglia e della temperatura corporea, e altre.

Nei siti in cui insorge uno stato infiammatorio, le COX danno origine a prostaglandine responsabili dell'effetto flogogeno; il blocco della loro biosintesi da parte dei FANS determina scomparsa o riduzione di tale evento indesiderato. L'inibizione della produzione di prostaglandine al di fuori dei siti infiammatori può essere clinicamente utile, ad esempio, per prevenire eventi cardiovascolari indesiderati; a tal fine, l'acido acetilsalicilico è prescritto come antiaggregante piastrinico. L'inibizione può, tuttavia, dimostrarsi nociva quando la ridotta sintesi di prostaglandine provoca un deterioramento della normale funzionalità della mucosa gastrointestinale, con formazione di lesioni più o meno gravi, o di quella renale.

**Tabella 1. Fattori di rischio di ulcere gastrointestinali da FANS**

### Fattori di rischio certi

- Età avanzata (il rischio aumenta con l'età)
- Storia di ulcera
- Uso contemporaneo di corticosteroidi
- Uso di FANS ad alti dosaggi o di più FANS contemporaneamente
- Uso concomitante di anticoagulanti orali
- Gravi patologie sistemiche

### Fattori di rischio possibili

- Infezione concomitante da *Helicobacter pylori*
- Fumo
- Consumo di alcool

da *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-99, modificata (56)

## 3. COX-1 e COX-2: l'ipotesi COX

Agli inizi degli anni '90 si scoprì che le COX esistono in due isoforme (2-5): ciclossigenasi-1 (COX-1) e ciclossigenasi-2 (COX-2). Le due forme sono presenti in quantità variabili nei vari distretti dell'organismo, ove svolgono funzioni biologiche distinte.

La COX-1, prevalentemente presente in forma costitutiva, è evidenziabile in quasi tutti i tessuti e, in particolare, a livello di piastrine, cellule endoteliali, tratto gastrointestinale e tessuto renale. I livelli di COX-1 possono essere aumentati di 2-4 volte da stimoli infiammatori, ma sono assai poco influenzati dai glucocorticoidi.

La COX-2 non è di norma evidenziabile nell'organismo in condizioni basali, essendo in prevalenza espressa per induzione nel corso di processi flogistici. Tuttavia, pur se per concentrazioni molto basse, essa è costitutivamente espressa nel rene, cervello, ossa, testicoli, ovaio, cellule dell'epitelio tracheale e piccolo intestino. Le sue concentrazioni possono aumentare di 10-20

volte sotto stimoli infiammatori di vario tipo (citochine, endotossine, fattori di crescita, ecc.), particolarmente in macrofagi, monociti, sinoviociti, condrociti, fibroblasti, osteoblasti e cellule endoteliali. La COX-2 è responsabile della biosintesi di prostaglandine flogogene. I glucocorticoidi inibiscono la sintesi di mRNA codificante per la COX-2 o ne alterano la stabilità.

Queste osservazioni hanno portato alla formulazione della "ipotesi COX", e cioè a prefigurare che:

- il ruolo della COX-1 è fundamentalmente finalizzato alla regolazione di funzioni omeostatiche dell'organismo, quali il mantenimento dell'integrità della mucosa gastrica, della funzionalità piastrinica e del flusso del sangue nel rene;
- il ruolo della COX-2, rapidamente indotta e strettamente regolata, è di intervenire in processi infiammatori o in altri tipi di danno tissutale.

La tappa successiva alla scoperta delle due COX, di cui una prevalentemente espressa a livello di processi infiammatori, è stata quella di ipotizzare che all'inibizione della COX-2 siano da attribuire gli effetti analge-



sico, antipiretico ed antinfiammatorio dei FANS, mentre all'inibizione della COX-1 è legata la loro tossicità organo-specifica (gastrica, renale, ecc.). A partire da ciò, e tenendo conto del potenziale mercato, lo sforzo della ricerca è stato finalizzato alla sintesi di farmaci in grado di inibire selettivamente la COX-2, senza quindi esercitare alcuna influenza sulla COX-1. A 100 anni dalla nascita dell'acido acetilsalicilico (1899), primo prodotto di sintesi usato nel trattamento delle malattie reumatiche, sono resi disponibili i primi due inibitori selettivi delle COX-2, celecoxib e rofecoxib. Questi farmaci sono in effetti, perlomeno in vitro, altamente selettivi per la COX-2.

#### 4. Limiti dell'ipotesi COX

In sintesi, l'ipotesi COX si regge fondamentalmente su due principi:

- le COX-2 sono indotte prevalentemente per stimolazione nelle aree sede di flogosi e catalizzano la sintesi di prostaglandine che mediano dolore, tumefazione e alterazione di funzione;
- le prostaglandine che contribuiscono a funzioni omeostatiche in organi quali il tratto gastrointestinale e il rene sono solo derivate dalla COX-1.

Secondo questa teoria, la tossicità dei FANS è da correlare alla mancanza di selettività nell'inibizione di COX-1 e COX-2. In altri termini, a dosi che riducono o bloccano la produzione di prostaglandine flogogene, i FANS sopprimono anche la sintesi di prostaglandine derivate dalla COX-1, ad azione protettiva.

È indubbio che questa ipotesi sia suggestiva ed attraente anche se, alla luce di nuove conoscenze e considerazioni su COX e COX-inibitori nell'uomo e negli animali (il ruolo di COX-1 e COX-2 varia tra specie animali, ma gli studi eseguiti su di essi suggeriscono il loro possibile ruolo nell'uomo), appare riduttiva peccando di eccessiva semplificazione. Oltre ad essere mediatori dell'infiammazione, le COX-2 svolgono funzioni fisiologiche in vari tessuti e organi, e le COX-1 contribuiscono a processi infiammatori: ciò è stato evidenziato mano a mano che procedevano gli studi su questa materia nell'uomo e negli animali ed erano sviluppati e sperimentati gli inibitori selettivi della COX-2. Tutto ciò è di seguito sinteticamente riportato.

##### 4.1. COX-2 in processi di riparazione tissutale

*COX-2 e infezione da Helicobacter pylori.* La gastrite attiva da *Helicobacter pylori* determina induzione della COX-2 nello stomaco; dopo trattamento dell'infezione, i livelli di COX-2 si riducono (6). L'inibizione della COX-2 determina, in tali circostanze, la mancata produzione di prostaglandine protettive della mucosa gastrica.

*COX-2 e ulcera.* La COX-2 è indotta per insulto gastrico e si ritrova nel tessuto marginale di ulcera. In studi su animali è stato osservato che gli inibitori della COX-2 possono rallentare la guarigione delle erosioni della mucosa gastrica e dell'ulcera (7). Non sono disponibili attualmente dati ottenuti da studi sull'uomo, ed è probabile che questo quesito sia chiarito nei prossimi due anni (8). La rilevanza clinica di questo problema è

determinata dalla probabilità di un elevato impiego futuro di coxib in lesioni ulcerative misconosciute.

*COX-2 e ulcera in sottogruppi di pazienti.* I pazienti che presentano erosioni gastriche, così come quelli con storia di malattia ulcerosa, hanno maggiori probabilità di sviluppare ulcera, probabilmente per riattivazione della lesione nel sito cicatriziale. In entrambe queste condizioni di flogosi cronica, una quota di prostaglandine protettive deriva dall'attività della COX-2 (9,10). È necessario che siano acquisiti dati in merito alla sicurezza degli inibitori della COX-2 anche in pazienti con queste condizioni.

*COX-2 e infiammazione intestinale.* L'intestino può dar luogo a risposte infiammatorie ed esprimere COX-2. La maggior parte delle prostaglandine prodotte dalla mucosa del colon in modelli animali di colite è di derivazione COX-2. Il trattamento giornaliero con un inibitore selettivo della COX-2, a dosi non inibenti la COX-1, determina esacerbazione della colite, con perforazione intestinale per trattamento di una settimana e morte del 100% degli animali (11). Il quesito che si pone riguarda allora la sicurezza degli inibitori della COX-2 quando sono impiegati in soggetti con malattie croniche dell'intestino.

Per quanto le COX-1 sembrano responsabili della citoprotezione della mucosa gastroduodenale normale, ulteriori studi clinici sono necessari per chiarire quale ruolo le COX-2 possano avere nel processo riparativo di una mucosa gastrointestinale danneggiata (12).

*COX-2 ed effetti cardiovascolari.* L'espressione della COX-2 aumenta nelle cellule endoteliali e nei miociti del miocardio infartuato. Concentrazioni di COX-2 sono altresì evidenziabili nei miociti di tessuto fibrotico miocardico associato a dilatazione cardiomiopatica (13). Un punto di vista emergente è che l'induzione della COX-2 in cellule endoteliali, con conseguente produzione di PGI<sub>2</sub>, possa rappresentare un importante meccanismo compensatorio di difesa in presenza di danno vascolare ed esercitare anche un'azione cardioprotettiva (14). La terapia con FANS non selettivi blocca la produzione di PGI<sub>2</sub> ma riduce nel contempo la produzione di trombossano A<sub>2</sub> e l'attivazione piastrinica. Con i COX-2 selettivi si avrebbero invece solo gli effetti negativi legati al blocco, a livello endoteliale, della produzione di PGI<sub>2</sub> (12). Di recente, sono stati segnalati 4 casi di trombosi in pazienti con vasculiti secondarie trattati con celecoxib (15). Queste recenti osservazioni dovrebbero indurre alla cautela nell'uso di inibitori selettivi della COX-2 non solo nelle vasculiti flogistiche, ma anche in corso di malattie cardiovascolari.

##### 4.2. COX-2, neoplasie maligne, angiogenesi

Esistono solide documentazioni a sostegno di un ruolo importante delle prostaglandine nella progressione del cancro del colon. Modelli animali di carcinogenesi del colon indicano una significativa inibizione determinata dal trattamento con FANS (16). Il rischio di cancro coloretale si riduce del 40-50% in soggetti che assumono aspirina o FANS regolarmente, e i FANS determinano regressione di adenomi preesistenti in pazienti con poliposi adenomatosa familiare (16). Alcuni meccanismi sono stati chiamati in causa a spiegazione di questo effetto. Un'espressione massiccia di COX-2 in cellule epiteliali intestinali di ratto si tradurrebbe in resistenza all'apoptosi e ad alcuni altri cambiamenti fenotipici che potrebbero portare ad alterare la crescita regolare e a morte cellulare (17). Oltre a ciò, è stato ipotizzato che una iper-espressione di COX-2 possa promuovere la produzione di fattori angiogenici (18). Non viene escluso un ruolo della COX-1 nella carcinogenesi del colon, anche se possono esistere altri meccanismi diversi dalla inibizione COX attraverso i quali i FANS sono chemoprotettivi nei confronti di neoplasie (16). Numerosi studi sull'animale e nell'uomo hanno dimostrato un aumento, anche rilevante, di COX-2 in cellule tumorali di altri tessuti: livelli elevati di prostaglandine prodotte da tale isoenzima sono stati evidenziati in cellule tumorali di cistifellea, pancreas, polmone, cute e di altri tessuti. Di recente, celecoxib è stato approvato negli Stati Uniti nella poliposi adenomatosa familiare.



#### 4.3. COX-2 nella mediazione di processi fisiologici

Anche se inizialmente descritte come sostanze che mediano la produzione di prostaglandine patologiche, è dimostrato che le COX-2 catalizzano pure la formazione di prostanoidei coinvolti in importanti funzioni fisiologiche (12).

**COX-2 e ovulazione – parto.** Un ruolo fisiologico della COX-2 è dimostrato a livello di ovaie e di utero. L'induzione ormonale ciclica di COX-2 riveste un ruolo rilevante nel processo ovulatorio; l'inibizione di questa isoforma previene l'ovulazione. La COX-2 uterina è indotta alla fine della gravidanza e si dimostra fondamentale per l'inizio del travaglio (19-22). È probabile che gli inibitori selettivi della COX-2 condividano gli stessi effetti dei FANS tradizionali su ovulazione e parto (23).

**COX-2 e tessuto osseo.** Si sa da tempo che le prostaglandine sono potenti regolatori del metabolismo osseo. Forze meccaniche, ormoni, citochine e fattori di crescita aumentano la produzione di prostanoidei nel tessuto scheletrico. È stato recentemente appurato che ciò si correla, in larga misura, ad un'attività regolatoria mediata dalla COX-2 (24), quantunque la COX-1 sia altrettanto presente in questi tessuti e i relativi ruoli delle due isoforme debbano ancora essere completamente chiariti (25). In letteratura esistono numerosi studi che evidenziano che le prostaciline, sia di derivazione COX-1 che COX-2, influenzano le attività di osteoblasti ed osteoclasti. L'induzione di COX-2 è importante per la formazione del tessuto osseo lamellare (26). Gli effetti clinici degli inibitori selettivi della COX-2 sul metabolismo osseo restano comunque largamente sconosciuti e meritano ulteriori indagini cliniche.

**COX-2 e pancreas.** A livello delle isole pancreatiche COX-2 è la forma enzimatica prevalente, e ciò sia in condizioni basali che, come prevedibile, dopo induzione per stimolazione. Resta tuttavia da chiarire quale sia il ruolo di tale isoforma in questo sito (27).

**COX-2 e polmone.** Le prostaglandine partecipano a molti processi fisiologici a livello polmonare: regolazione del tono vascolare polmonare, della permeabilità endoteliale capillare e dell'epitelio alveolare, omeostasi del surfattante, controllo della secrezione e del trasporto di muco bronchiale (28). La COX-2 è espressa in condizioni basali in macrofagi e mast-cell in prossimità dell'epitelio bronchiale e in cellule del tessuto muscolare arterioso (28). Gli studi sperimentali disponibili consigliano cautela nell'uso di inibitori specifici della COX-2 nelle condizioni caratterizzate da aumentato rischio di fibrosi polmonare.

**COX-2 e tessuto cerebrale.** L'espressione di COX-2 è regolata nel processo di sviluppo del cervello del ratto, con presenza nel soggetto adulto principalmente localizzata in neuroni del sistema limbico e della corteccia (29). La COX-2 è espressa per *up-regulation* in risposta a convulsioni indotte sperimentalmente, così come nella normale attività neuronale. Viene ipotizzato che la COX-2 possa svolgere un ruolo anche nello sviluppo della malattia di Alzheimer.

**COX-2 e funzionalità renale.** Il ruolo critico delle prostaglandine nella fisiologia del rene è dimostrata dal fatto che in pazienti trattati con FANS si osservano alterazioni della funzionalità renale. La COX-2 è espressa in forma costitutiva nel rene normale, particolarmente nella macula densa, un sito che svolge una funzione importante nelle interazioni che regolano la liberazione di renina, il riassorbimento prossimale e il volume dei liquidi (30). In ratti sottoposti a restrizione di sodio aumenta la COX-2 localizzata nella *macula densa*. Studi clinici hanno evidenziato un eccesso di edemi in caso di somministrazione di COX-2 inibitori ad alte dosi (31). Uno studio recente in pazienti anziani ha dimostrato che gli inibitori della COX-2 presentano effetti sulla funzionalità renale simili a quelli noti dei FANS tradizionali (32). La distruzione di COX-1 evidenzia nel topo anomalie riproduttive e difetti nello sviluppo dei reni (33).

**COX-2 ed equilibrio emostatico/trombotico.** Le prostaglandine regolano la funzionalità piastrinica e delle cellule endoteliali e, in tal modo, modulano l'equilibrio emostatico/trombotico. È stato dimostrato che la COX-2 è inducibile nel tessuto vascolare (34) e che gli inibitori selettivi di tale enzima riducono in modo sostanziale la biosintesi di prostaciclina nell'intero organismo (35). Tutto ciò

ha sollevato la preoccupazione che gli inibitori delle COX-2, che non interferiscono con la funzione piastrinica, possano avere un effetto protrombotico con conseguente maggiore incidenza di eventi cardiovascolari. COX-2 è inoltre ampiamente espressa in lesioni aterosclerotiche (36).

#### 4.4. COX-1 e infiammazione

Fondamentale alla costruzione dell'ipotesi COX è che solo le COX-2 siano responsabili della produzione di prostaglandine che mediano dolore, tumefazione e alterazione di funzione nei siti dell'infiammazione. Se anche le COX-1 contribuissero significativamente alla produzione di prostaglandine in tali siti, il blocco selettivo delle COX-2 non potrebbe determinare effetti antinfiammatori pari a quelli raggiungibili con gli inibitori COX non selettivi (37). Esiste una serie di dati che suggeriscono un ruolo importante nel processo infiammatorio di sostanze mediate da COX-1:

- le COX-1 sono espresse nei siti infiammatori: ciò è stato evidenziato a livello articolare in pazienti con artrite reumatoide o artrosi, e in particolare nell'epitelio sinoviale (38);
- è dimostrato che le COX-1 sono la fonte principale di prostaglandine nella borsite dell'uomo (39);
- in alcuni modelli animali l'efficacia antinfiammatoria è stata solo osservata con dosi di inibitori selettivi della COX-2 simili a quelle necessarie per inibire la COX-1 (37);
- ulteriori dimostrazioni del ruolo di prostaglandine di derivazione COX-1 nel processo infiammatorio derivano da studi sul topo mancante del gene codificante per la COX-2.

#### 4.5. COX-1, COX-2, COX-3?

È stato osservato in alcuni modelli animali che la COX-2 è indotta durante la risoluzione di una risposta infiammatoria e che la sua inibizione determina la persistenza di flogosi per mancata biosintesi di una serie di prostaglandine antinfiammatorie (40,41). A partire da ciò, è nata l'ipotesi che esista una terza isoforma di COX, cicloossigenasi-3 (COX-3), ipotesi che, se confermata, potrebbe avere una notevole ripercussione sulle modalità di impiego di FANS tradizionali e di FANS inibitori selettivi della COX-2 in rapporto al target terapeutico (40).

#### 4.6. L'ipotesi COX: può ancora reggere?

Da quanto in precedenza riportato, appare evidente che le COX-2 svolgono nell'organismo un ruolo più ampio e complesso della semplice mediazione/modulazione di dolore e infiammazione, intervenendo in numerosi ed importanti processi, sia in condizioni di salute che di malattia. La distinzione dei ruoli biologici di COX-1 e COX-2 non è pertanto così netta come l'ipotesi COX inizialmente teorizzava. In particolare, esistono circostanze in cui prostaglandine di derivazione COX-2 svolgono un ruolo determinante nel mantenimento dell'integrità della mucosa gastrointestinale, specialmente quando essa è ulcerosa o infiammata e, viceversa, esistono condizioni in cui prostaglandine di derivazione COX-1 contribuiscono a generare uno stato infiammatorio. I risultati di studi clinici evidenziano inoltre per gli inibitori selettivi di COX-2 potenziali nuovi target terapeutici.

In definitiva, sebbene la scoperta delle due isoforme di COX e lo sviluppo degli inibitori selettivi della COX-2 rappresentino un nuovo settore di interesse farmacologico e clinico, è necessaria maggior chiarezza su tanti interrogativi emersi, il che sarà possibile attra-

verso ulteriori studi e, soprattutto, con l'impiego attento degli inibitori della COX-2 nella pratica clinica reale.

## 5. Coxib: gli studi clinici di efficacia e di sicurezza

Celecoxib e rofecoxib sono i primi due farmaci con attività inibitoria selettiva sulla COX-2. Anche alcuni FANS tradizionali vantano un'azione in prevalenza espletata nei confronti della COX-2, e ciò almeno alle dosi terapeutiche più basse. Nimesulide, meloxicam, etodolac e nabumetone sembrano presentare queste caratteristiche e sono considerati FANS con preferenziale attività dose-dipendente di inibizione della COX-2. Efficacia e sicurezza di celecoxib e rofecoxib sono state valutate mediante studi clinici correttamente condotti.

### 5.1. Efficacia di rofecoxib

L'indicazione ufficiale del rofecoxib, autorizzata dall'autorità regolatoria europea (EMA) e, di conseguenza, dal Ministero della Sanità italiano è: **“Sollievo sintomatico nel trattamento dell'artrosi”** (42).

Studi di efficacia di fase II hanno stabilito, per pazienti con artrosi, *range* di dosaggi di rofecoxib da 12,5 a 25 mg al giorno (43).

In uno studio comparativo, randomizzato, in doppio cieco, della durata di un anno, 784 soggetti con artrosi dell'anca o del ginocchio sono stati sottoposti a trattamento con 12,5 o 25 mg di rofecoxib una volta al giorno, oppure 50 mg di diclofenac tre volte al giorno (44). Gli end point principali dello studio erano il dolore alla deambulazione su una superficie piana, la risposta alla terapia secondo il paziente e la valutazione dello stato di malattia da parte del medico (evoluzione del punteggio secondo la sotto-scala dolore WOMAC tra l'inizio e la fine del trattamento). Ai due dosaggi utilizzati, rofecoxib ha dimostrato un'efficacia clinicamente comparabile a quella di diclofenac.

In un altro studio di sei settimane su 809 pazienti con artrosi di anca o ginocchio, rofecoxib 12,5 o 25 mg una volta al giorno è stato confrontato con ibuprofene, 800 mg tre volte al giorno, o con placebo (45). In base agli end point prefissati, uguali a quelli citati nello studio precedente (44), il trattamento con rofecoxib ad entrambi i dosaggi ha dimostrato un'efficacia clinica paragonabile a quella dell'ibuprofene. I due trattamenti attivi sono apparsi significativamente superiori al placebo.

Un'analisi combinata di otto studi clinici randomizzati, in doppio cieco, di fase IIb/III, ha valutato efficacia e tossicità di rofecoxib nel trattamento dell'artrosi, in confronto a trattamenti comunemente utilizzati per questa patologia, su 5.435 pazienti complessivi (età media 63 anni, 72,9% donne) (46). La conclusione di questa meta-analisi è che, nel trattamento dell'artrosi, rofecoxib appare più efficace del

placebo ed ha efficacia equivalente a quella di ibuprofene, diclofenac e nabumetone nel ridurre segni e sintomi della malattia.

Fino ad ora non sono disponibili studi clinici che abbiano confrontato rofecoxib con paracetamolo o con altri FANS a dosi antalgiche (di solito più basse di quelle utilizzate negli studi sopra citati).

### 5.2. Efficacia di celecoxib

L'indicazione ufficiale del celecoxib, autorizzata dall'autorità regolatoria europea (EMA) e, di conseguenza, dal Ministero della Sanità italiano è: **“Trattamento sintomatico dell'artrosi o dell'artrite reumatoide”** (47).

Studi di fase II hanno stabilito, nell'artrosi, *range* di dosaggi di celecoxib da 100 a 400 mg al giorno, e da 200 a 800 mg al giorno nell'artrite reumatoide (48).

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, condotto su 1.003 pazienti con artrosi del ginocchio, ha valutato l'efficacia di celecoxib, alle dosi di 50, 100, 200 mg due volte al giorno, confrontandola con naprossene, 500 mg due volte al giorno, o con placebo (49). I trattamenti con celecoxib o naprossene si sono dimostrati di efficacia simile, significativamente superiori al placebo; l'efficacia di celecoxib, al dosaggio di 50 mg due volte al giorno, è apparsa di livello minimo.

In un altro studio in doppio cieco, della durata di 12 settimane, 1.149 pazienti con artrite reumatoide sono stati randomizzati a trattamento con celecoxib, 100, 200 o 400 mg due volte al giorno, o con naprossene, 500 mg due volte al giorno, o con placebo (50). Celecoxib ai tre dosaggi utilizzati e naprossene si sono dimostrati più efficaci del placebo nel ridurre i sintomi della malattia. La massima attività antinfiammatoria ed analgesica è stata raggiunta entro due settimane dall'inizio della terapia, mantenendosi per tutta la durata dello studio.

Un terzo studio comparativo, randomizzato e in doppio cieco, ha valutato l'efficacia di celecoxib, 200 mg due volte al giorno, rispetto a diclofenac a lenta cessione, 75 mg due volte al giorno, in 655 pazienti con artrite reumatoide (51). I due farmaci sono apparsi egualmente efficaci.

### 5.3. Sicurezza e tollerabilità di rofecoxib

I seguenti effetti indesiderati correlati al farmaco sono stati riportati o negli studi clinici (con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nei pazienti trattati con 12,5 o 25 mg di rofecoxib per un periodo sino a sei mesi), o nell'esperienza post-marketing (42):

- *frequenti* (incidenza >1/100 - <1/10): edema/ritenzione di liquidi, ipertensione, dolore addominale, pirosi gastrica, disturbi epigastrici, diarrea, nausea, dispepsia, cefalea, capogiro, prurito;

- *non frequenti* (incidenza >1/1.000 - <1/100): distensione addominale, stipsi, ulcera orale, vomito, sintomi digestivi connessi alla presenza di gas, reflusso acido, dolore toracico, astenia/faticabilità, tinnito, insonnia, sonnolenza, vertigini, crampi muscolari, depressione, ridotta acuità mentale, dispnea, incremento ponderale, rash, dermatite atopica;
- *rari* (incidenza < 1/10.000): reazioni di ipersensibilità, inclusi angioedema e orticaria.

Sono inoltre segnalati i seguenti eventi indesiderati di laboratorio (42):

- *frequenti* (incidenza >1/100 - <1/10): incremento di transaminasi (GPT e GOT), riduzione dell'ematocrito;
- *non frequenti* (incidenza >1/1.000 - <1/100): incremento di azoto ureico, creatinina sierica, fosfatasi alcalina, riduzione di emoglobina, eritrociti e leucociti, proteinuria.

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati riportati in associazione con l'uso di FANS e non possono essere esclusi per il rofecoxib (42):

- nefrotossicità, inclusa la nefrite interstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale;
- epatotossicità, compresa l'insufficienza epatica e l'epatite;
- tossicità gastrointestinale, che comprende perforazione, ulcera e sanguinamento;
- tossicità correlata al sovraccarico di volume, compresi lo scompenso cardiaco e l'insufficienza ventricolare sinistra;
- effetti indesiderati a carico di cute e mucose e gravi

reazioni cutanee;

- reazioni allergiche, anche gravi, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Di seguito sono riportati in modo dettagliato i risultati di studi clinici e di una meta-analisi finalizzati alla valutazione di sicurezza e tollerabilità di rofecoxib.

In uno studio comparativo, randomizzato, in doppio cieco, della durata di un anno, 784 soggetti con artrosi dell'anca o del ginocchio sono stati sottoposti a trattamento con 12,5 o 25 mg di rofecoxib una volta al giorno, oppure 50 mg di diclofenac tre volte al giorno (44). In Tabella 2 è riportata l'incidenza di eventi indesiderati segnalati e di interruzione del trattamento nei tre gruppi.

I principali risultati emersi sono i seguenti:

- la percentuale di eventi avversi di qualsiasi tipo e di eventi correlati al farmaco è simile nei tre gruppi di trattamento;
- le differenze nell'incidenza di reazioni avverse a livello gastrointestinale – le più frequenti: nausea, diarrea e bruciore – non sono statisticamente significative;
- le interruzioni del trattamento per eventi avversi sono percentualmente simili nei tre gruppi e sono principalmente dovute a problemi gastrointestinali o cardiaci;
- non sono stati osservati episodi di sanguinamento gastrointestinale;
- è stata segnalata ulcera gastrica o duodenale sintomatica in due pazienti del gruppo trattato con rofecoxib 12,5 mg/die, in due pazienti del gruppo rofecoxib 25 mg/die e in tre pazienti trattati con diclofenac 150 mg/die;

**Tabella 2. Eventi avversi in 784 pazienti con artrosi trattati per un anno con rofecoxib 12,5 mg/die (n=259), rofecoxib 25 mg/die (n=257) e diclofenac 150 mg/die (n=268). I valori sono espressi in percentuali di pazienti**

	Rofecoxib 12,5 mg/die	Rofecoxib 25 mg/die	Diclofenac 150 mg/die
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo	86,9	84,0	86,2
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo correlati al farmaco*	30,9	30,4	32,5
Eventi avversi più frequenti			
- Infezioni vie respiratorie	23,9	25,7	17,9
- Sinusite	8,9	7,4	7,1
Eventi avversi gastrointestinali più frequenti			
- Nausea	6,2	7,4	9,7
- Diarrea	6,9	12,2	10,4
- Bruciore	5,4	5,1	3,0
Eventi avversi di qualsiasi tipo osservati in indagini di laboratorio	14,4	18,4	27,4
Interruzione del trattamento per eventi avversi			
- Diarrea	0,4	0,8	0,4
- Dispepsia	0,4	0,8	0,0
- Fastidio epigastrico	0,8	0,0	0,7
- Infarto del miocardio	0,4	0,4	0,7

\* Determinati dal ricercatore come possibili, probabili o certi

da *Arthritis Rheum* 2000;43:978-87, modificato (44)

- l'incidenza di edema agli arti inferiori è risultata simile nei tre gruppi di trattamento: 3,9%, 1,9% e 3,4% rispettivamente nei gruppi rofecoxib 12,5 mg, rofecoxib 25 mg, e diclofenac 150 mg al giorno.

In definitiva, questo studio (44) ha dimostrato che rofecoxib e diclofenac presentano un profilo di efficacia (v. 5.1) e di sicurezza praticamente sovrapponibili.

In un altro studio di sei settimane su 809 pazienti con artrosi di anca o ginocchio, rofecoxib, 12,5 o 25 mg una volta al giorno, è stato confrontato con ibuprofene, 800 mg tre volte al giorno, o con placebo (45). In Tabella 3 sono riportati gli eventi indesiderati segnalati e l'interruzione del trattamento nei tre gruppi di pazienti.

**Tabella 3. Eventi avversi in 809 pazienti con artrosi (anca - ginocchio) trattati per sei settimane con rofecoxib 12,5 mg/die (n=244), rofecoxib 25 mg/die (n=242), ibuprofene 2.400 mg/die (n=249), placebo (n=74). I valori sono espressi in percentuali di pazienti**

	Rofecoxib 12,5 mg/die	Rofecoxib 25 mg/die	Ibuprofene 2.400 mg/die	Placebo
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo	50,8	53,3	51,8	41,9
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo correlati al farmaco	27,5	31,0	30,5	10,8
Eventi avversi più frequenti				
- Fastidio epigastrico	5,7	5,8	8,0	0,0
- Diarrea	4,5	5,0	5,2	4,1
- Nausea	2,9	6,6	3,6	1,4
Eventi avversi di qualsiasi tipo osservati in indagini di laboratorio	10,7	7,6	13,4	4,1
Interruzione del trattamento per eventi avversi	4,1	3,7	8,4	1,4

da *Arch Intern Med* 2000;**160**:1781-7, modificato (45)

In base ai dati riportati in Tabella 3, si osserva che:

- nei quattro gruppi di trattamento la percentuale di eventi avversi di qualsiasi tipo non differisce;
- gli eventi avversi di qualsiasi tipo correlati al farmaco sono sempre più frequenti nei trattamenti attivi rispetto al placebo;
- l'incidenza di eventi avversi che hanno determinato interruzione dello studio è maggiore nel gruppo ibuprofene.

È da segnalare che la variazione media del peso corporeo e della pressione del sangue è risultata simile in tutti i gruppi di trattamento.

In definitiva, l'elemento più rilevante che si osserva anche in questo studio (45) è che la percentuale di incidenza di eventi avversi di qualsiasi tipo e di eventi correlati al farmaco è simile nei tre gruppi di trattamento attivo.

Come è stato già riportato nel paragrafo 5.1, nel 1999 è stata pubblicata una meta-analisi di otto studi clinici finalizzata a valutare, oltre l'efficacia del trattamento, l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore in 5.435 pazienti con artrosi, trattati con placebo, rofecoxib o FANS comparatori (ibuprofene, diclofenac, nabumetone) alla dose quotidiana massimale (46). I principali risultati emersi sono i seguenti:

- la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento nei 12 mesi presi in esame per un qualunque

evento clinico avverso è risultata pari al 9,4% nel gruppo trattato con rofecoxib e al 10,7% tra i trattati con FANS di confronto;

- la percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento per un evento avverso gastrointestinale di qualsiasi tipo è stata, complessivamente, del 3,5% nei pazienti trattati rofecoxib e del 4,8% nei pazienti trattati con FANS di confronto;

- dopo un anno, l'incidenza cumulativa di complicazioni gastrointestinali maggiori (perforazione del tratto gastrointestinale superiore o ulcera sintomatica o ematemesi) è stata dell'1,3% nei pazienti trattati con rofecoxib e dell'1,8% in quelli trattati con FANS di confronto (p = 0,046). Il rischio relativo con rofecoxib vs un altro FANS è dunque pari a 0,51, ma l'intervallo di confidenza al 95% va da 0,26 a 1, il che significa che la differenza così espressa è ai limiti della significatività statistica;

- l'incidenza cumulativa a sei mesi di eventi avversi gastrointestinali di tipo dispeptico è risultata pari al 23,5% nei pazienti trattati con rofecoxib e del 25,5% in quelli trattati con FANS di confronto.

Due studi clinici randomizzati e in doppio cieco sono stati finalizzati a valutare l'incidenza di ulcere gastroduodenali ( $\geq 3$  mm), da evidenziare all'endoscopia, rispettivamente in 742 e 775 pazienti trattati con rofecoxib (25 o 50 mg al giorno per sei mesi), o ibuprofene (2.400 mg al giorno per sei mesi), o placebo per tre



mesi (52,53). I risultati di questi studi sono riportati in Tabella 4. Appare evidente che, a tre mesi, il trattamento con rofecoxib, sia al dosaggio di 25 che di 50 mg al giorno, è comparabile al placebo per quanto riguarda l'incidenza di ulcere gastroduodenali  $\geq 3$  mm; a sei mesi si osserva una minore incidenza di tale evento,

statisticamente significativa, nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli sottoposti a terapia con ibuprofene. I risultati di questi due studi sono peraltro difficili da interpretare, in quanto non è stata dimostrata alcuna correlazione tra lesioni endoscopiche e sintomi dispeptici (54).

**Tabella 4. Incidenza cumulativa di ulcere evidenziate all'endoscopia in pazienti trattati con rofecoxib, ibuprofene e placebo**

Autore (rif. biblio.)	Rofecoxib 25 mg/die	Rofecoxib 50 mg/die	Ibuprofene 2.400 mg/die	Placebo
Laine L (52)				
12 settimane *	4,1%	7,3%	27,7%	9,9%
24 settimane	6,0%	14,7%	45,8%	**
Hawkey C (53)				
12 settimane *	5,3%	8,8%	29,2%	5,1%
24 settimane *	9,9%	12,4%	46,8%	non applicabile

\* End point principale  
\*\*Trattamento interrotto alla 16<sup>a</sup> settimana in base al disegno dello studio

#### 5.4. Sicurezza e tollerabilità di celecoxib

Gli effetti indesiderati derivanti dall'esperienza successiva alla commercializzazione di celecoxib in più di 5,3 milioni di pazienti trattati con il farmaco, ivi incluse le segnalazioni relative ad eventi molto rari ed isolati, senza alcun nesso di causalità, sono i seguenti (47):

- *frequenti* (incidenza  $>1/100$  -  $<1/10$ ): edema/ritenzione di liquidi, dolore addominale, diarrea, dispepsia (difficoltà digestive), flatulenza, capogiri, insonnia, faringite, rinite, sinusite, infezioni del tratto respiratorio superiore, rash (eruzioni);
- *non frequenti* (incidenza  $>1/1.000$  -  $<1/100$ ): anemia, ipertensione, palpitazioni, stipsi, eruttazione, gastrite, stomatite, vomito, visione offuscata, ipertonìa, parestesia, ansia, depressione, tosse, dispnea, orticaria, crampi degli arti inferiori, ronzii, spossatezza, infezioni del tratto urinario;
- *rari* (incidenza  $< 1/10.000$ ): leucopenia, trombocitopenia, ulcerazioni duodenali, gastriche ed esofagee, disfagia, perforazione intestinale, esofagite, melena, atassia, alopecia, fotosensibilità, alterazione del gusto.

Sono inoltre segnalati i seguenti eventi indesiderati di laboratorio:

- *non frequenti*: (incidenza  $>1/1.000$  -  $<1/100$ ): incremento di GPT e di GOT, aumento di creatinemia, azotemia, potassiemia (47).

I dati provenienti dall'esperienza successiva alla commercializzazione comprendono anche cefalea, nausea, artralgia e le seguenti segnalazioni di eventi molto rari ( $<1/10.000$ ): reazioni allergiche gravi,

shock anafilattico, angioedema; pancitopenia; insufficienza cardiaca, infarto del miocardio; emorragia gastrointestinale, epatite; vasculite, miosite; stato confusionale; insufficienza renale acuta; broncospasmo; processi esfoliativi della cute, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica, eritema multiforme (47).

Di seguito sono riportati in modo dettagliato i risultati di alcuni studi clinici su celecoxib per la parte concernente sicurezza e tollerabilità.

Come è stato riportato nel paragrafo 5.2, uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, condotto su 1.003 pazienti con artrosi del ginocchio, ha valutato anche sicurezza e tollerabilità di celecoxib, alle dosi di 50, 100, 200 mg due volte al giorno, confrontandola con naprossene, 500 mg due volte al giorno, o con placebo (49).

Le percentuali di incidenza di eventi avversi sono riportate in Tabella 5.

I principali risultati di questo studio (49) dimostrano che:

- celecoxib appare sicuro e ben tollerato a tutti i dosaggi testati;
- l'incidenza di eventi avversi a livello epatico, renale, piastrinico e cutaneo nei tre gruppi celecoxib e nel gruppo naprossene è bassa e simile a quella osservata nel gruppo placebo;
- l'incidenza di eventi avversi sintomatici a livello gastrointestinale nei pazienti trattati con celecoxib è equiparabile a quella osservata nel gruppo trattato con naprossene, ed entrambe sono simili a quella del gruppo placebo.

**Tabella 5. Incidenza di eventi avversi in 1.003 pazienti con artrosi del ginocchio trattati per 12 settimane con celecoxib 50 mg/bid (n=203), 100 mg/bid (n=197), 200 mg mg/bid (n=202), naprossene 500 mg/bid (n=198) e placebo (n=203). Tutti i numeri esprimono percentuali di pazienti**

	Celecoxib 50 mg/bid	Celecoxib 100 mg/bid	Celecoxib 200 mg/bid	Naprossene 500 mg/bid	Placebo
Eventi clinici avversi di qualsiasi tipo	69	69	65	63	59
Interruzioni dovute a eventi avversi di qualsiasi tipo	9	16	10	8	8
Eventi avversi più frequenti					
- Cefalea	19	18	15	14	22
- Infezioni alle vie aeree superiori	11	13	13	17	11
- Dispesia	11	10	10	12	8
- Diarrea	6	5	7	6	5
- Dolore addominale	4	4	7	6	4
Eventi avversi tratto gastrointestinale					
- totale (%)	28	27	24	32	22
- che hanno causato interruzione (%)	1	3	3	5	1
Eventi avversi renali					
- Edema periferico (%)	2	2	4	2	1
- Ipertensione (%)	<1	1	<1	0	<1

bid=due volte al giorno

da *Mayo Clin Proc* 1999;**74**:1095-105, modificato (49)

In un altro studio in doppio cieco, della durata di 12 settimane, 1.149 pazienti con artrite reumatoide sono stati randomizzati a trattamento con celecoxib, 100, 200 o 400 mg due volte al giorno, o con naprossene, 500 mg due volte al giorno, o con placebo (50). L'incidenza di eventi indesiderati osservata in questa indagine è riportata in Tabella 6.

I risultati di questo studio (50) evidenziano che:

- celecoxib appare ben tollerato a tutti i dosaggi testati;
- gli eventi avversi con la più alta percentuale di incidenza sia per celecoxib che per naprossene sono cefalea, infezione alle vie aeree superiori, dispepsia, diarrea e dolore addominale;

- l'incidenza complessiva di eventi avversi sintomatici a livello gastrointestinale (dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea e flatulenza) nei pazienti trattati con celecoxib (28% per 100 mg; 25% per 200 mg e 26% per 400 mg) è equiparabile a quella osservata nel gruppo trattato con naprossene (31%);
- l'incidenza di edemi periferici e di ipertensione è risultata bassa (0%-2%) e simile in tutti i gruppi di trattamento;
- nel corso dello studio è stato osservato un evento clinicamente significativo al tratto gastrointestinale (ulcera) in una donna di 80 anni trattata con naprossene.

**Tabella 6. Incidenza di eventi avversi in 1.149 pazienti con artrite reumatoide trattati per 12 settimane con celecoxib 100 mg/bid (n=240), 200 mg/bid (n=235), 400 mg mg/bid (n=218), naprossene 500 mg/bid (n=225) e placebo (n=231). Tutti i dati sono presentati come percentuali di pazienti**

	Celecoxib 100 mg/bid	Celecoxib 200 mg/bid	Celecoxib 400 mg/bid	Naprossene 500 mg/bid	Placebo
Eventi clinici avversi più comuni					
- Cefalea	16	18	14	16	23
- Infezioni alle vie aeree superiori	10	9	10	11	9
- Dispesia	10	9	10	12	7
- Diarrea	5	6	7	4	3
- Dolore addominale	4	4	5	7	3
Eventi avversi tratto gastrointestinale					
- totale	28	25	26	31	19
- che hanno causato interruzione	1	3	3	5	1
Eventi avversi renali					
- Edema periferico	1	2	2	2	0
- Ipertensione	0	<1	<1	<1	<1
Totale eventi avversi	68	63	62	65	55
Totale eventi avversi che hanno causato interruzione	5	7	6	5	5

bid=due volte al giorno

da *JAMA* 1999;**282**:1921-8, modificato (50)

Questo stesso studio (50) ha inoltre valutato l'incidenza di ulcera gastroduodenale in pazienti che hanno completato lo studio di 12 settimane e si sono sottoposti ad esame endoscopico. Ulcera è stata osservata in:

4 pazienti su 99 del gruppo placebo:	4% (IC 95%: 0,1% ÷ 7,9%)
9 pazienti su 148 del gruppo celecoxib 100 mg/bid:	6% (IC 95%: 2,2% ÷ 10%)
6 pazienti su 145 del gruppo celecoxib 200 mg/bid:	4% (IC 95%: 2,2% ÷ 10%)
8 pazienti su 130 del gruppo celecoxib 400 mg/bid:	6% (IC 95%: 2,1% ÷ 10,4%)
36 pazienti su 137 del gruppo naprossene 500 mg/bid:	26% (IC 95%: 18,9% ÷ 33,7%)

All'indagine endoscopica appare pertanto evidente che l'incidenza di ulcera gastroduodenale non differisce tra gruppo placebo e gruppi di pazienti trattati con le tre diverse posologie di celecoxib e non esiste nei tre gruppi celecoxib una correlazione dose-risposta. L'incidenza di malattia ulcerosa nel gruppo di pazienti trattati con naprossene risulta invece significativamente più elevata di quella osservata in ciascuno degli altri gruppi di trattamento ( $p < 0,001$ ).

I risultati di questo studio (50), peraltro ben condotto, sono stati per alcuni versi successivamente criticati (56). È stato innanzitutto rappresentato che un nuovo farmaco dovrebbe essere confrontato con il più efficace e meno tossico già esistente e che, rispetto al naprossene, esistono FANS meno gastrolesivi come ibuprofene e nabumetone. Viene inoltre sottolineato che, nel gruppo naprossene, si inizia il trattamento con 500 mg due volte al giorno, che è il massimo dosaggio iniziale raccomandato; ciò deve destare particolare preoccupazione, in quanto circa il 40% dei pazienti del gruppo sottoposto a questo FANS ha più di 60 anni e, pertanto, presenta un rischio di gastropatia da FANS tre volte maggiore. Oltre a ciò, viene rimarcato che una larga quota di pazienti trattati con naprossene ha risposto positivamente dopo 2-4 settimane, per cui era opportuna una riduzione del dosaggio giornaliero, il che probabilmente avrebbe determinato una minore incidenza di ulcere gastriche (56).

Uno studio randomizzato e in doppio cieco, oltre a confrontare l'efficacia di celecoxib, 200 mg due volte al giorno, rispetto a diclofenac a lenta cessione, 75 mg

due volte al giorno, in 655 pazienti con artrite reumatoide (v. par. 5.2), ne ha valutato il grado di sicurezza e la tollerabilità (51). Per quanto riguarda la tollerabilità (Tabella 7), eventi avversi a livello gastrointestinale, per la maggior parte lievi-moderati, sono stati segnalati da 159 pazienti in trattamento con diclofenac (48%) e da 118 in trattamento con celecoxib (36%). Il dolore addominale è risultato significativamente minore nel gruppo celecoxib rispetto al gruppo diclofenac, mentre l'incidenza degli altri eventi gastrointestinali non è risultata significativamente più elevata nel gruppo diclofenac rispetto ai pazienti trattati con celecoxib.

Questo studio ha inoltre evidenziato:

- 5 eventi avversi gastrointestinali seri in pazienti trattati con diclofenac (un'erosione gastrica multipla, un'ulcera gastrica, due gastriti, una stenosi intestinale) che hanno richiesto il ricovero in ospedale;
- 64 sospensioni del trattamento nel gruppo diclofenac (19%) e 34 nel gruppo celecoxib (10%) a causa di un evento avverso ( $p < 0,001$ );
- 51 sospensioni del trattamento nel gruppo diclofenac (16%) e 18 nel gruppo celecoxib (6%) per eventi avversi di tipo gastrointestinale ( $p < 0,001$ );
- 239 pazienti del gruppo diclofenac (73%) e 222 del gruppo celecoxib (68%) che hanno segnalato uno o più eventi avversi;
- 11 casi di edema periferico nel gruppo celecoxib (3%) e 5 nel gruppo diclofenac (2%);
- 4 casi di ipertensione nel gruppo celecoxib (1%) e 5 nel gruppo diclofenac (2%).

**Tabella 7. Incidenza di eventi avversi in 655 pazienti con artrite reumatoide trattati per 24 settimane con celecoxib 200 mg/bid e diclofenac 75 mg/bid**

	Celecoxib (n=326)	Diclofenac (n=329)
Diarrea	39 (12%)	46 (14%)
Dolore addominale	36 (11%)*	68 (21%)
Dispesia	32 (10%)	42 (13%)
Cefalea	30 (9%)	19 (6%)
Infezione alle vie aeree superiori	19 (6%)	30 (9%)
Nausea	15 (5%)	27 (8%)
Fatica	11 (3%)	16 (5%)
Vomito	6 (2%)	17 (5%)

\*  $p < 0,05$

bid = due volte al giorno

da *Lancet* 1999;354:2106-11, modificato (51)

Per quanto concerne la sicurezza (Tabella 8), un maggior numero di ulcere gastroduodenali è stato identificato all'esame endoscopico in pazienti in trattamento con diclofenac (15%) rispetto ai

pazienti in trattamento con celecoxib (4%). Un quadro simile è stato osservato relativamente ad altre lesioni gastrointestinali meno gravi, quali l'erosione (51).

**Tabella 8. Incidenza di ulcere gastrointestinali in 430 pazienti con artrite reumatoide sottoposti a esame endoscopico trattati con celecoxib 200 mg/bid e diclofenac 75 mg/bid**

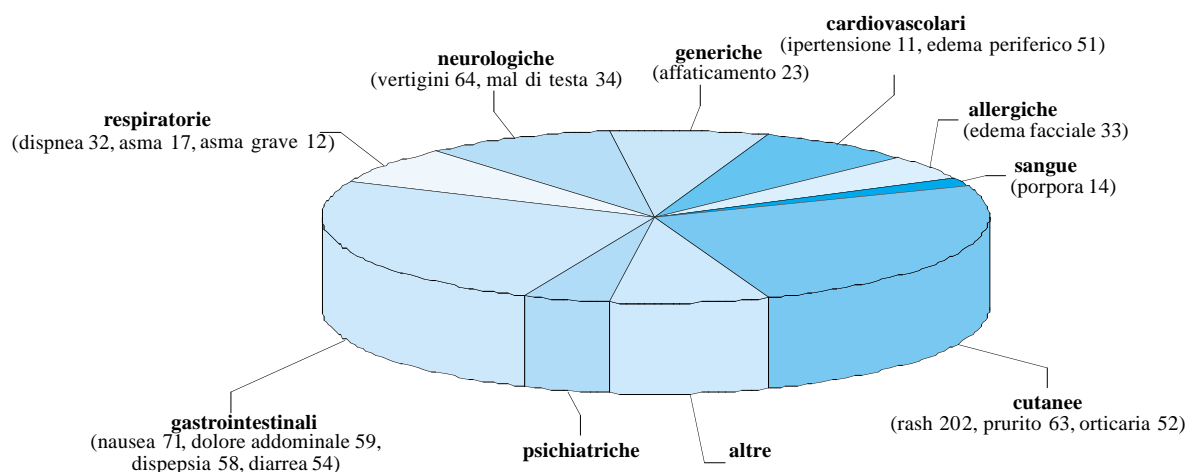
	Celecoxib (n=212)	Diclofenac (n=218)	p
Pazienti con ulcera gastroduodenale	8 (4%)	33 (15%)	< 0,001
Pazienti con erosione, ulcera, o entrambe			
- Gastrica	38 (18%)	74 (34%)	< 0,001
- Duodenale	11 (5%)	23 (11%)	< 0,009

bid = due volte al giorno

Il sistema di farmacovigilanza australiano, riconosciuto come uno dei più efficienti nel mondo, ha di recente pubblicato un rapporto su reazioni avverse correlate all'impiego di celecoxib, il primo degli inibitori della COX-2 registrati in Australia. Da quando è entrato in commercio nell'ottobre 1999, e fino ad aprile 2000, la

farmacovigilanza di quel paese ha ricevuto 919 segnalazioni di reazioni avverse sospette da celecoxib (57).

La Figura 1 mostra il profilo di 869 segnalazioni di reazioni avverse inviate alla farmacovigilanza australiana in cui celecoxib è il solo farmaco sospettato di esserne la causa.



**Figura 1.** Profilo delle reazioni avverse del celecoxib

La Figura 1 mostra la proporzione di eventi avversi suddivisi nelle varie categorie: all'interno di esse, sono riportati quelli più comuni. Da *Australian Adverse Reactions Bulletin* 2000;19:6 (57).

Come si può osservare, le reazioni avverse più comuni sono quelle gastrointestinali lievi (nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea), mentre relativamente poche sono le segnalazioni di eventi indesiderati gravi a livello gastrointestinale superiore e inferiore (rispettivamente 31 e 28 segnalazioni). In

corso di terapia con celecoxib alcuni pazienti hanno presentato ulcera o sanguinamento. Sono pervenute inoltre nove relazioni di insufficienza renale acuta o di peggioramento di un'insufficienza renale cronica. Altri tipi di reazioni avverse sembrano essere di particolare rilievo nel trattamento con celecoxib.

- Esiste un'alta incidenza di rash/orticaria anche se le segnalazioni di eventi gravi, quali la sindrome di Stevens-Johnson (una segnalazione) o di eritema multiforme (2 segnalazioni), sono poche.



- Circa il 5% delle segnalazioni si riferisce ad altre forme di reazioni di ipersensibilità, compresi edema del volto o della lingua, angioedema (7 segnalazioni) e reazione anafilattoide (3 segnalazioni); segnalati anche casi di asma o di aggravamento di asma (57).
- È spesso segnalato edema periferico; 11 segnalazioni descrivono vari gradi di ipertensione (57).
- Vertigini e cefalea sono effetti indesiderati comunemente riportati.
- Celecoxib talora aumenta il Rapporto Normalizzato Internazionale (INR) in pazienti in trattamento con warfarin (7 segnalazioni).

Fatta eccezione per il tratto gastrointestinale, il profilo degli eventi avversi del celecoxib appare simile a quello dei FANS tradizionali (57).

*Current problems in Pharmacovigilance* è il bollettino ufficiale della UK Medicines Control Agency (MCA), organismo del Ministero della Sanità inglese competente in materia di farmaci. Nel mese di settembre, questo bollettino ha (tra l'altro) informato i medici sulle segnalazioni di eventi indesiderati pervenute alla MCA durante il primo anno di commercializzazione del rofecoxib in Inghilterra, da giugno 1999 a fine maggio 2000 (58). Rofecoxib è il primo COX-2 inibitore selettivo lanciato in Inghilterra, mentre celecoxib è entrato in commercio solo di recente.

È stato stimato che, durante tale periodo, sono state spedite 557.100 prescrizioni. All'agenzia sono pervenute 1.120 segnalazioni di reazioni avverse in cui è sospettata una correlazione con l'impiego di rofecoxib. Gli effetti indesiderati sono stati così suddivisi:

- *Gastrointestinali*. Corrispondono a circa la metà delle segnalazioni (554) e per l'84% sono rappresentate da nausea, dispepsia, diarrea e dolore addominale. Vi sono state 68 segnalazioni (12%) di complicazioni gastrointestinali maggiori: perforazione del tratto gastrointestinale superiore, ulcera, ematemesi. 44 pazienti con tali manifestazioni sono migliorati, 5 hanno avuto esito letale. Oltre i due terzi (69%) dei pazienti con complicazioni gastrointestinali maggiori avevano oltre 65 anni di età.
- *Cardiovascolari*. Sono pervenute 177 segnalazioni, di cui 101 hanno riferito edema, 31 ipertensione, 19 palpitazione. Segnalati 15 casi di insufficienza cardiaca o di aggravamento di insufficienza cardiaca (con tre esiti letali). Sono pervenute infine 9 segnalazioni di infarto del miocardio (tre fatali). Nella maggioranza dei casi i pazienti presentavano fattori di rischio di malattia cardiovascolare.
- *Psichiatrici*. Sono state riportate: depressione (28 segnalazioni), confusione (14), allucinazioni (11). La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione del farmaco.
- *Altri*. Sono state riportate reazioni avverse osservate con altri FANS: angioedema (35 segnalazioni), broncospasmo o esacerbazioni di asma (25), insufficienza renale (16), funzione epatica anormale (12), rash, compresa una segnalazione di sindrome di Stevens Johnson e 2 di eritema multiforme.

### 5.5 Inibitori selettivi della COX-2 e funzionalità renale

Di recente sono stati pubblicati i risultati di uno studio comparativo (32) finalizzato a valutare l'effetto dell'inibizione della COX-2 sulla funzionalità renale in soggetti anziani (età compresa tra 60 e 80 anni) sottoposti a dieta a basso contenuto di sale. Sono stati previsti tre gruppi di pazienti trattati rispettivamente con rofecoxib, indometacina, placebo. In confronto a placebo, singole dosi di rofecoxib (250 mg) e indometacina (75 mg) hanno ridotto la quota di filtrazione glomerulare rispettivamente di 0,23 mL/s ( $p < 0,001$ ) e 0,18 mL/s ( $p = 0,003$ ). Dopo trattamento con dosi multiple di rofecoxib, 12,5 mg/die o 25 mg/die, e di indometacina 50 mg tre volte al giorno, si sono osservate invece riduzioni del tasso di filtrazione glomerulare rispettivamente di 0,14 mL/s ( $p = 0,019$ ), 0,13 mL/s ( $p = 0,029$ ) e 0,10 mL/s ( $p = 0,086$ ). Meno pronunciate sono apparse le variazioni della *clearance* della creatinina e dei valori sierici ed urinari di sodio e potassio. Tutto ciò dimostra che le COX-2 svolgono un ruolo importante a livello renale e che gli effetti della loro inibizione selettiva da parte dei coxib si mostrano simili a quelli che si osservano con i FANS non selettivi (32). In definitiva, i COX-2 inibitori possono ridurre il flusso ematico renale, provocare ritenzione idrica e causare insufficienza renale, specie negli anziani. Una ridotta funzionalità renale o un ridotto volume intravascolare effettivo dovuti a terapia diuretica, cirrosi o scompenso cardiaco congestizio, aumentano il rischio di tossicità renale da COX-2 inibitori (o da FANS tradizionali).

### 5.6 Inibitori selettivi della COX-2 e altri problemi relativi alla sicurezza d'impiego

Prima di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 è molto importante documentarsi attentamente su "Controindicazioni", "Precauzioni", "Interazioni", "Avvertenze", riportate nella scheda tecnica specifica di rofecoxib e celecoxib.

## 6. Classificazione SSN

Le specialità medicinali a base di celecoxib (Artilog, Artrid, Celebrex, Solexa) e rofecoxib (Arofex, Vioxx) sono state classificate in fascia A con nota CUF 66 nelle seguenti confezioni:

Celecoxib:

20 capsule da 200 mg e 40 capsule da 100 mg;

L. 53.300, entrambe le confezioni.

Rofecoxib:

14 compresse da 12,5 mg e 14 compresse da 25 mg;

L. 44.800, entrambe le confezioni; 150 ml sospensione orale 12,5 mg/5ml e 150 ml sospensione orale 25 mg/5ml: L. 96.000, entrambe le confezioni.

## Conclusioni

### a) Le conclusioni degli studi clinici

Sugli inibitori selettivi della COX-2 sono già apparsi in letteratura alcune revisioni (23,59,60) e molti editoriali (61-65), a dimostrazione dell'attenzione e dell'interesse farmacologico e clinico che questa nuova classe di farmaci sta sollevando. Già i titoli di alcuni di essi:

- Gli inibitori della ciclossigenasi-2 apportano benefici simili a quelli dei farmaci antinfiammatori non steroidei tradizionali con minore tossicità gastrointestinale? (59);
- Inibitori dell'enzima ciclossigenasi-2: il loro ruolo in terapia (60);
- FANS scarsamente attivi sulla COX-1: l'entusiasmo è giustificato? (61);
- Inibitori selettivi della ciclossigenasi-2: l'acqua si sta facendo torbida? (62);
- Inibitori selettivi della ciclossigenasi-2: panacea o fuoco di paglia? (64);
- Inibitori della COX-2: - pallottole magiche o semplicemente mortali? (64).
- Moderare l'entusiasmo per gli inibitori della COX-2 (65);

sottolineano, da un lato, l'avanzamento che gli inibitori della COX-2 possono rappresentare per la medicina, dall'altro, i molti dubbi e i tanti quesiti relativi al loro ruolo nella pratica clinica reale. Com'è stato riportato in precedenza, le domande traggono origine dalla complessità e complementarietà delle azioni biologiche delle due isoforme enzimatiche e dalla poca chiarezza tuttora esistente su molta di tale materia.

Anche se i dati finora disponibili sull'efficacia degli inibitori selettivi della COX-2 sono ancora piuttosto limitati, i maggiori quesiti che pongono non riguardano questo particolare aspetto farmacologico-clinico. Il dato di fatto sinora appurato è che essi, al massimo, sono efficaci quanto i FANS tradizionali.

Se i coxib apportano benefici clinici, questi dovrebbero consistere in un più favorevole profilo di tossicità e tollerabilità. Sotto

questo aspetto, al momento si possono formulare le considerazioni di seguito riportate, derivate dagli studi clinici sin qui eseguiti:

- FANS tradizionali e FANS inibitori selettivi della COX-2 determinano un'incidenza di eventi avversi sintomatici a livello gastrointestinale (dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea, ecc.) praticamente simile: se qualche vantaggio si osserva a favore dei coxib esso è clinicamente modesto, statisticamente poco o per nulla significativo.
- L'incidenza di ulcera sintomatica o di altre complicazioni gastrointestinali maggiori non mostra, in generale, differenze di rilievo tra gruppi di pazienti sottoposti a FANS tradizionali e pazienti sottoposti a inibitori selettivi della COX-2.
- Il numero percentuale di pazienti sottoposti a FANS tradizionali o ad inibitori selettivi di COX-2 che interrompono il trattamento per eventi avversi di qualsiasi tipo, o per un evento avverso gastrointestinale, risulta sostanzialmente simile nei due gruppi.
- Il maggior beneficio osservato nei pazienti trattati con rofecoxib o celecoxib è una riduzione significativa di piccole ulcere superficiali, documentate all'endoscopia, osservate di frequente nello stomaco e duodeno di pazienti sottoposti a FANS tradizionali; tali lesioni di solito sono asintomatiche.
- Il principale quesito che allora si pone è se le lesioni gastriche di piccole dimensioni, endoscopicamente documentate, prodotte dai FANS in percentuale significativamente maggiore dei coxib (circa il 25% in più), abbiano rilevanza sul piano clinico, vale a dire possano provocare ulteriori complicanze più gravi (emorragie e perforazioni gastrointestinali).
- A questa domanda potranno rispondere ulteriori studi clinici e, soprattutto, un attento utilizzo dei coxib nella pratica generale. Oltre a confermare o meno la loro minore tossicità a livello gastrointestinale rispetto ai

FANS tradizionali, si dovrà anche meglio documentare il grado di sicurezza e tollerabilità a carico di altri tessuti, organi e apparati.

- È da tenere ben presente, infatti, che restano molti dubbi ed interrogativi circa la sicurezza degli inibitori selettivi della COX-2 nell'insufficienza renale, nella malattia infiammatoria intestinale, nelle fasi di cicatrizzazione di lesioni gastrointestinali, nella malattia vascolare e in numerosi altri processi organici, sia in condizioni di salute che di malattia.

### b) Quando utilizzare gli inibitori selettivi della COX-2

Come tutti i nuovi prodotti, anche gli inibitori selettivi della COX-2, al loro apparire, hanno suscitato molto interesse ed entusiasmo, spesso provocati da parti interessate. Tuttavia, il profilo reale di efficacia e sicurezza di tali farmaci potrà essere chiarito solo in seguito a un loro impiego su vaste popolazioni, dopo un sufficiente periodo di tempo. Fintantoché non avranno dimostrato di essere mezzi sicuri e vantaggiosi per ottenere effetti antinfiammatori ed analgesici efficaci, riducendo nel contempo gli eventi avversi gastrointestinali senza provocare effetti dannosi a carico di altri tessuti od organi, è necessario che l'entusiasmo iniziale verso tali prodotti venga prudentemente temperato (61). Il problema clinico chiave è se la riduzione delle complicazioni ulcerose è sufficientemente grande da rendere opportuna la prescrizione di un coxib al posto di un FANS non selettivo: la decisione dipende soprattutto dal rischio che i singoli individui presentano di sviluppare una patologia ulcerosa in seguito ad assunzione di un FANS tradizionale (61).

Il problema del costo degli inibitori della COX-2 appare particolarmente rilevante e non può essere sottaciuto, specie in un tempo di risorse limitate in sanità. Bisogna tenere presente che il costo medio giornaliero di una terapia con

FANS tradizionali supera di poco le 1.000 lire (valore ponderato), che con gli inibitori selettivi della COX-2 passa a oltre 3.000 lire, e che il mercato attuale complessivo dei FANS tradizionali si aggira intorno ai 1.000 miliardi. Tra l'altro, al momento, resta tutta da dimostrare una sostanziale riduzione dell'uso di gastroprotettori o di farmaci inibitori di pompa o anti-H<sub>2</sub>, molto spesso somministrati insieme ai FANS tradizionali.

Tenuto presente tutto ciò, si suggeriscono le valutazioni di seguito riportate prima di decidere la prescrizione di un inibitore della COX-2.

- In pazienti con artrite reumatoide e senza fattori di rischio di gravi disturbi gastrici da FANS (v. Tabella 1), la probabilità di sviluppare una complicazione ulcerosa con l'assunzione di tali farmaci è solo dello 0,4% (66); ipotizzando, ad esempio, che gli inibitori della COX-2 evitino l'insorgenza di tale evento nel 50% circa di pazienti che assumono FANS tradizionali (riducendo il rischio allo 0,2%), dovrebbero essere trattati 500 pazienti a basso rischio per prevenire una sola complicanza ulcerosa grave (61).
- I pazienti ad alto rischio di ulcera peptica (v. Tabella 1), ad esempio quelli con 75 o più anni di età e storia pregressa di ulcera e sanguinamento, presentano un'incidenza di eventi avversi gastrointestinali gravi del 5% se sottoposti a FANS tradizionali (66): in questo caso, ipotizzando ancora che un inibitore selettivo della COX-2 riduca del 50% il rischio (portandolo al 2,5%), dovranno essere trattati 40 pazienti con tale farmaco per prevenire una complicazione ulcerosa (61).
- Il trattamento dell'artrosi è sintomatico, mira alla riduzione del

dolore e al mantenimento della funzionalità delle articolazioni e utilizza, in prima battuta, tecniche fisiche (kinesiterapia, calore, riduzione del peso, ecc.). Quando si ritiene necessario un trattamento farmacoterapico per via sistemica, il farmaco di scelta resta il paracetamolo: a dosi corrette, vale a dire fino a 4 grammi al giorno nell'adulto suddivisi nel corso della giornata, i benefici che apporta superano nettamente i rischi. Se l'effetto antalgico è insufficiente, si possono utilizzare FANS tipo acido acetilsalicilico o ibuprofene a bassi dosaggi o un'associazione paracetamolo + codeina, per via orale. È giustificato il ricorso ad antalgici del gruppo dei FANS a dosi elevate, per via orale e per brevi periodi, solo in caso di insuccesso del paracetamolo o dei FANS a basso dosaggio. Un uso improprio degli inibitori della COX-2 è anti-economico e non basato su dimostrazioni attendibili, non essendo stati condotti studi di raffronto diretto con antidolorifici puri.

- In corso di artrosi, la terapia antinfiammatoria è utile solo nelle rare fasi flogistiche della malattia. Durante queste fasi la terapia con FANS andrà fatta a dosi adeguate e per un tempo appropriato (di solito per non meno di 10-15 gg) a ridurre la flogosi.
- Quando l'obiettivo della terapia è la risoluzione di una condizione infiammatoria, va valutata la patologia specifica che ne è all'origine decidendo il trattamento più opportuno caso per caso. Ad esempio, in pazienti con una malattia infiammatoria cronica quale l'artrite reumatoi-

de, è opportuno considerare i possibili benefici ottenibili con i farmaci antireumatici a lenta azione (sali d'oro per via intramuscolare, penicillamina, sulfasalazina, metotrexate, ecc.). I FANS, che forniscono una parziale remissione dei sintomi, non devono essere preferiti a questi prodotti e ad una corretta economia articolare.

- In pazienti ad alto rischio di gastropatie, un inibitore selettivo della COX-2 rappresenta un'utile alternativa ad una terapia combinata FANS tradizionale e farmaco gastroprotettivo. In pazienti a basso rischio è invece difficile giustificare l'impiego di un farmaco tre volte più costoso di un altro egualmente efficace, specialmente per terapie di breve periodo.
- L'impiego generalizzato degli inibitori della COX-2 in sostituzione dei FANS tradizionali non ha senso e non è giustificato fino a che non saranno chiariti i tanti dubbi che tuttora persistono, specie sul versante della sicurezza d'impiego. Al presente, restano ancora da dimostrare i vantaggi che dovrebbe determinare il loro uso, soprattutto se prolungato nel tempo, in termini di efficacia/costo per riduzione di morbidità, ospedalizzazione e mortalità correlate ad ulcera (59).
- I pazienti ad alto rischio di gravi complicazioni gastrointestinali (ad esempio, quelli con storia di ulcera o di sanguinamento), e che sono obbligati ad assumere un FANS, probabilmente rappresentano il gruppo che trarrà il maggior vantaggio, in termini di efficacia/costo, dall'impiego di un inibitore della COX-2.

*Al momento della consegna per la pubblicazione di questo numero del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, al Comitato di Redazione è giunta comunicazione della presentazione, nel corso del Congresso Annuale Europeo di Reumatologia (Nizza, giugno 2000), di due studi sui coxib: VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) e CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study). Una valutazione di tali studi sarà presentata in un prossimo numero del Bollettino.*



1. Vane JR. Inhibition of prostaglandins synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature* 1971;**231**:232-5.
2. Masferrer JL et al. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990;**86**:1375-9.
3. Sano H et al. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest* 1992;**89**:97-108.
4. Xie W et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci-USA* 1991;**88**:2692-6.
5. Kujubu DA et al. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991;**266**:12866-72.
6. McCarthy CJ et al. Cyclooxygenase-2 expression in gastric antral mucosa before and after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:1218-23.
7. Mizuno H et al. Induction of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997;**112**:387-97.
8. Jackson LM. COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: do they really offer any advantages? *Drugs* 2000;**59**:1207-16.
9. Schmassmann A et al. Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. *Br J Pharmacol* 1998;**123**:795-804.
10. Hawkey CJ et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;**338**:727-34.
11. Reuter BK et al. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1996;**98**:2076-85.
12. Crofford LJ et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:4-13.
13. Wong SCY et al. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kB in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;**98**:100-3.
14. Wu KK. Cyclooxygenase-2 induction in congestive heart failure: friend or foe? *Circulation* 1998;**98**:95-6.
15. Crofford LJ et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1891-6.
16. DuBois RN et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;**12**:1063-73.
17. Tsujii M et al. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;**83**:493-501.
18. Tsujii M et al. Cyclooxygenase regulated angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;**93**:705-16.
19. Lim H et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997;**91**:197-208.
20. Sirois J et al. The late induction of prostaglandin G/H synthase in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the ovulatory process. *Endocrinology* 1997;**138**:4427-34.
21. Richards JS. Sounding the alarm: does induction of the prostaglandin endoperoxide synthase-2 control the mammalian ovulatory clock? *Endocrinology* 1997;**138**:4047-8.
22. Chakraborty I et al. Developmental expression of the cyclooxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J Mol Endocrinol* 1996;**16**:107-22.
23. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;**353**:307-14.
24. Kawaguchi H et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995;**313**:36-46.
25. Pilbeam CC et al. Differential effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on constitutive and inducible prostaglandin G/H synthase in cultured bone cells. *J Bone Miner Res* 1997;**12**:1198-203.
26. Forwood MR. Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *J Bone Miner Res* 1996;**11**:1688-93.
27. Sorli CH et al. Basal expression of the cyclo-oxygenase-2 and nuclear factor-interleukin 6 are dominant and coordinately regulated by interleukin I in the pancreatic islet. *Proc Natl Acad Sci-USA* 1998;**95**:1788-93.
28. Ermert et al. Cyclo-oxygenase isoenzyme localization and mRNA expression in rat lungs *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;**18**:479-88.
29. Yagamata K et al. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 1993;**11**:371-86.
30. Harris RC et al. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994;**94**:2504-10.
31. Ehrlich EW et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6-week double-blind, placebo-controlled, pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999;**26**:2438-47.
32. Swann SK et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;**133**:1-9.
33. Dinchuk JE et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995;**378**:406-9.
34. Bishop-Bailey D et al. Induction of cyclooxygenase-2 in human saphenous vein and internal mammary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**:1644-8.
35. McAdams BF et al. Systematic biosynthesis of prastacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci-USA* 1999;**96**:272-7.
36. Baker CS et al. Cyclooxygenase-2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and co-localizes with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly in macrophage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**:646-55.
37. Wallace JL. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999;**107**:11S-16S.
38. Siegle I et al. Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:122-9.
39. Gretzer B et al. Effects of diclofenac and L-745337, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on prostaglandin E2 formation in tissue from human colonic mucosa and chronic bursitis. *Gastroenterology* 1998;**114**:A139 (Abstr.).



40. Gilroy DW et al. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 1998;**355**:211-7.
41. Willoughby DA et al. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;**355**:646-8.
42. Decreto AIC/UAC n. 455 del 19/06/2000. *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale* n. 153 del 03/07/2000; v. anche scheda tecnica delle specialità in oggetto.
43. Ehrlich EW et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. *J Rheumatol* 1999;**26**:2438-47.
44. Cannon GW et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis & Rheumatism* 2000;**43**:978-87.
45. Day R et al. A Randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1781-7.
46. Langman MJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;**282**:1929-33.
47. Decreto AIC/UAC n. 409 del 04/08/2000. *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale* n. 209 del 07/09/2000.
48. Simon LS et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1591-602.
49. Bensen WG et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;**74**:1095-105.
50. Simon LS et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**282**:1921-8.
51. Emery P et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;**354**:2106-11.
52. Laine L et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999;**117**:776-83.
53. Hawkey C et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:370-7.
54. Rofecoxib – Un antalgique AINS décevant. *La Revue Prescrire* 2000;**208**:483-8.
55. Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-99.
56. Fernandez H et al. Cyclooxygenase 2 selective agents and upper gastrointestinal disease. *JAMA* 2000;**283**:1961 [letter].
57. Celecoxib: early Australian reporting experience. *Australian Adverse Reactions Bulletin* 2000;**19**:6.
58. Rofecoxib (Vioxx). *Current Problems in Pharmacovigilance* 2000; **26**:13.
59. Feldman M et al. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000;**132**:134-43.
60. Noble SL et al. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: place in therapy. *Am Fam Physician* 2000;**61**:3669-76.
61. Peterson WL et al. COX-1-sparing NSAIDs: is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999;**282**:1961-3.
62. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Trends Pharmacol Sc* 1999;**20**:4.
63. Beejay U et al. Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? *Gastroenterology* 1999;**117**:1002-5.
64. COX-2 inhibitors – Magic bullets or merely mortal? *Harvard Health Letter* 2000;**25**:4.
65. Nuovo J. Tempering the enthusiasm for COX-2 inhibitors. *Am Fam Physician* 2000;**61**:3560-3.
66. Silverstein FE et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;**123**:241-9.

# Effetti del ramipril sugli eventi cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio

*Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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.*

Lo studio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) è stato progettato per valutare il ruolo di un ACE-inibitore, il ramipril, in pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, che però non presentavano disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca.

Un totale di 9.297 pazienti ad alto rischio, di età pari o superiore a 55 anni (media 66 anni, 73% maschi), che presentavano anamnesi di malattia vascolare periferica o diabete più un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato randomizzato a ricevere ramipril (10 mg una volta al giorno) oppure placebo. Nessun paziente aveva precedenti noti di insufficienza cardiaca e quasi tutti presentavano frazione di eiezione maggiore del 40%. Il follow up è stato di 4-5 anni e l'esito clinico primario misurato era rappresentato da infarto miocardico, ictus o decesso da cause cardiovascolari.

L'incidenza dell'esito primario è risultata significativamente più bassa nel gruppo ramipril rispetto al gruppo placebo: 14% vs 17,8%.

Rispetto al trattamento con placebo, la somministrazione di ramipril ha determinato una riduzione delle percentuali di:

- decesso da cause cardiovascolari (6,1% vs 8,1%);
- infarto del miocardio (9,9% vs 12,3%);
- ictus (3,4% vs 4,9%).

Oltre a ciò, il ramipril si è dimostrato clinicamente superiore al placebo in quanto ha ridotto le percentuali di:

- decessi per qualunque causa (10,4% vs 12,2%);
- interventi di rivascolarizzazione (16% vs 18,3%);
- arresto cardiaco (0,8% vs 1,3%);
- insufficienza cardiaca (9% vs 11,5%);
- complicanze correlate al diabete (6,4% vs 7,6%).

In conclusione, il ramipril somministrato in dosi di 10 mg al giorno, è stato ben tollerato ed efficace nel ridurre, in modo significativo, le percentuali di mortalità, di infarto miocardico e di ictus in un'ampia fascia di pazienti ad alto rischio senza precedenti noti di ridotta frazione di eiezione o di insufficienza cardiaca.

**Commento.** Per tutti gli ACE-inibitori in commercio in Italia, è nota e documentata la capacità di ridurre la pressione arteriosa in modo sovrapponibile a quella ottenuta con altri farmaci antipertensivi (diuretici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e alfa-bloccanti). Per alcuni ACE-inibitori è stata dimostrata l'efficacia nel ridurre la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco o con disfunzione ventricolare sinistra, e l'efficacia nel ridurre la progressione dell'insufficienza renale. Nello studio HOPE, per la prima volta, l'efficacia del ramipril è stata dimostrata in un composito gruppo di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, senza segni di scompenso cardiaco. Non sembra che l'effetto sia legato alla riduzione della pressione arteriosa, ma probabilmente al meccanismo con cui si è ottenuta, né d'altra parte si può escludere che l'effetto sia specifico per il ramipril che ha un'attività ACE-inibitoria anche a livello tissutale. I risultati di ulteriori ricerche in corso con altri ACE-inibitori chiariranno se queste molecole hanno un ruolo clinico rilevante nel trattamento di pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra.

# Terapia comportamentale-cognitiva, terapia a base di imipramina, o loro combinazione nel disturbo di panico

*Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. JAMA 2000;283:2529-36.*

Il disturbo di panico è una condizione cronica frequente, debilitante, in grado di provocare sostanziali peggioramenti della qualità di vita e considerevoli costi sociali ed economici. Quale sia la strategia terapeutica più appropriata di tale patologia è un problema aperto: di solito si ricorre alla farmacoterapia, o a interventi psicosociali, o alla combinazione dei due interventi, ma l'efficacia relativa di tali trattamenti non è stata del tutto chiarita.

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, è stato progettato per testare se

la farmacoterapia e la terapia psicosociale fossero, singolarmente, più efficaci del placebo; se l'intervento farmacologico fosse più efficace della terapia psicosociale; se la combinazione dei due interventi fosse clinicamente superiore alle singole terapie. La ricerca è stata condotta su 312 pazienti con disturbo di panico, di cui 83 assegnati a trattamento con imipramina (fino a 300 mg al giorno), 77 a terapia psicosociale, 24 a placebo, 65 a terapia farmacologica e psicosociale in combinazione, 63 a terapia psicosociale più placebo. I

pazienti sono stati trattati settimanalmente per tre mesi (fase acuta); i *responders* sono stati riesaminati mensilmente per sei mesi (fase di mantenimento) e seguiti per sei mesi dopo l'interruzione del trattamento.

I principali risultati dello studio sono i seguenti:

- sia l'imipramina che la psicoterapia, utilizzate singolarmente, si sono dimostrate significativamente più efficaci del placebo nella fase acuta del trattamento (rispettivamente: 46%, 49% e 22% di *responders*, secondo la *Panic Disorder Severity Scale*) e a sei mesi (rispettivamente: 38%, 40% e 13%);
- la farmacoterapia e la psicoterapia in combinazione hanno determinato una risposta nel 60% dei pazienti nella fase acuta e nel 57% nella fase di mantenimento a sei mesi;

- il trattamento farmacologico associato alla terapia comportamentale-cognitiva ha determinato nei pazienti con disturbo di panico risposte di più alta qualità rispetto ai *responders* alla sola psicoterapia.

**Commento.** I risultati di questo studio sembrano dimostrare che la farmacoterapia in combinazione con la psicoterapia costituisce il trattamento ottimale del disturbo di panico. L'attendibilità della ricerca è in particolare corroborata dal fatto che i trattamenti attivi sono stati confrontati verso placebo (nonostante ciò abbia sollevato qualche problema etico). Anche la durata dello studio (in totale 15 mesi per i *responders* al trattamento acuto), di solito inusuale in questo tipo di indagini, rappresenta un sostanziale avanzamento nella valutazione dei trattamenti di questo disturbo cronico.

## Confronto tra nifedipina a rilascio prolungato e *biofeedback* termocutaneo nel trattamento del fenomeno di Raynaud primario

*Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon - results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. Arch Intern Med 2000;160:1101-8.*

Attacchi episodici del fenomeno di Raynaud, conseguenti a costrizione vasale e ridotta circolazione del sangue, si manifestano soprattutto a livello delle dita e sono scatenati da esposizione al freddo o da stress emozionali. Il fenomeno di Raynaud è tradizionalmente distinto in due categorie: primario (o idiopatico) e secondario ad altre condizioni, quali malattie del tessuto connettivo, arteriopatie ostruttive, lesioni neurologiche, discrasie ematiche, traumi, farmaci e tossine, e altri disturbi. Il fenomeno di Raynaud è considerato primario se è escluso qualsiasi fattore causale originato da condizioni di questo tipo. La protezione dal freddo è spesso sufficiente contro gli attacchi; in altri casi si rende necessaria la somministrazione di vasodilatatori. È stato dimostrato che la terapia con nifedipina a rapida cessione riduce la frequenza e la gravità degli attacchi in pazienti con fenomeno di Raynaud primario. Questa formulazione della nifedipina provoca tuttavia una serie di effetti avversi in un numero considerevole di pazienti (dal 30 al 100%), costretti spesso a interrompere il trattamento. Molti medici sono ricorsi alla nifedipina a rilascio prolungato, la cui efficacia ed effetti avversi non sono stati tuttavia finora studiati. Tra i trattamenti non farmacologici del fenomeno di Raynaud, uno dei più studiati è il *biofeedback* termocutaneo. Mediante questa tecnica di autocontrollo è possibile, in soggetti sani, un certo grado di controllo volontario del flusso ematico periferico e di regolazione della temperatura cutanea. È stato osservato che individui con fenomeno di Raynaud primario, che riescono a modificare volontariamente la propria temperatura cutanea, sono in grado di ridurre la frequenza degli attacchi, specie se l'esposizione a fattori che provocano stress fisici, quali il freddo, è inclusa nel *training*.

L'obiettivo dello studio sopracitato è stato quello di valutare e confrontare l'efficacia della nifedipina a ces-

sione prolungata e del *biofeedback* termocutaneo nel trattamento del fenomeno di Raynaud primario. Lo studio - randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco per quanto riguarda il trattamento farmacologico, non in cieco nel trattamento di *biofeedback* termocutaneo e di *biofeedback* elettromiografico (controllo) - ha arruolato 313 soggetti con Raynaud primario che, per randomizzazione, sono stati inclusi in uno di questi quattro gruppi: nifedipina a cessione prolungata; placebo; *biofeedback* termocutaneo; *biofeedback* di controllo. L'esito principale è stato la comparsa di attacchi del fenomeno di Raynaud durante un mese invernale, dopo circa un anno dall'inizio del trattamento.

I maggiori risultati osservati sono i seguenti:

- rispetto al gruppo placebo, i pazienti trattati con nifedipina a cessione protratta hanno mostrato una riduzione degli attacchi del 66%;
- misurata rispetto al *biofeedback* di controllo, la riduzione degli attacchi indotta dal *biofeedback* termocutaneo, non è risultata significativa;
- il confronto tra il trattamento farmacologico e non farmacologico è a favore della nifedipina ( $p=0,08$ );
- la sospensione della terapia dovuta ad effetti indesiderati della nifedipina si è osservata nel 15% dei soggetti trattati.

**Commento.** I risultati dello studio forniscono ai medici utili informazioni per l'attuazione di trattamenti del fenomeno di Raynaud primario. In particolare è stato dimostrato che il *biofeedback* termocutaneo non è migliore del suo trattamento di controllo né della farmacoterapia con nifedipina a lenta cessione. Quest'ultima si è dimostrata un intervento efficace e relativamente ben tollerato nel controllo del fenomeno di Raynaud.

## Sildenafil: tre anni dopo

*Nel Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF) n. 3/98, in un articolo dal titolo "Disfunzione erettile e sildenafil (Viagra)", è stato presentato un profilo farmacologico e clinico del sildenafil ed è stata data particolare rilevanza a effetti collaterali, controindicazioni, precauzioni e avvertenze nell'utilizzo di tale prodotto. Quanto riportato in quel numero del BIF conserva tuttora la sua validità e ad esso si rimanda il lettore interessato a conoscere, in dettaglio, efficacia e pericolosità del farmaco.*

*L'articolo di seguito riportato intende essere un aggiornamento sui principali elementi che caratterizzano il sildenafil a tre anni dalla sua commercializzazione.*

### Efficacia del sildenafil

Il sildenafil si conferma farmaco di scelta della disfunzione erettile (DE). La sua efficacia è stata dimostrata in numerosi studi clinici randomizzati, controllati vs placebo, in doppio cieco, condotti su migliaia di pazienti con DE di varia eziologia. Tuttavia, mentre i primi risultati degli studi attestavano percentuali di successo intorno all'85% (1), la pratica clinica successiva ha evidenziato percentuali più limitate, vicine al 50% (2). Sildenafil è molto efficace nei disturbi erettili di origine psicogena e nei casi lievi-moderati di natura organica, mentre dimostra un'efficacia minore, seppur ancora sostanziale, nella disfunzione erettile organica più severa (2). Nei pazienti diabetici l'efficacia è intorno al 50% (3). Anche nei medullosesi è descritto un miglioramento delle prestazioni, presumibilmente attraverso una maggiore intensità e un prolungamento delle erezioni riflesse (4). Dopo prostatectomia radicale, l'efficacia è limitata ed è del tutto assente se l'intervento non ha preservato l'innervatura del pene (5).

Come è noto, la stimolazione sessuale determina liberazione in ambito penieno di nitrossido (NO) che a sua volta, attraverso una serie di processi chimici, porta a produzione finale di guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Quest'ultima è una sostanza che favorisce intensa vasodilatazione che interessa l'arteria pudenda ed i suoi rami irroranti i corpi cavernosi tramite le arterie elicine. In tale ambito, cGMP è rapidamente metabolizzato da una fosfodiesterasi specifica, PDE-5, che lo trasforma in guanosina monofosfato (GMP) inattivo. Il cGMP è dunque il vero mediatore della intensa vasodilatazione nei corpi cavernosi, che permette l'erezione e il suo mantenimento. Il sildenafil agisce inibendo selettivamente la PDE-5. La sua azione è pertanto estranea alla produzione di cGMP, il che spiega perché questo farmaco può solo potenziare una funzione che deve essere parzialmente presente. A chi assume il sildenafil dovrebbe essere ricordato che il farmaco non si sostituisce ad uno stimolo erogeno, né può trasformare in erogeno uno stimolo che non lo è; è inutile nei soggetti che, per vari motivi, presentano riduzione o mancanza di libido; non ha un impatto diretto su eiaculazione od orgasmo.

### Effetti collaterali del sildenafil

L'attività selettiva del sildenafil sulla PDE-5, prevalentemente presente in ambito penieno, spiega perché la vasodilatazione indotta da questo farmaco si manifesti soprattutto nei corpi cavernosi. Tuttavia, la PDE-5 è presente in altri distretti dell'organismo (vasali e non), per cui l'assunzione di sildenafil può dar luogo a lieve diminuzione della pressione arteriosa. In volontari sani si è osservata una diminuzione pressoria transitoria, fino a 8,4 mmHg la sistolica e a 5,5 mmHg la diastolica, senza insorgenza di effetti ortostatici e modificazioni elettrocardiografiche rilevanti. In pazienti sottoposti a trattamento con nitrati, che dilatano i vasi producendo NO, la somministrazione di sildenafil determina un potenziamento dell'effetto ipotensivo, con conseguenze a volte imprevedibili, talora letali. Uno studio recente vs placebo ha valutato gli effetti di una singola dose orale di 50 mg di sildenafil sulla pressione arteriosa di pazienti in trattamento per angina stabile con isosorbide mononitrato o nitroglicerina (6). Rispetto ai valori pressori basali, la somministrazione contemporanea di sildenafil e nitrati ha determinato valori medi di riduzione sistolica/diastolica massima, con isosorbide mononitrato, di -52/-29 mmHg (isosorbide + placebo: -25/-15 mmHg), con nitroglicerina, di -36/-21 mmHg (nitroglicerina + placebo: -26/-12 mmHg). **L'uso del sildenafil è pertanto assolutamente controindicato in associazione con nitrati, a breve o a lunga durata d'azione, sotto qualsiasi forma siano somministrati** (transdermica, sublinguale, per inalazione, iniettabile: vedi elenco pag. 22 BIF 3/98). Sildenafil è pure controindicato nella retinite pigmentosa, originata da un disordine delle fosfodiesterasi (2).

Altri effetti indesiderati più frequentemente segnalati del sildenafil sono mal di testa (11-16%), vampate di calore (4-8,5%), dispepsia (4-8,5%), diarrea (4,5%), congestione nasale (1-5%), disturbi della vista (3-11%), vertigini, priapismo. Il mal di testa, le vampate e la congestione nasale indicano che la vasodilatazione indotta dal farmaco non è confinata solo ai corpi cavernosi.



## Sildenafil ed eventi avversi di tipo cardiovascolare

Segnalazioni di eventi cardiovascolari gravi - tra cui infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, aritmia ventricolare, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione - non riportati prima della commercializzazione del sildenafil, sono via via giunte ai centri di farmacovigilanza dei vari paesi, parallelamente alla crescita vertiginosa del suo consumo. Nei primi quattro mesi dalla sua introduzione sul mercato degli Stati Uniti, avvenuta nell'aprile 1998, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha ricevuto 123 segnalazioni di decessi di pazienti a cui era stato prescritto il farmaco (circa 3.600.000 prescrizioni). A otto mesi dalla sua commercializzazione (circa 6.000.000 di prescrizioni) erano pervenute alla FDA 242 segnalazioni di decessi dopo assunzione di sildenafil: per 130 la correlazione era accertabile, per 112 non risultava possibile. A quattordici mesi, una revisione delle segnalazioni da parte della FDA evidenziava 1.473 segnalazioni di eventi avversi gravi, tra cui 522 decessi, 517 infarti del miocardio, 199 accidenti cerebrovascolari, 271 casi di sincope/ipotensione e 161 casi di aritmia (lo stesso paziente poteva presentare più di un evento indesiderato) (7). Decessi e altri effetti cardiovascolari gravi sono stati pure riportati in Olanda (8), Australia (9), Canada (10) e in altri paesi. In Italia, gli effetti indesiderati sono quelli riportati nella Tabella 2.

Tali eventi avversi si sono manifestati in molti pazienti con preesistenti fattori di rischio cardiovascolare, di norma durante o immediatamente dopo l'attività sessuale; pochi invece sono insorti in pazienti dopo l'assunzione del sildenafil, prima della performance sessuale. Alcune segnalazioni riferiscono, infine, di eventi cardiovascolari gravi dopo ore o giorni dall'uso del sildenafil associato ad attività sessuale.

### Sildenafil: causa o concausa di eventi vascolari gravi?

Non è possibile determinare con certezza se gli eventi cardiovascolari siano direttamente correlabili all'uso del sildenafil, o dipendano dall'attività sessuale, da patologie cardiovascolari preesistenti, da fattori di rischio presenti, o dalla combinazione di questi (o di altri) fattori.

Esiste un certo grado di correlazione tra malattia cardiovascolare e DE (11-14) e viceversa (15,16).

Un numero consistente di soggetti che richiedono il trattamento per DE possono presentare ischemia cardiaca nota o non diagnosticata, una condizione potenzialmente a rischio di eventi avversi cardiovascolari. Anche molti farmaci utilizzati per il trattamento della malattia vascolare possono aggravare una DE o rendere complicato il suo trattamento.

L'*American College of Cardiology* e l'*American Heart Association* hanno predisposto congiuntamente un documento in cui, tra l'altro, raccomandano che il sildenafil sia utilizzato con molta cautela in sogget-

ti con ischemia coronarica attiva non in trattamento con nitrati; in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, pressione del sangue con valore limite basso, volemia con valore limite basso; in soggetti sottoposti a complicato trattamento antipertensivo con più farmaci; in pazienti trattati con farmaci (es., cimetidina, eritromicina, ketoconazolo e numerosi altri) o che presentano patologie (es., insufficienza epatica o renale) in grado di prolungare l'emivita del sildenafil (17).

Una équipe di esperti ha di recente emanato raccomandazioni per il trattamento di disfunzioni sessuali, erettile compresa, in soggetti con malattia cardiovascolare (18). I pazienti sono stati stratificati in tre categorie: a basso, elevato, ed intermedio rischio cardiaco.

Alla categoria a basso rischio appartengono i soggetti asintomatici, con meno di 3 fattori di rischio di malattia cardiovascolare (i fattori sono: età, ipertensione, diabete, obesità, fumo, dislipidemia, sedentarietà), ipertensione controllata, angina lieve stabilizzata, rivascolarizzazione coronarica senza ischemia residuale, infarto del miocardio non complicato (> 6-8 settimane), malattia valvolare lieve, insufficienza cardiaca di lieve entità (NYHA I). In base alle conoscenze attualmente disponibili, non sono indicati per questi pazienti specifici test cardiaci o indagini particolari prima di iniziare o riprendere l'attività sessuale o di impostare una terapia per una disfunzione sessuale.

Alla seconda categoria di pazienti, a rischio elevato, appartengono i soggetti la cui condizione cardiaca è sufficientemente grave e/o instabile e per i quali l'attività sessuale può costituire un rischio significativo. Sono i portatori di angina instabile o refrattaria, ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA III/IV), infarto miocardico recente (< 2 settimane), cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva o di altro tipo, patologia valvolare moderata-grave. Questi pazienti dovrebbero stabilizzare le loro condizioni cliniche con specifici trattamenti prima di riprendere l'attività sessuale o essere trattati per una disfunzione sessuale.

Nella terza categoria di rischio cardiovascolare, a rischio intermedio o indeterminato, sono inclusi i pazienti con angina moderata e stabile, infarto miocardico recente (> 2, < 6 settimane), disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II), postumi non cardiaci di malattia aterosclerotica (es., ictus, malattia vascolare periferica), con 3 o più fattori di rischio di malattia coronarica ( Sesso non conteggiato). Questi pazienti presentano un profilo clinico che richiede particolari valutazioni o test supplementari prima che sia ripresa l'attività sessuale; in base ai risultati di tali indagini potranno poi essere assegnati al gruppo ad alto o a basso rischio.

L'équipe di esperti raccomanda, inoltre, che tutti i pazienti sottoposti a trattamento per disfunzioni sessuali e/o per malattia cardiovascolare siano seguiti e rivalutati a intervalli regolari, ad esempio ogni sei mesi.

## Alcuni uomini che prendono il Viagra muoiono. Perché?

È questo il titolo di un articolo apparso su *JAMA* del 2 febbraio 2000 (19). Scrive l'autore: "Una piccola percentuale di pazienti dopo aver assunto Viagra muore. Tali decessi sono in gran parte attribuiti all'alto rischio di mortalità per problemi cardiovascolari che questi soggetti presenterebbero. La Food and Drug Administration (FDA) e l'azienda farmaceutica Pfizer sono a conoscenza di queste morti, ma ritengono che il farmaco continui ad essere sicuro per i pazienti, a condizione che sia correttamente prescritto.

Alcuni farmacoepidemiologi sostengono invece che la sicurezza del Viagra (sildenafil), dovrebbe essere messa in discussione. Secondo il loro punto di vista, la sorveglianza post-marketing non è così rigorosa come dovrebbe essere, pertanto resta insoluto il quesito: taluni pazienti che assumono Viagra muoiono per una loro patologia o per colpa del farmaco?"

Ecco il parere di alcuni esperti citati nell'articolo di *JAMA*.

"Se si accerta che soggetti anziani che prendono il Viagra sono morti per un attacco cardiaco, è difficile sapere se ciò sia avvenuto a causa del Viagra o della performance sessuale, ma ciò non significa che non dobbiamo cercare di scoprirlo". Jerry Avorn, capo della Divisione di Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia, *Brigham and Women's Hospital*, Boston.

"La percentuale di decessi dopo l'assunzione di Viagra è molto più elevata di quella riscontrata nei sog-

getti che fanno uso di alprostadil per il trattamento della disfunzione erettile, [...] i morti per milione di prescrizioni di alprostadil dopo somministrazione locale varia da 1,5 a 4,5, mentre nel caso del Viagra è pari a 49 (v. Tabella 1) [...] Quando la discrepanza dei numeri tra prodotti per la disfunzione erettile ad uso topico e Viagra è così elevata, [...] allora c'è da sospettare che si tratti di qualcosa di più di pura casualità se tante morti cardiovascolari acute si registrano dopo un tempo relativamente breve dall'assunzione di una dose di Viagra". John Urquhart, professore di scienze biofarmaceutiche presso l'Università della California, San Francisco, e professore di farmacoepidemiologia presso l'Università di Maastrich, Olanda.

"La valutazione della sicurezza di farmaci, come il Viagra, è molto complessa perché i destinatari del loro impiego possono presentare alti livelli di rischio, tuttavia ciò non vuol dire che dal canto nostro non dovremmo tentare di valutarne la sicurezza". Herbert Leufkens, presidente della Società Internazionale di Farmacoepidemiologia.

I farmacoepidemiologi, come Avorn e Urquhart, si chiedono se l'FDA stia facendo abbastanza per monitorare il Viagra. Attraverso un suo portavoce, Peter Honig, vice direttore dell'Ufficio valutazione farmaci post-marketing, l'FDA ha risposto che l'agenzia intende migliorare i suoi interventi pre- e post-marketing, soprattutto al fine di identificare con tempestività pazienti particolarmente a rischio quando sottoposti a determinati trattamenti.

**Tabella 1. Decessi di pazienti trattati per la disfunzione erettile negli USA (dal 28 marzo 1998 all'8 luglio 1999)**

Farmaco	N. di decessi	N. di prescrizioni (in milioni)	Decessi per 1 milione di prescrizioni
Caverject (alprostadil per iniezione)	5	~ 1,3	4,5
MUSE (alprostadil transuretrale)	2	~ 1,3	1,5
Yocon (yohimbina)	1	~ 4,0	0,25
Viagra (sildenafil)	504	~ 11,0	49

Fonte: John Urquhart MD, in *JAMA* 2000;283:592-3 (19)

La Tabella 2 riporta le segnalazioni di reazioni avverse riguardanti il Viagra verificatesi in Italia. Delle segnalazioni pervenute al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza (DVVF) nel periodo settembre 1998 – giugno 2000 non sono state inserite quelle per cui la correlazione tra assun-

zione del farmaco ed insorgenza dell'evento presentava un alto margine di dubbio.

Nel Box 1 sono riportati, invece, la classificazione ed i dati di consumo in Italia relativi al Viagra.

**Tabella 2. Segnalazioni riguardanti VIAGRA giunte all'Ufficio Farmacovigilanza del DVMF da settembre 1998 a giugno 2000**

Reazione avversa	Eta'	Gravita'	Esito	Dose/die	Durata del trattamento	Note
Ictus	68	Grave	Risoluzione con postumi	50 mg	Non nota	Paziente con stenosi emodinamicamente significativa della carotide destra
Ictus	63	Grave	Persistenza	100 mg	Non nota	Paziente iperteso, uso occasionale di cocaina. Terapia concomitante con bromazepam, carvedilolo, lercanidipina
Ictus	62	Grave	Miglioramento	50 mg	Unica somministrazione	Paziente affetto da stenosi carotidea
Infarto miocardico	62	Grave	Risoluzione con postumi	50 mg	4 mesi	
Infarto miocardico	52	Grave	Risoluzione	50 mg	Unica somministrazione	Forte fumatore
Infarto miocardico	51	Grave	Non noto	50 mg	Unica somministrazione	Fumatore
Infarto miocardico	62	Grave	Non noto	50 mg	Non nota	
Angina pectoris, infarto miocardico	64	Grave	Miglioramento	25 mg	Non nota	Possibile interazione con isosorbide dinitrato, somministrato in ospedale per angina
Crisi ipotensiva, con sudorazione, vertigini e lipotimia	53	Grave	Risoluzione	100 mg	160 giorni	Paziente iperteso in terapia con losartan
Uretrorragia in corso di rapporto sessuale	45	Non grave	Risoluzione	50 mg ridotta a 25 mg	Non nota	<i>Rechallenge</i> positivo*
Tachiaritmia	29	Non grave	Risoluzione	50 mg (ogni 4-5 giorni) ridotta a 25	20 giorni circa	
Cefalea	66	Non grave	Risoluzione	25 mg	Non nota	<i>Rechallenge</i> positivo; terapia concomitante: clortalidone e atenololo, ASA
Cefalea	54	Non grave	Risoluzione	50 mg	Non nota	
Secchezza delle fauci, ematoma occhio sinistro	64	Non grave	Risoluzione	50 mg	Unica somministrazione	Terapia concomitante: enalapril

\* Ricomparsa della reazione alla reintroduzione del farmaco

### È utile una dose test iniziale di sildenafil?

È quanto si chiede l'autore di un articolo (7), dopo che un'analisi di una serie di *case-reports* di eventi cardiovascolari suggerisce l'ipotesi che il sildenafil possa causare, in certi pazienti, una reazione di prima dose, similmente a determinati farmaci che agiscono sulla pressione del sangue. In altri termini, cominciando il trattamento dei pazienti con una dose test a basso dosaggio, si potrebbe offrire un'alternativa più sicura rispetto a quanto avviene con le dosi iniziali attuali; garanzia che non sarebbe fornita quando, ad esempio, si attua un trattamento con una prima dose di 50 mg, raccomandata in una maggioranza di individui tra 18 e 65 anni, nonostante le notevoli differenze di peso cor-

poreo, età, capacità metabolica, stato di salute, terapie con altri farmaci. Un approccio di questo tipo, che potrebbe essere attuato congiuntamente al monitoraggio della pressione o dopo un test di esercizio fisico, sarebbe in grado di fornire i seguenti vantaggi:

- identificazione di pazienti altamente sensibili agli effetti del sildenafil, che non necessitano di dosi più elevate;
- riduzione al minimo di effetti indesiderati, quali le vampate di calore e le vertigini, che talora spaventano i pazienti e possono influire sull'adesione al trattamento;
- prevenzione di eventi avversi maggiori;
- rassicurazione nei confronti di pazienti con disfunzione erettile che restano diffidenti circa il trattamento con sildenafil.

## BOX 1

**Specialità a base di sildenafil commercializzate in Italia: classificazione SSN e dati di consumo**

Al momento risulta commercializzata la specialità Viagra nelle seguenti confezioni:

- |                                      |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| - 4 compresse da 25 mg: L. 71.600;   | - 8 compresse da 25 mg: L. 143.100;  |
| - 4 compresse da 50 mg: L. 83.500;   | - 8 compresse da 50 mg: L. 167.000;  |
| - 4 compresse da 100 mg: L. 100.400; | - 8 compresse da 100 mg: L. 200.800. |

Tutte le confezioni sono attualmente classificate in fascia C; per le modalità prescrittive si rimanda alla Tabella 1 di pag. 45.

Si segnala tuttavia, che è in corso una revisione delle Note-CUF (di prossima pubblicazione) in cui è prevista la rimborsabilità di sildenafil per i soggetti medullolesi.

Nel periodo gennaio-agosto 2000 sono state vendute complessivamente 697.000 confezioni: il dosaggio più prescritto risulta quello da 50 mg (64,7%) seguito da quelli da 100 mg (22,2%) e da 25 mg (13,1%).

Si stima che la spesa lorda, su base annua, per questo farmaco sia di circa 100 miliardi di lire.

Fonte: IMS Health

- |              |   |  |
|--------------|---|--|
| Bibliografia | 1. Goldstein I et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. <i>N Engl J Med</i> 1998; <b>338</b> :1397-404.   |  |
|              | 2. Morgentaler A. Male impotence. <i>Lancet</i> 1999; <b>354</b> :1713-8.   | 12. Chew KK et al. Erectile dysfunction in general medical practice: prevalence and clinical correlates. <i>Int J Impot Res</i> 2000; <b>12</b> :1-5.  |
|              | 3. Rendell MS et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 1999; <b>281</b> :421-6.   | 13. Wabrek AJ et al. Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease. <i>Arch Sex Behav</i> 1980; <b>9</b> :69-75.  |
|              | 4. Derry FA et al. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. <i>Neurology</i> 1998; <b>51</b> :1629-33.  | 14. Gundle MJ et al. Psychosocial outcome after aortocoronary artery surgery. <i>Am J Psychiatry</i> 1980; <b>137</b> :1591-4.   |
|              | 5. Zippe CD et al. Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra). <i>Urology</i> 1998; <b>52</b> :963-6.   | 15. Anderson M et al. An analysis of vasculogenic erectile dysfunction as a potential predictor of occult cardiac disease. <i>J Urol</i> 1998; <b>159</b> Suppl 5: 30 abstract 118.  |
|              | 6. Webb DJ et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2000; <b>36</b> :25-31.                                      | 16. Greenstein A et al. Does severity of ischaemic coronary disease correlate with erectile function? <i>Int J Impot Res</i> 1997; <b>9</b> :123-6.  |
|              | 7. Cohen JS. Should patients be given an initial low test dose of sildenafil? <i>Drug Saf</i> 2000; <b>23</b> :1-9.   | 17. Cheitlin MD et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1999; <b>33</b> :273-82. |
|              | 8. Feenstra J et al. Acute myocardial infarction associated with sildenafil. <i>Lancet</i> 1998; <b>35</b> :957-8.  | 18. DeBusk R et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton consensus panel. <i>Am J Cardiol</i> 2000; <b>8</b> :175-181.   |
|              | 9. Viagra is here! <i>Australian Adverse Drug Reactions Bulletin</i> 1998; <b>17</b> (4).   | 19. Mitka M. Some men who take Viagra die-why? <i>JAMA</i> 2000; <b>283</b> :592-3.  |
|              | 10. Morrison H. Sildenafil (Viagra): cardiac risks. <i>Canadian Adverse Drug Reactions Newsletter in CMAJ</i> 2000; <b>163</b> (1):86-7.  |  |
|              | 11. Feldman HA et al. Erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: prospective results in a large random sample of Massachusetts men. <i>J Urol</i> 1998; <b>159</b> Suppl 5: 91 abstract 347. |  |



# 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 sarà in forma sintetica e terrà conto anche delle obiezioni, critiche e rilievi che faranno seguito alla loro pubblicazione.*

## Raloxifene: riduzione del rischio di fratture vertebrali

### Titolo

**Riduzione del rischio di fratture vertebrali in donne in post-menopausa con osteoporosi trattate con raloxifene. Risultati di uno studio clinico randomizzato di tre anni** (Titolo originale: *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial*).

### Autori

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators.

Provenienza degli autori: Division of Research, Kaiser Permanente, Oakland, Calif (Dr Ettinger) and Departments of Epidemiology and Biostatistics (Drs Black and Cummings), Radiology (Dr Genant), and Medicine (Dr Cummings), University of California, San Francisco; Eli Lilly and Co, Indianapolis, Ind (Drs Mitlak, Knickerbocker, Nickelsen, Krueger, Cohen, and Eckert); Center for Clinical and Basic Research, Ballerup, Denmark (Dr Christiansen); INSERM, Lyon, France (Dr Delmas); Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina (Dr Zanchetta); Center for Clinical Osteoporosis Research CECOR AS, Haugesund, Norway (Dr Stakkestad); Department of Diagnostic Radiology, Cristian-Albrechts-Universität Kiel, Germany (Dr Glüer); Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, Minn (Dr Ensrud); Washington University, St Louis, Mo (Dr Avioli); and Vrije Universiteit, Amsterdam, the Netherlands (Dr Lips).

### Rivista

JAMA 1999;282:637-45.

### Sponsor

Eli Lilly & Co.

I dati sono stati analizzati in un unico centro, presso i laboratori di ricerca Lilly, Eli Lilly & Co.

### Problema clinico affrontato

Il raloxifene è in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali in donne in post-menopausa con osteoporosi?

### Contesto e motivazione della ricerca

Gli estrogeni, endogeni o somministrati a scopo terapeutico, agiscono legandosi a recettori presenti in numerosi tessuti dell'organismo, tra i quali mammella, utero, osso, fegato, ecc., ove producono numerosi effetti biologici, specifici per ogni singolo tessuto. Il raloxifene, un analogo del tamoxifene, appartiene alla classe di farmaci detti SERMs o *Selective Estrogen Receptor Modulators*, cioè è un modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni: sull'osso e sui lipidi manifesta effetti agonisti, estrogeno-simili, mentre a livello di utero e mammella svolge un'azione antagonista o antiestrogenica (o l'attività agonista è di entità assai modesta). Da tutto ciò deriva che, in donne in post-menopausa, il raloxifene dovrebbe essere in grado di garantire, a livello dell'osso, l'effetto antiosteoporotico tipico della terapia estrogenica, senza però aggiungere i rischi derivanti dalla stimolazione del tessuto mammario ed endometriale.

In questo contesto è stato progettato lo studio di Ettinger et al., al fine di verificare la capacità del raloxifene di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali nelle donne dopo la menopausa.

### Disegno dello studio

Multicentrico, doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo.

### Popolazione studiata

7.705 donne in post-menopausa con osteoporosi (età 31-80 anni: media 67 anni), arruolate in 180 centri di 25 Paesi diversi.

### Criteri di inclusione

Pazienti in post-menopausa da almeno due anni ed osteoporosi definita secondo i criteri dell'OMS. Le pazienti sono state stratificate in rapporto alla presenza o all'assenza di preesistenti fratture vertebrali.

### Criteri di esclusione

Altre malattie ossee, sintomi post-menopausali sostanziali, sanguinamento uterino anormale, storia di cancro al seno o endometriale o di disturbi tromboembolici, altre forme neoplastiche, disordini endocrini in

trattamento, ad eccezione di diabete di tipo 2 o ipotiroidismo, litiasi renale, funzionalità epatica o renale anormale, malassorbimento non trattato, consumo di più di quattro bevande alcoliche al giorno, assunzione di farmaci (androgeni, calcitonina, bifosfonati nei precedenti 6 mesi; estrogeni orali nei precedenti 2 mesi; fluoruri per più di 3 mesi nei precedenti 2 anni; glucocorticoidi sistemici per più di un mese nell'ultimo anno; antiepilettici o colecalciferolo).

**Trattamento**

Dopo stratificazione per precedenti fratture vertebrali, le pazienti sono state assegnate per randomizzazione a tre gruppi: 2.557 al gruppo raloxifene 60 mg al giorno; 2.572 al gruppo raloxifene 120 mg al giorno; 2.576 al gruppo placebo. Per tutte le pazienti era inoltre prevista la somministrazione di calcio, 500 mg al giorno, e colecalciferolo, da 400 a 600 UI al giorno.

**Durata dello studio**

Tre anni.

**Eventi misurati**

*Primario:* incidenza di fratture vertebrali radiograficamente dimostrate durante lo studio.

*Secondari:* densità ossea, fratture non vertebrali, cancro mammario o endometriale, malattia tromboembolica ed altri eventi avversi.

La radiografia delle vertebre è stata eseguita all'inizio del trattamento, dopo due e tre anni. Nel caso fossero segnalati sintomi di frattura vertebrale durante la visita *ad interim* del sesto mese, venivano effettuate

radiografie supplementari. Tutte le lastre sono state esaminate in un unico centro da parte di radiologi che non conoscevano l'allocatione delle pazienti. Ciascuna radiografia è stata valutata secondo una scala semi-quantitativa. Dopo 36 mesi, alla fine dello studio, le radiografie sono state classificate da un radiologo al *baseline* e al punto finale. Un secondo radiologo ha confermato o meno tutte le fratture identificate.

**Risultati**

Lo studio a tre anni è stato completato dal 76% delle donne del gruppo placebo e dal 79% di quelle trattate con i due dosaggi di raloxifene. A 36 mesi è stato possibile disporre di almeno una radiografia di 6.828 pazienti (89% delle arruolate), che è stata confrontata con quella basale. Nuove fratture vertebrali sono state radiograficamente evidenziate nel 10,1% delle pazienti sottoposte a placebo, nel 6,6% di quelle trattate con raloxifene 60 mg/die e nel 5,4% di quelle trattate con 120 mg/die di raloxifene (Tabella 1). L'effetto è risultato più accentuato nelle donne che presentavano una frattura vertebrale basale, anche se un beneficio è stato osservato anche nelle pazienti senza precedenti fratture. In tale sottogruppo di pazienti, è necessario trattare 47 donne (= NNT) per tre anni per evitare una frattura; nelle donne con preesistenti fratture vertebrali l'NNT scende a 16 (o a 10), il che significa che occorre trattare 16 persone con raloxifene 60 mg/die (o 10 con 120 mg/die) per tre anni al fine di evitare una frattura. Nella maggioranza dei casi le fratture vertebrali osservate alla radiografia si sono dimostrate silenti da un punto di vista clinico.

**Tabella 1. Fratture vertebrali (≥ 1 frattura) dopo tre anni in pazienti in post-menopausa con osteoporosi, trattate con raloxifene o con placebo**

Pazienti	Raloxifene dose	Raloxifene	Placebo	RRR (IC 95%)	NNT
Tutte	60 mg/die	6,6%	10,1%	35% (21 ÷ 47)	29 (20 ÷ 52)
	120 mg/die	5,4%	10,1%	46% (33 ÷ 56)	22 (17 ÷ 33)
Con precedenti fratture	60 mg/die	14,7%	21,2 %	35% (19 ÷ 48)	16 (10 ÷ 38)
	120 mg/die	10,7%	21,2 %	53% (40 ÷ 63)	10 (7 ÷ 15)
Senza precedenti fratture	60 mg/die	2,3%	4,5%	47% (22 ÷ 65)	47 (29 ÷ 120)
	120 mg/die	2,8%	4,5%	38% (9 ÷ 57)	59 (33 ÷ 274)

da ACP Journal Club 2000;132:58, modificato (4). RRR, NNT, IC 95%: vedi Glossario

Lo studio non ha invece evidenziato differenze statisticamente significative per fratture non vertebrali, compresa la frattura del femore, tra i gruppi trattati con raloxifene e gruppo placebo: 8,5% nei gruppi raloxifene vs 9,3% nel gruppo di controllo. La densità minerale ossea è risultata invece più elevata nei gruppi trattati con raloxifene rispetto al gruppo placebo (p < 0,001).

**Sicurezza del trattamento**

Rispetto al gruppo placebo, un maggior numero di pazienti dei gruppi trattati con raloxifene è uscito dallo studio a causa di eventi avversi. I più frequenti: vampate di calore, sudorazione, crampi alle gambe e disturbi del sonno. Tra le pazienti trattate con raloxifene è stata osservata una maggiore incidenza di trombosi venosa profonda: 1% vs 0,3% (RR = 3,1; IC 95%: 1,5 ÷ 6,2).

L'incidenza di cancro alla mammella è risultata inferiore nei gruppi trattati con raloxifene (RR = 0,3; IC 95%: 0,2 ÷ 0,6). Il farmaco non ha provocato sanguinamento vaginale o dolore al seno in una percentuale maggiore rispetto al gruppo placebo.

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

- In donne in post-menopausa il trattamento con raloxifene (60-120 mg/die) è in grado di ridurre, a tre anni, l'incidenza di fratture vertebrali, rilevate alla radiografia (lo studio non era stato disegnato né aveva la potenza statistica per valutare l'effetto della terapia sulle fratture cliniche).
- In donne senza precedente frattura vertebrale, gli eventi fratturativi sono stati pochi (1,5% anno) con un NNT tre volte inferiore rispetto alle pazienti con precedenti fratture vertebrali.
- I risultati sono in linea con la dimostrazione che gli estrogeni preservano l'osso anche se somministrati molti anni dopo la menopausa.
- Il raloxifene non risulta più efficace della sola somministrazione di calcio e vitamina D nel ridurre l'incidenza di fratture non vertebrali.
- La percentuale di riduzione delle fratture vertebrali è simile a quella osservata dopo trattamento con bifosfonati, ma a differenza di questi ultimi, non c'è dimostrazione di efficacia sulle fratture non-vertebrali.
- Nelle donne in post-menopausa il raloxifene riduce l'incidenza di cancro della mammella: per una durata media del trattamento di 40 mesi, ne sono stati diagnosticati 13 in pazienti in trattamento attivo e 27 casi nel gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). Per quanto concerne il cancro dell'endometrio, sono stati diagnosticati 6 casi nel gruppo raloxifene e 4 nel gruppo placebo (differenza statisticamente non significativa).
- Il rischio di un evento tromboembolico venoso (trombosi venosa profonda o embolia polmonare) è risultato tre volte più elevato tra le pazienti trattate con raloxifene rispetto al gruppo placebo.
- 36 donne trattate con raloxifene (0,6%) e 2 sottoposte a placebo (0,1%) hanno sospeso il trattamento a causa delle vampate di calore ( $p < 0,001$ ).

#### Conclusioni

Il raloxifene si propone come terapia ormonale dell'osteoporosi, in alternativa a quella con estrogeni o estroprogestinici. Il raffronto tra i due tipi di terapia è reso difficile dalla mancanza di studi comparativi. Il raloxifene non provoca sanguinamento mensile né tumefazione o dolore mammario e sembra del tutto esente dai rischi di neoplasia mammaria o endometriale connessi all'impiego di lungo termine di terapia ormonale sostitutiva<sup>1</sup>. Entrambe le terapie riducono il rischio di fratture osteoporotiche<sup>2</sup>, diminuiscono i livelli di colesterolo LDL e sono gravate di un aumento di 2-3 volte del rischio di eventi tromboembolici venosi. La terapia ormonale sostitutiva attenua i disturbi soggettivi della menopausa (vampate, ansia, disturbi genito-urinari) che, soprattutto tra le donne relativamente più giovani, sono invece peggiorati dalla somministrazione di raloxifene.

L'efficacia di raloxifene nel ridurre il rischio di frattura è globalmente inferiore a quella dei bifosfonati, ma rispetto a questi offre vantaggi aggiuntivi sull'assetto lipidico e, verosimilmente, sul rischio di neoplasia mammaria. Questi vantaggi si esprimono meglio in donne a rischio di neoplasia mammaria e senza fattori di rischio per trombosi venosa.

#### Classificazione SSN

Le specialità medicinali a base di raloxifene - *Evista* e *Opruma* - risultano classificate in fascia A con nota CUF 79, nelle confezioni da 14 e 28 compresse da 60 mg ai prezzi rispettivamente di L. 39.300 e L. 75.900.

#### Bibliografia

1. McClung MR. Therapy for fracture prevention. *JAMA* 1999;**282**:687-9.
2. Raloxifene to prevent postmenopausal osteoporosis. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1999;**37**:33-5.
3. Roach K et al. Update in general internal medicine. *Ann Intern Med* 2000;**133**:209-17.
4. Phelps KR. Commento a: Raloxifene reduced vertebral fractures in postmenopausal women in *ACP Journal Club* 2000;**132**:58.

<sup>1</sup> L'associazione periodica o continuativa di progestinici alla terapia estrogenica sostitutiva, attenua ma non annulla l'aumentato rischio di neoplasia endometriale e peggiora il rischio di neoplasia mammaria.

<sup>2</sup> L'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nel ridurre il rischio di fratture osteoporotiche è stata valutata solo in studi retrospettivi "caso-controllo". Da questi studi emerge una efficacia sul rischio di fratture di femore non emersa invece dallo studio MORE con raloxifene.

## La valutazione della qualità degli studi clinici

### Note per un medico che interpreta un trial clinico o una meta-analisi

Tre precedenti articoli di “ABC degli studi clinici” hanno avuto come oggetto le sperimentazioni controllate e randomizzate (trial, RCTs) e la meta-analisi (1-3). Il presente articolo riprende i contenuti di quegli articoli e si concentra sui criteri applicabili per giudicare la credibilità di un trial o di una meta-analisi, con particolare attenzione a quelli più utili dal punto di vista della pratica medica.

#### 1. Trial controllati e randomizzati

- a. Una prima difficoltà consiste nel fatto che la credibilità di un trial dev'essere giudicata sul lavoro pubblicato, ed è possibile che un trial ben disegnato e ben condotto sia riportato in modo inadeguato, o viceversa, che deficienze metodologiche del trial non emergano dallo scritto. Nel 1996 è stato raccomandato uno schema di esposizione dei trial (CONSORT: *Consolidation of the Standards of Reporting Trials* (4,5)), con lo scopo di assicurare ai lettori la possibilità di trovare nella pubblicazione le informazioni necessarie a interpretare il trial e a valutarne la credibilità. Alcune riviste esigono per pubblicare un trial che l'esposizione segua le norme del CONSORT (ad esempio *JAMA*, *BMJ*, *Lancet*, *CMAJ*), e questo può essere una forma di difesa per il medico che interpreta e valuta un trial. E' chiaro, però, che questo garantisce – e fino a un certo punto - la qualità di esposizione del trial, e non la sua credibilità.
- b. Qualche volta vengono pubblicati (e ci si chiede come siano stati accettati) trial con un campione particolarmente sottodimensionato. Un esempio limite è un trial dell'interferone beta per la prevenzione delle recidive post-resezione del carcinoma primitivo del fegato, con 10 pazienti trattati e 10 controlli (6). E' intuitivo che la randomizzazione non può garantire che due gruppi così piccoli siano clinicamente comparabili, con la conseguenza che viene violato il principio base del trial randomizzato.
- c. Qualche volta un trial che si conclude con un risultato di beneficio terapeutico del trattamento sperimentale riporta un andamento dei controlli particolarmente sfavorevole, che non è in linea con altri studi precedenti e successivi, randomizzati o di coorte. Un esempio è il trial citato nel paragrafo precedente (6), nel quale, in due anni, sette su dieci controlli hanno presentato una recidiva del tumore con un'incidenza all'incirca doppia rispetto a quella abitualmente

osservata; un altro esempio è un trial di scleroterapia profilattica delle varici esofagee nei cirrotici (7), nel quale i controlli non sclerosati avevano una incidenza di emorragie doppia rispetto alla mediana osservata in altri 18 trial e in numerosi studi di coorte (8). Ne deriva che il medico ha bisogno di conoscere la storia naturale (o la storia post-terapia standard) di una condizione clinica per valutare la validità esterna di un trial. Sarebbe infatti poco saggio applicare ai propri pazienti un trattamento apparso vantaggioso in pazienti con aspettative prognostiche inusualmente sfavorevoli.

- d. Si trovano in letteratura numerosi esempi di trial randomizzati di uno stesso trattamento applicato alla stessa malattia. Spesso i risultati di questi trial sono omogeneamente positivi (o negativi), come ci si attende, e questa è una conferma incrociata dei rispettivi risultati. Non sono pochi, però, i trial con risultati discordanti (alcuni favorevoli al trattamento sperimentale, altri senza differenze significative fra trattamento sperimentale e controllo, altri favorevoli al controllo). Alcuni esempi: scleroterapia profilattica nella cirrosi con varici esofagee (8), antibiotici nella tosse acuta (9), calcio per la prevenzione della preeclampsia (10), trattamenti eradicanti dell'*Helicobacter pylori* nella dispepsia (11). Molte di queste discordanze si spiegano con differenze delle misure di efficacia dei trattamenti (9,12) o con differenti caratteristiche cliniche dei pazienti studiati, dimostrate (8,10) o ipotizzabili (11,12). Altre non sono facilmente spiegabili. L'esistenza di trial discordanti è comunque un'insidia per il medico che potrebbe avere conoscenza soltanto di uno di essi (positivo o negativo), ed è un elemento a favore delle meta-analisi come guida per la medicina pratica; la meta-analisi infatti rende note le discordanze, e induce (o dovrebbe indurre) ad un atteggiamento clinico dubitativo.
- e. E' necessario che i trial relativi a malattie a decorso cronico misurino come indici di efficacia dei trattamenti il loro effetto su end point surrogati. Valgano come esempio i trial dei trattamenti dell'epatite cronica C in soggetti non cirrotici, o dell'ipertensione arteriosa moderata: il tempo necessario per la comparsa di manifestazioni cliniche (scompenso della cirrosi nel primo caso; *stroke* nel secondo) o per la mortalità è infatti misurabile in decenni. E' però importante che gli end point surrogati scelti siano in qualche modo correlati con gli end point clinicamente rilevanti: per esempio, nelle epatiti croniche, è ben



dimostrato che l'eradicazione dell'infezione perdurante oltre 6 mesi dopo la fine del trattamento è seguita dalla stabile regressione dei segni umorali e istologici di malattia, cioè dalla guarigione (13).

I paragrafi precedenti introducono la presentazione e un breve commento dell'indice di qualità dei trial più diffusamente adottato, che è quello di Jadad (14), di seguito riportato:

- **Lo studio è descritto come randomizzato?**
- **Lo studio è descritto come in doppio cieco?**
- **C'è una descrizione delle sospensioni di trattamento e dei drop out?**

Si attribuisce **1** punto per la risposta positiva a ognuna delle tre domande; si attribuiscono **0** punti per la risposta negativa.

Si esamina il testo: si aggiunge **1** punto alla randomizzazione e **1** punto alla cecità se sono metodologicamente appropriate, e si sottrae **1** punto alla randomizzazione e **1** punto alla cecità se inappropriate.

Il "punteggio" massimo possibile è 5; il trial si giudica di cattiva (*poor*) qualità se il "punteggio" è inferiore a 3.

L'indice di Jadad richiede tuttavia qualche chiarimento.

"Appropriata" è la randomizzazione che renda impossibile per gli sperimentatori prevedere l'assegnazione dei pazienti al trattamento sperimentale o a quello di controllo. Il modo migliore di acquisire questa garanzia è di effettuare la randomizzazione a distanza, di solito per telefono, delegandola a un centro diverso da quelli che direttamente conducono il trial.

La cecità è assolutamente necessaria quando gli end point implicano un margine di soggettività – per esempio l'interpretazione di *imaging*, come ecografie, radiografie o TAC, oppure l'intensità o la presenza di sintomi come il dolore. Lo è meno per end point inequivocabili (la morte); qualunque sia l'end point, la cecità è necessaria nella valutazione finale dei risultati del trial.

La registrazione e la comunicazione delle sospensioni del trattamento e dei *drop out* (cioè dei pazienti di cui si sono perse le tracce) forniscono informazioni essenziali sulla tollerabilità del trattamento e sulla capacità degli sperimentatori di mantenere la *compliance* dei pazienti. Trial con oltre il 15-20% di sospensioni e *drop out* sono considerati con molta cautela.

Infine, è opportuno ricordare due "punti deboli" dei trial.

– I trial sono relativamente poco sensibili al rilievo delle reazioni avverse ai farmaci, la cui identificazione e stima di incidenza derivano più spesso da segnalazioni e studi post-commercializzazione (15,16). Alcuni esempi (mibefradil, alendronato) sono stati riportati in un precedente articolo di questo ABC (2); altri esempi riguardano i farmaci anoressizzanti fenfluramina e dexfenfluramina, ritirati dal commercio nel 1997 perché responsabili di valvulopatie e ipertensione polmonare (17,18), non rilevate in precedenti trial (19); e gli antiaggreganti tienopiridinici ticlopidina e clopidogrel, associati con il rischio di porpora trombotica trombocitopenica (20,21) e di sindrome emolitico-uremica (22), non rilevato nei trial pre-commercializzazione (23,24).

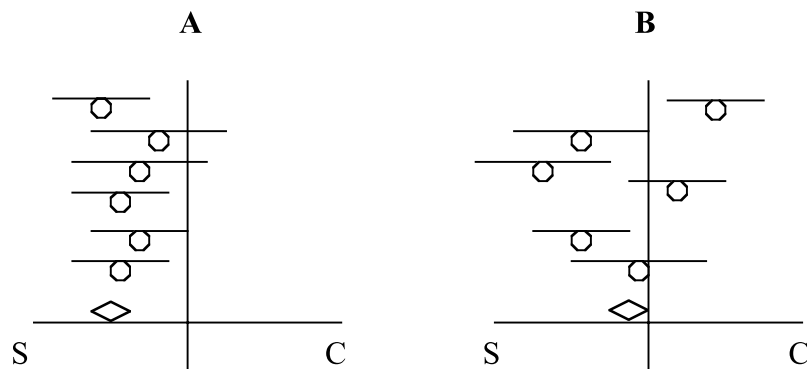
– Un problema difficilmente risolvibile riguarda le influenze promozionali dell'industria, che sponsorizza la stragrande maggioranza dei trial. Malgrado tali influenze non siano facilmente rilevabili, è stato comunque osservato che i trial sponsorizzati dalle industrie farmaceutiche evidenziano con singolare frequenza risultati favorevoli ai farmaci sperimentali prodotti da quelle industrie (25-28); inoltre sono stati dimostrati rapporti di collaborazione fra accademici che hanno pubblicato studi o commenti favorevoli a un farmaco o a una classe di farmaci e le ditte produttrici degli stessi (29, 30).

## 2. Meta-analisi

- a. Le meta-analisi presentano la sintesi quantitativa dei risultati di trial controllati e randomizzati dello stesso trattamento in una particolare malattia o condizione clinica. Molte meta-analisi scelgono di basarsi sui trial pubblicati in *extenso* (dei quali è possibile fare una valutazione qualitativa), altre includono anche i trial pubblicati come *abstract* (ottenendo una più completa visione dei risultati del trattamento), altre – più rare – tentano di localizzare trial non ancora pubblicati. Dal punto di vista del medico, la meta-analisi ha il vantaggio di partire da una ricerca il più possibile esauriente e idealmente completa di tutti i trial di un determinato trattamento. Il medico evita così il rischio di doversi basare su uno solo di più trial disponibili, ignorando l'eventuale sistematicità degli altri.
- b. Tuttavia, il medico di solito non è in grado di verificare se una meta-analisi include realmente tutti i trial disponibili; pertanto, non è in grado di applicare questo criterio di validità delle meta-analisi. Deve allora confidare che questa verifica sia stata realizzata dal Comitato Editoriale che ha approvato la pubblicazione della meta-analisi. Da questo punto di vista (e da altri, come si vedrà) sono particolarmente affidabili le meta-analisi della *Cochrane Collaboration* (v. in 3), disponibili via Internet o in abbonamento a CD-ROM periodici. Ogni meta-analisi della *Cochrane* è infatti preceduta dall'esame preliminare del protocollo ad opera di comitati di esperti per area di patologia (ad es. cardiologi, reumatologi, epatologi, ecc.), che eventualmente rigettano il protocollo o ne condizionano l'approvazione a modifiche anche radicali; lo stesso processo di valutazione, approvazione, approvazione con modifiche o rigetto si ripete per la bozza finale della meta-analisi. Questa metodologia consente di elaborare meta-analisi di qualità superiore alla media di quelle pubblicate (31). Le meta-analisi *Cochrane*, tuttavia, sono disponibili solo per una parte dei trattamenti di impiego corrente.

c. Le discordanze fra i risultati di più trial di uno stesso trattamento (v. sopra, paragrafo 1d) si trasferiscono nelle meta-analisi costruite su quei trial. Può accadere, cioè, che in una meta-analisi la direzione dell'effetto terapeutico sia favorevole al trattamento sperimentale in alcuni trial, e favorevole al trattamento di controllo in altri. Un esempio particolarmente evidente è riportato nella Figura 5 dell'articolo di "ABC degli studi clinici" riguardante la meta-analisi (3). Altri esempi si trovano nel paragrafo 1d di questo stesso articolo, e nella bibliografia in esso citata. Dal punto di vista pratico, il problema si può tradurre in una domanda: cosa fare quando una meta-

analisi si conclude con un risultato favorevole al trattamento sperimentale, ma include anche trial con risultati favorevoli al trattamento di controllo (Figura 1; v. anche voce bibliografica 8 e Figura 5 della voce bibliografica 3)? Un orientamento prudente suggerisce in questi casi di non applicare il trattamento sperimentale, anche se il risultato cumulativo è favorevole e statisticamente significativo. Non è possibile infatti prevedere se il paziente a cui si vuol applicare il trattamento se ne avvantaggerà, come quelli dei trial con risultati favorevoli, o ne sarà danneggiato, come quelli dei trial con risultati sfavorevoli.



**Figura 1.** Due esempi di meta-analisi con risultato cumulativo (◇) favorevole al trattamento sperimentale e statisticamente significativo. **A:** direzione dell'effetto terapeutico omogeneamente favorevole al trattamento sperimentale (S) in tutti i trial; **B:** direzione dell'effetto terapeutico eterogenea, in alcuni trial favorevole al trattamento sperimentale (S), in altri al trattamento di controllo (C). Nel secondo esempio, un atteggiamento prudente suggerirebbe di non applicare il trattamento sperimentale, nonostante il risultato cumulativo favorevole e statisticamente significativo.

d. In una meta-analisi, il campione è ovviamente pari al numero totale dei pazienti dei trial in essa inclusi; si eleva di conseguenza la potenza delle meta-analisi, così che differenze relativamente modeste fra trattamenti sperimentali e controlli raggiungono la significatività statistica. Se a ciò si aggiunge il *publication bias* che riduce la probabilità di pubblicazione dei trial negativi, appare opportuno usare cautela nel trasferire alla pratica meta-analisi che si concludono con un risultato cumulativo solo marginalmente favorevole. Un esempio di meta-analisi con risultato statisticamente significativo a favore del trattamento sperimentale, ma di significatività clinica assai dubbia, è quello relativo alla terapia eradicante dell'*Helicobacter pylori* nella dispepsia non ulcerosa (32). Si tratta di una meta-analisi che include 9 trial del trattamento eradicante contro placebo, con risultato cumulativo a un anno significativamente favorevole al trattamento sperimentale. Un'analisi più ravvicinata rileva però che, posto a 100 il rischio dei controlli ancora dispeptici dopo un anno, il rischio relativo di dispepsia non modificata dei pazienti eradicati era di 91 (dispepsia regredita o migliorata nel 28% dei controlli e nel 36% degli eradicati). La significatività del risultato ( $p < 0.0002$ ) deriva essenzialmente dalla grandezza del campione (2.541 pazienti).

Bibliografia

1. ABC degli studi clinici. 3. Sperimentazioni controllate e randomizzate. Aspetti metodologici. *BIF* 1999;4:40-2.
2. ABC degli studi clinici. 3. Sperimentazione controllata e randomizzata. Aspetti etici e note per la interpretazione degli RCTs. *BIF* 2000;1:33-8.
3. ABC degli studi clinici. 4. Meta-analisi. *BIF* 2000;2:36-42.
4. Begg C et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9.
5. Altman DG. Better reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ* 1996;313:570-1.
6. Ikeda K et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor – a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatol* 2000;32:228-32.
7. Paquet HJ. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices: a prospective controlled randomized trial. *Endoscopy* 1982;14:4-5.
8. Pagliaro L et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59-70.
9. Fahey T et al. Quantitative systematic review of randomized controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ* 1998;316:906-10.
10. DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA* 1999;282:664-70.
11. Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;355:766-7.

12. Lindbaek M, Hjortdahl P. How do two meta-analyses of similar data reach opposite conclusions? *BMJ* 1999;**318**:873-4.
13. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28 February 1999. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;**30**:956-61.
14. Jadad A. Assessing the quality of RCTs: why, what, how, and by whom? In: Randomised Controlled Trials. London, BMJ Books 1998:45-60.
15. Wood AJJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura and clopidogrel – a need for new approaches to drug safety. *N Engl J Med* 2000;**342**:1824-6.
16. Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;**356**:1339-43.
17. Connolly HM. Valvular Heart Disease associated with fenfluramine-Phentermine. *N Engl J Med* 1997;**337**:581-8.
18. Mark EJ et al. Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine-Phentermine. *N Engl J Med* 1997;**337**:602-6.
19. Guy-Grand B et al. International trial of long term Dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989;**2**:1142-4.
20. Bennett CL et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998;**128**:541-4.
21. Bennett CL et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;**342**:1773-7.
22. Oomen PHN et al. Hemolytic uremic syndrome in a patient treated with clopidogrel. [Letter] *Ann Intern Med* 2000;**132**:1006.
23. Hass WK et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 1989;**321**:501-7.
24. Caprie Stering Committee. A randomised blinded trial of clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1333-8.
25. Bero LA et al. The publication of sponsored symposiums in medical Journals. *N Engl J Med* 1992;**327**:1135-40.
26. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996;**124**:485-9.
27. Djulbegovic B et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000;**356**:635-8.
28. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. In *J Technol Assess Health Care* 1996;**12**:209-37.
29. Stelfox HT et al. Conflict of interest in the debate over calcium channel antagonists. *N Engl J Med* 1998;**338**:101-6.
30. Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;**342**:1539-44.
31. Jadad AR et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses. A comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998;**280**:278-80.
32. Moayyedi P et al. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000;**321**:659-64.

## 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 è 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, in quanto lo può indurre a una sovrastima dell'impatto terapeutico.

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 (dall'inglese Number Needed to Treat), un indicatore particolarmente utile in campo clinico in quanto offre al medico la possibilità di porre in rapporto l'efficacia del trattamento (espressa dalla RRR) con il rischio dell'evento sfavorevole in assenza di trattamento (CER): è chiaro infatti che un trattamento efficace ha un'utilità clinica tanto maggiore quanto più elevato è il rischio di base.

**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*

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Studio randomizzato di riduzione del colesterolo in 4.444

pazienti con cardiopatia ischemica (*Lancet* 1994; 344:1383-9).

*Numero di soggetti*

4.444 soggetti, di cui 3.617 maschi e 827 femmine, con pregresso IMA e/o con angina e colesterolemia fra 212 e 309 mg/dl.

*Trattamento*

Gruppo sperimentale (2.221 pazienti): 20 mg/die di simvastatina, eventualmente riducendo a 10 mg/die o aumentando fino ad un massimo di 40 mg/die (qb a ridurre la colesterolemia a 200 mg/dl). Gruppo placebo: 2.223 pazienti. La durata media del trattamento è di 5,4 anni.

*Risultati*

Mortalità coronarica: pazienti del gruppo simvastatina: 111; del gruppo placebo: 189.

*Calcoli*

Incidenza di mortalità coronarica gruppo simvastatina

$$(\text{EER}) = \frac{111}{2.221} = 0,05 (5\%)$$

Incidenza di mortalità coronarica gruppo placebo

$$(\text{CER}) = \frac{189}{2.223} = 0,085 (8,5\%)$$

Riduzione relativa del rischio di mortalità coronarica

$$\% (\text{RRR}) = \frac{(0,085 - 0,05) \times 100}{0,085} = 42\%$$

Riduzione assoluta del rischio di mortalità coronarica

$$(\text{ARR}) = (0,085 - 0,05) = 0,035 (3,5\%)$$

Numero di pazienti necessario per prevenire una morte coronarica

$$(\text{NNT}) = \frac{1}{0,035} = 29 \text{ soggetti}$$

**Considerazioni finali**

1. I risultati dello studio 4S mostrano che, rispetto ai controlli, i pazienti con colesterolemia fra 212 e 309 mg/dl e con pregresso IMA o con angina, presentano una riduzione relativa del 42% dell'incidenza di morte coronarica se trattati con simvastatina. Questa espressione, statisticamente corretta (RRR), non riassume però appieno il significato clinico della ricerca e tende a sovrastimare l'impatto terapeutico.
2. Osservando i risultati numerici della ricerca si rileva infatti che l'incidenza di mortalità coronarica è del 5% nei soggetti trattati e dell'8,5% nei controlli: la differenza tra le due cifre, pari a 3,5%, rappresenta la riduzione assoluta del rischio di mortalità coronarica (ARR).
3. Detto in altri termini, se si trattano 1.000 pazienti per oltre 5 anni, 915 non moriranno anche se assumono placebo, 50 moriranno anche se assumono simvastatina, per cui soltanto 35 di essi eviteranno il decesso se verranno trattati con simvastatina. Non si sa tra i 1.000 pazienti quali siano i 35 che otterranno vantaggio dal trattamento.
4. Questo risultato è efficacemente esprimibile con NNT, cioè devono essere trattati per oltre cinque anni 29 pazienti per evitare un evento indesiderato.
5. E' dimostrato che quando i risultati di uno studio sono espressi solo come RRR, i medici sono indotti ad interpretarli in termini falsamente ottimistici; è pertanto necessario, nella valutazione degli studi terapeutici, esaminare anche l'ARR e l'NNT da essa ricavati.



# La legge 648/96: farmaci a carico del SSN per patologie prive di valida alternativa terapeutica

La Commissione Unica del Farmaco con provvedimento datato 20 luglio 2000, pubblicato nella GU n. 219 del 19/09/00 con *errata corrige* sulla GU n. 232 del 04/10/00, ha istituito, ai sensi della legge 648/96, un elenco di medicinali erogabili a totale carico del SSN, allo scopo di rispondere tempestivamente a situazioni di carenze terapeutiche, ovvero patologie per le quali "non esista valida alternativa terapeutica". In tale elenco, aggiornato periodicamente dalla Commissione, possono essere inseriti medicinali per i quali siano disponibili i risultati di studi clinici di fase II con le seguenti caratteristiche:

- a. medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero ma non sul territorio nazionale;
- b. medicinali sottoposti a sperimentazione clinica;
- c. medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Da quanto sopra premesso, appare evidente come la sorveglianza epidemiologica sul loro impiego diventi essenziale, in quanto tali medicinali rivestono un'importanza prioritaria, in patologie caratterizzate dall'assenza di valide terapie, in un ambito di utilizzo che riguarda prevalentemente malattie rare, ed in un'ottica di protezione della salute del paziente.

Poiché i medicinali inseriti in elenco non sono valutati da questo Ministero sotto il profilo della qualità, sicurezza ed efficacia ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'indicazione terapeutica proposta, si ritiene opportuno procedere ad una verifica periodica della loro sicurezza e ad un'analisi costante del quadro complessivo delle risposte terapeutiche in patologie gravi e caratterizzate da una situazione di incertezza terapeutica.

A tal fine, nei singoli provvedimenti ministeriali concernenti l'inserimento di detti medicinali, sono specificati gli indicatori che si ritiene opportuno monitorare. Per svolgere questa attività di monitoraggio clinico è prevista l'istituzione di appositi Registri da parte delle strutture sanitarie prescrittrici, i cui dati raccolti devono essere inviati trimestralmente al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, in un contesto di collaborazione con i clinici. La Commissione Unica del Farmaco procederà ad una verifica periodica di questi dati che, si ricorda, sono di competenza del Ministero della Sanità, e deciderà in merito al mantenimento o all'esclusione di un medicinale dall'elenco stesso, in un'ottica di sorveglianza attenta delle possibilità terapeutiche a disposizione.

L'inserimento di un medicinale nell'elenco può avvenire su iniziativa della CUF o su proposta di Associazioni di malati, Società scientifiche, Aziende sanitarie, Università, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.

Per esprimere il proprio parere in relazione ad una domanda di inserimento di un medicinale nell'elenco, la CUF richiede un'articolata documentazione di supporto che deve comprendere:

- a. una relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne evidenzia la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica;
- b. la descrizione del piano terapeutico proposto;
- c. i dati indicativi sul costo del trattamento per paziente (mensile o per ciclo di terapia);
- d. lo stato autorizzativo del medicinale in Italia ed all'estero con l'indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice;
- e. la documentazione disponibile, quale: pubblicazioni scientifiche, risultati di studi clinici di fase prima e seconda, con riferimento anche alla qualità e sicurezza del medicinale, informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso.

Altro aspetto di particolare rilievo è rappresentato dall'informazione da fornire al paziente, acquisendo il consenso informato scritto secondo le modalità di cui all'allegato 1 al provvedimento del 20/07/00, con un attento riguardo alle aspettative che si vanno a creare e al rispetto della volontà del paziente.

La dispensazione di questi medicinali, erogabili a carico del SSN nell'ambito della spesa programmata per l'assistenza farmaceutica, entro un onere di trenta miliardi di lire per anno, può essere effettuata dal Servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici oppure dal Servizio farmaceutico dell'Azienda sanitaria locale di residenza dei pazienti che vi provvede nell'ambito dell'assegnazione del Fondo sanitario, disposta dalla Regione anche tenendo conto della distribuzione sul territorio dei pazienti di cui trattasi (v. Circolare del Ministero della Sanità 30/08/99, n. 13, pubblicata nella GU n. 297 del 20/12/99).

Da ricordare, inoltre, il monitoraggio dei dati di spesa per il quale è prevista la trasmissione trimestrale al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, da parte degli Assessorati alla Sanità utilizzando l'apposito Modulo che fa parte integrante del succitato provvedimento 20/07/00.

Tabella 1. Medicinali a totale carico del SSN ai sensi della legge 648/96 alla data del 07/11/00

Medicinale	Patologia	GU n./anno
<b>Ac. Cis-Retinoico</b>	Trattamento adiuvante neuroblastoma stadio 3° e 4°	219/00 Err. Corr. 232/00
<b>Adenosin-Deaminasi (Adagen)</b>	Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosindeaminasi	51/99
<b>Arginina</b>	Patologie conseguenti a difetti enzimatici del ciclo dell'urea	237/97 58/00
<b>Ciclosporina A</b>	Nefrite lupica	297/99
<b>Epoetina Alfa E Beta</b>	Emoglobinuria parossistica notturna	58/98
<b>Epoetina Alfa E Beta</b>	Sindromi mielodisplastiche	58/00
<b>Interferone Alfa Naturale</b>	Linfoma cutaneo a cellule T	133/99
<b>Interferone Alfa Ricombinante</b>	Particolari Emangiomi	237/97 50/99
<b>Interferone Alfa Ricombinante</b>	Forme refrattarie M. di Behcet	237/97 92/99
<b>Interferone Alfa Ricombinante</b>	Trombocitemia essenziale	133/99
<b>Interferone Gamma</b>	Fibrosi polmonare idiopatica	138/00
<b>Lamivudina</b>	Profilassi recidive Epatite HBV correlata dopo trapianto di fegato, in pz. HBV-DNA positivi prima del trapianto, in associazione con IgG specifiche	219/00 Err. Corr. 232/00
<b>Levocarnitina</b>	Acidurie organiche	138/00
<b>Micofenolato Mofetile</b>	LES attivo, refrattario o intollerante trattamento convenzionale	219/00 Err. Corr. 232/00
<b>Micofenolato Mofetile</b>	Malattia "trapianto verso ospite" acuta e cronica, resistente o intollerante tratt. 1° e 2° linea, dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche	219/00 Err. Corr. 232/00
<b>Mifepristone</b>	Sindrome di Cushing di origine paraneoplastica	51/99
<b>Mitotane (Lysodren)</b>	Carcinoma del surrene inoperabile e/o metastatizzato	285/97 92/99
<b>Mitotane (Lysodren)</b>	Sindrome di Cushing grave	207/00
<b>Octreotide</b>	Diarrea secretoria refrattaria	137/99
<b>Octreotide</b>	Ipotensione ortostatica grave in disfunzioni generalizzate del Sistema Nervoso Vegetativo	138/00
<b>Ribavirina</b>	Terapia della recidiva da HCV in pazienti sottoposti a trapianto di fegato per epatopatia cronica C	297/99
<b>Temozolomide</b>	Gliomi maligni ricorrenti	58/98 133/99
<b>Testolattone</b>	Pubertà precoce non gonadotropino dipendente	7/99
<b>Tetraidrobiopterina</b>	Iperfenilalaninemia da carenza congenita di 6-piruvoiltetraidropterina sintetasi	282/98
<b>Trientine Cl.</b>	Morbo di Wilson	258/99
<b>Verteporfina</b>	Neovascolarizzazione subcoroidale nella degenerazione maculare legata all'età	138/00
<b>Zinco Solfato</b>	Morbo di Wilson	58/00

## La ricetta medica non ripetibile

“Sono soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta i medicinali che presentano una o più delle caratteristiche previste per i medicinali soggetti a prescrizione medica e che possono determinare, con l’uso continuato, stati tossici o possono comportare, comunque, rischi particolarmente elevati per la salute” (D. Lgs. n. 539/92, art. 5 comma 1). La norma tecnica di riferimento è contenuta nella Tabella 5 della Farmacopea Ufficiale (FU), X ed. “Elenco dei prodotti la cui vendita è subordinata a presentazione di ricetta medica da rinnovare volta per volta e da ritirare dal farmacista anche quando detti prodotti fanno parte di medicinali composti o di specialità medicinali”.

La ricetta è valida 10 giorni escluso quello del rilascio (tre mesi per i galenici magistrali), limite che va rispettato anche nel caso di prescrizione in regime di assistenza SSN. In caso di spedizione dopo tale termine, la ricetta può non essere ammessa al pagamento, e possono essere applicate le specifiche sanzioni previste dal D. Lgs. n. 539/92.

Il farmacista deve riportare il prezzo e la data di spedizione sulla ricetta, che va obbligatoriamente ritirata e conservata in originale per sei mesi, qualora non vada consegnata al SSN per il rimborso del prezzo. Dopo tale termine, il farmacista deve provvedere alla distruzione della ricetta con modalità tali che impediscano la diffusione dei dati personali del paziente (D. Lgs. n. 282/99, art. 4 comma 5). È comunque subordinata a presentazione obbligatoria della ricetta medica da rinnovare volta per volta e da ritirare dal farmacista, la vendita dei medicinali soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio per i quali il Ministero della Sanità faccia obbligo di riportare sulle etichette la

dicitura “*Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta*”.

Il medico deve indicare sulla ricetta:

1. nome e cognome del paziente (o iniziali o codice alfa numerico, nei casi in cui disposizioni di carattere speciale richiedono la riservatezza dei trattamenti). Attualmente le condizioni previste dalla legge per la salvaguardia dell'anonimato riguardano la prescrizione di specialità medicinali per indicazioni, vie o modalità di somministrazione diverse da quelle autorizzate, nonché le prescrizioni di preparazioni magistrali. Esistono delle previsioni di garanzia dell'anonimato per quanto riguarda le rilevazioni epidemiologiche e statistiche dell'infezione HIV, nel caso di terapia volontaria e per chi faccia uso di sostanze stupefacenti;
2. quantità totale da dispensare (numero di confezioni);
3. dosaggio, se in commercio ne è presente più di uno;
4. confezione, se in commercio ne è presente più di una;
5. data e firma.

In nessun caso comunque il medico può rendere ripetibile una ricetta da rinnovare volta per volta; eventuali diciture apposte sulla ricetta (ad es. “ricetta ripetibile”) non hanno alcun valore.

Il medico deve essere identificabile, dunque non è sufficiente l'apposizione della sola firma, ma è necessaria una intestazione a stampa sulla ricetta, un timbro recante o meno il codice regionale, o altro mezzo idoneo.

A queste disposizioni di carattere generale vanno affiancati, in casi particolari, ulteriori formalismi e restrizioni. Nella Tabella 1 vengono indicati alcuni esempi relativi a questi casi.

**Tabella 1. Alcune particolari disposizioni relative alle ricette non ripetibili**

Tipologia di restrizione	Principio attivo	Specialità	Note
Dispensazione limitata ad una sola confezione	Flunitrazepam (Tab. IV DPR 309/90)	Roipnol, Valsera, Darkene	Tutte le confezioni sono in fascia C
Dispensazione limitata a non più di due confezioni	Buprenorfina (Tab. IV DPR 309/90)	Temgesic in compresse	Tutte le confezioni sono in fascia A
La prescrizione medica non deve contenere più di due confezioni per volta e comunque non superare complessivamente 16 unità posologiche	Sildenafil	Viagra	Tutte le confezioni sono in fascia C
Nella ricetta il medico deve dichiarare di aver fornito al paziente tutte le informazioni su dosi, effetti collaterali, modalità tecniche necessarie per una utilizzazione informata del prodotto	Alprostadil	Caverject	Le uniche confezioni in fascia A75 contengono 1 flacone da 10 mcg, tutte le altre sono in fascia C

Nella Tabella 2 sono riportate schematicamente le sanzioni, amministrative e/o penali, a carico di medici e farmacisti in caso di mancata osservanza delle

disposizioni relative alla prescrizione e alla dispensazione di medicinali soggetti a ricetta medica non ripetibile.

**Tabella 2. Sanzioni relative alla mancata osservanza delle disposizioni in merito a medicinali soggetti a prescrizione medica non ripetibile**

Per il medico	Non osservanza delle modalità di prescrizione	Sanzione <i>amministrativa</i> da L.300.000 a L.1.800.000
Per il farmacista	Vendita senza presentazione di ricetta o con ricetta non valida	Sanzione <i>amministrativa</i> da L.500.000 a L.3.000.000 e chiusura facoltativa della farmacia da parte dell'Azienda USL fino ad un massimo 30 giorni
	Nel caso di sostanze stupefacenti di cui alle tabelle IV, V e VI del DPR 309/90, per vendita senza ricetta o per non aver trattenuto la ricetta stessa	Sanzione <i>penale</i> con ammenda da L.50.000 a L.500.000

Si ricorda infine che nel Repertorio Farmaceutico Italiano (REFI) e nell'Informatore Farmaceutico sono indicati i farmaci che possono essere erogati solo in seguito a presentazione di ricetta medica non ripetibile (sigla di riferimento RNR). Per avere informazioni

circa la tipologia di ricetta necessaria alla prescrizione di medicinali, oltre alla consultazione di tali fonti, il medico potrà utilmente rivolgersi al Servizio Farmaceutico della ASL competente per territorio o alle farmacie aperte al pubblico.



## Introduzione alla farmacoeconomia

### Il contesto di riferimento

Tutti i moderni sistemi sanitari negli ultimi anni si sono trovati a dover gestire una realtà molto complessa, caratterizzata dall'esplosione dei costi, a fronte di limitate risorse da impegnare.

L'avvio di nuove terapie farmacologiche ad alto costo, l'aumento progressivo del consumo dei farmaci e il conseguente incremento della spesa hanno imposto ai soggetti istituzionalmente coinvolti nella gestione della sanità pubblica l'esigenza di razionalizzare l'impiego delle risorse.

Questo ha comportato la necessità di applicare, anche in campo sanitario, alcune tecniche di valutazione tipiche dell'analisi economica, al fine di attuare delle scelte che ripartiscano nel miglior modo possibile le scarse risorse disponibili.

### La farmacoeconomia come strumento di allocazione razionale delle risorse sanitarie

In quanto metodo di valutazione utile a chi prende decisioni in tema di allocazione delle risorse, specialmente in ambito pubblico, la farmacoeconomia – insieme all'economia sanitaria – può fornire molti strumenti per una corretta programmazione degli interventi.

La farmacoeconomia può essere definita come la ricerca che identifica, misura e confronta i costi (ad esempio le risorse impiegate) ed i risultati dovuti ai farmaci e alle procedure terapeutiche.

La possibilità di confrontare i vari trattamenti alternativi per individuare quello che presenta il miglior rapporto beneficio/costo, costituisce non solo una grande opportunità per razionalizzare l'impiego delle risorse, ma anche un dovere etico-sociale.

Infatti, anche sotto il profilo etico, il medico che induce un consumo di risorse per curare il proprio paziente, dovrebbe considerare che le sue scelte sottraggono beneficio ad altri.

I medici, però, per tradizione culturale, sono stati abituati a considerare la salute come bene assoluto, e come tale svincolato da condizionamenti di tipo economico. Conseguentemente si è diffusa tra i medici la convinzione che gli atti posti in essere nell'esercizio della loro professione dovessero essere giustificati esclusivamente dall'efficienza nella prevenzione e nella cura dei pazienti, indipendentemente dal costo dei singoli interventi.

Da qualche tempo, tuttavia, si sta affermando anche tra i medici un atteggiamento diverso: gli operatori sanitari più attenti hanno sentito l'esigenza di completare le proprie conoscenze aprendosi ad una prospettiva "economica" del proprio agire, sollecitati anche dalla diffusione di una cultura scientifica che tende a validare empiricamente le scelte e a giustificarle in base ad una serie di valori etico-sociali.

Il medico, quale principale ordinatore della spesa sanitaria e farmaceutica, è implicitamente coinvolto nelle analisi farmacoeconomiche e sembra quindi necessario ed inevitabile che ne acquisisca almeno gli elementi fondamentali.

In questo modo i medici potrebbero intraprendere un percorso critico che, comportando un miglioramento della capacità prescrittiva, contribuirebbe alla riqualificazione della spesa farmaceutica nell'ambito della spesa sanitaria globale.

Relativamente ai trattamenti farmacologici, infatti, la conoscenza, ad esempio, del rapporto beneficio/costo e la possibilità correlata di trarre un giudizio di convenienza sono importanti elementi offerti dalla farmacoeconomia per poter razionalizzare la prescrizione dei farmaci.

### Applicabilità della farmacoeconomia alle decisioni sull'impiego dei farmaci: cautele e limiti

Bisogna naturalmente essere consapevoli non solo dell'utilità, ma anche dei limiti degli studi di farmacoeconomia: la loro qualità, infatti, dipende fortemente dalla correttezza metodologica e dall'obiettività con cui vengono impostati e condotti. Affinché le analisi farmacoeconomiche non si trasformino in strumenti promozionali, e non siano condizionate da variabili soggettive, dovrebbero essere eseguite da strutture indipendenti che scelgano gli obiettivi in base alla loro rilevanza sanitaria e non a quella commerciale. Tali analisi, pertanto, possono acquisire validità soltanto se utilizzano dati attendibili che derivano da meta-analisi o, comunque, da studi clinici metodologicamente ben condotti. Di questo devono quindi essere consapevoli i medici ed i farmacisti per poter leggere ed interpretare in modo critico le ormai numerosissime pubblicazioni dedicate all'argomento.

### Presentazione delle principali tecniche farmacoeconomiche

Alla luce di queste considerazioni, la serie di articoli che verranno presentati in questa rubrica ha lo scopo di

contribuire, almeno in parte, alla diffusione delle basi della farmacoeconomia, affinché possano divenire patrimonio comune degli operatori sanitari in una realtà complessa in cui si rende indispensabile una mediazione fra gli interessi del singolo paziente e quelli di tutti i cittadini, anche attraverso la capacità di gestire le scelte secondo criteri di costo/efficacia, e non solo di rischio/beneficio.

Ci limiteremo, in questa sede, a portare all'attenzione dei lettori le caratteristiche fondamentali dei principali modelli dell'analisi farmacoeconomica, attraverso la definizione degli stessi e l'illustrazione del tipo di risultato prodotto, rinviando ulteriori approfondimenti ed esempi di applicazione ai prossimi numeri del *Bollettino*.

## Le principali tecniche dell'analisi farmacoeconomica

1. **Analisi di minimizzazione dei costi (CMA: *Cost Minimization Analysis*)**: si applica per determinare quale sia il trattamento più economico nell'ambito di più alternative aventi la stessa efficacia e finalità terapeutiche simili;
2. **Analisi costo/efficacia (CEA: *Cost/Effectiveness\* Analysis*)**: serve a calcolare il rapporto tra costi e benefici (esprimendo il beneficio in unità cliniche o fisiche) in relazione ad un singolo trattamento oppure nel confronto tra più trattamenti finalizzati allo stesso scopo terapeutico, ma aventi diversa efficacia clinica;
3. **Analisi costo/beneficio (CBA: *Cost/Benefit Analysis*)**: si usa per calcolare il rapporto tra costi e benefici clinici (entrambi espressi in termini monetari); si esegue in relazione ad un singolo trattamento ovvero nel confronto tra più trattamenti che hanno lo stesso scopo terapeutico, ma efficacia clinica differente;
4. **Analisi costo/utilità (CUA: *Cost/Utility Analysis*)**: si applica per calcolare il rapporto tra costi e benefici monetizzando il costo ed esprimendo il beneficio in unità cliniche che incorporano una stima della qualità di vita dei pazienti (i cosiddetti *quality-adjusted life years* o QALYs).

I metodi di valutazione economica presentati rientrano nella categoria delle tecniche di analisi "complete", in quanto valutano sia i costi sia le conseguenze delle alternative terapeutiche; tali metodi possono quindi essere ricondotti ad un unico principio: l'analisi di uno o più interventi attraverso il confronto tra le risorse necessarie alla realizzazione (*input*) e le conseguenze e gli effetti derivanti (*outcome*). Queste quattro fondamentali tecniche si differenziano per finalità e obiettivi, per le peculiarità dei risultati terapeutici considerati e per le unità di misura scelte per quantificare gli *outcome*. Hanno invece in comune l'unità di misura dei costi che sono sempre espressi in valori monetari.

L'applicazione delle tecniche "complete" nelle valutazioni farmacoeconomiche deve essere privilegiata rispetto a quella delle tecniche cosiddette "parziali", in quanto queste ultime, considerando solo i costi o solo le conseguenze di due o più alternative, non sono in grado di fornire elementi decisivi per poter valutare la convenienza di una scelta tra programmi terapeutici diversi.

\*Il termine italiano "efficacia" traduce i due termini inglesi *efficacy* ed *effectiveness*. Nei paesi anglosassoni tali termini hanno una diversa accezione. *Efficacy* è l'efficacia di un trattamento dimostrata misurando il beneficio prodotto in una popolazione studiata in condizioni ideali di attuazione di tale trattamento. Classicamente la dimostrazione di *efficacy* si ottiene mediante studi clinici controllati randomizzati. *Effectiveness* è invece l'efficacia dello stesso trattamento misurata attraverso il beneficio prodotto in un ambito non più sperimentale, ma di normale pratica clinica: è quindi riferita ad una popolazione il più possibile prossima a quella reale e in condizioni di pratica clinica normali (v. *BIF* 2000;1:36-7).