

Bolif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

4/08

- 157 **Incretine: il sistema di monitoraggio dell'AIFA**
- 166 **L'informazione sulla terapia ormonale post menopausale**
- 172 **Appropriatezza prescrittiva della ticlopidina**
- 176 **Ceftriaxone e reazioni avverse nei bambini**
- 182 **Errori nel rapporto medico-paziente**



Bimestrale
dell'Agencia
Italiana
del Farmaco

bif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore scientifico
Antonio Addis

Comitato scientifico
Marco Bobbio
Fausto Bodini
Franca De Lazzari
Albano Del Favero
Nicola Montanaro
Luigi Pagliaro
Paolo Preziosi
Alessandro Rosselli
Alessandro Tagliamonte
Gianni Tognoni
Francesca Tosolini
Massimo Valsecchi

Redazione
Elisabetta Neri
Linda Pierattini
Francesca Rocchi
Carmela Santuccio
Valeria Severi

Segreteria di Redazione
Monica Pirri

Redazione editoriale
Il Pensiero Scientifico
Editore
Via Bradano, 3/c
00199 Roma
Tel. 06 862 82 335
Fax 06 862 82 250
pensiero@pensiero.it
www.pensiero.it

Responsabile
Manuela Baroncini

Comunicazioni
e osservazioni
al Bollettino dovranno
essere inoltrate presso:
Redazione
Bollettino d'Informazione
sui Farmaci
Agenzia Italiana
del Farmaco
Via della Sierra Nevada, 60
00144 Roma
Fax 06 597 84 657
bif@aifa.gov.it
www.agenziafarmaco.it

In caso si desideri ricevere
il Bif ad un recapito diverso,
è necessario utilizzare
il modulo apposito
presente all'interno
del fascicolo, da inviare
al fax n. 02 248 60 139

© Agenzia Italiana del Farmaco

La riproduzione
e la divulgazione
dei contenuti del Bif
sono consentite fatti salvi
la citazione della fonte
e il rispetto dell'integrità
dei dati utilizzati.

Autorizzazione
del Tribunale di Roma
in corso di registrazione.
Direttore responsabile
Antonio Addis

Eventuali incongruenze
cronologiche tra il materiale
citato e la data
di pubblicazione del Bif
sono dovute alla numerazione
in arretrato del Bollettino.
Fa testo la data di chiusura
in tipografia.

Questo numero
è stato chiuso
in ottobre 2008.

Stampa
Istituto Poligrafico
e Zecca dello Stato

A questo numero, oltre ai componenti del comitato
scientifico e della redazione, hanno contribuito:

come autore
M.C. Barbera,
M. Baroncini,
M.L. Casini,
C. Cupani,
E. Donnarumma,
E.S. Giustini,
E. Marotta,
E. Matarangolo,
P. Mosconi,
I. Pagano,
F. Renda,
L. Tonon,
M. Venturini

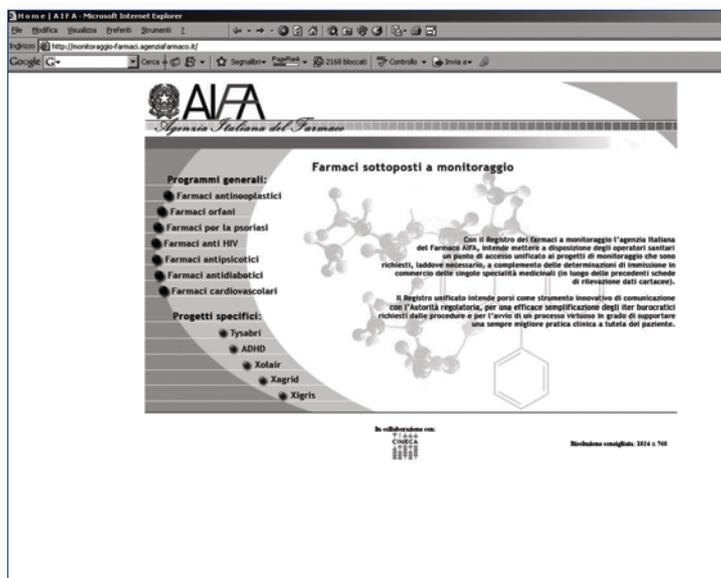
come collaboratore
R. Cuscito,
G. Marchesini,
M. Venegoni



La via italiana agli studi di post-marketing

Un recente editoriale della rivista *Dermatology* titola *Psocare: Italy shows the way in post-marketing studies*¹. L'entusiasmo dei due autori olandesi è legato alla pubblicazione sullo stesso numero dei risultati derivanti da uno dei registri prospettici che la nostra Agenzia ha messo in piedi. In particolare, i 140 centri che partecipano attivamente al progetto Psocare stanno restituendo i primi risultati di un'analisi prospettica che segue i trattamenti sistemici moderati e gravi per la psoriasi. Lo studio analizza quanto l'indice di massa corporea (*Body mass index*) influisce sulla risposta clinica ai trattamenti sistemici per la psoriasi². Il registro raccoglie anche molte altre informazioni circa stili di vita, tipo di trattamento, eventi medici (ospedalizzazioni, nuove diagnosi e visite specialistiche), reazioni avverse, e non finirà certo con questa prima pubblicazione di fornire dati originali sulla psoriasi e sulle nuove terapie disponibili per il suo trattamento.

Recentemente lo stesso approccio – che lega la prescrizione di nuove terapie ad un protocollo di analisi post-marketing sul profilo beneficio/rischio nella pratica clinica – è stato utilizzato per una serie di molecole che vanno dai nuovi farmaci antitumorali alle terapie psichiatriche nei bambini. L'idea di fondo nasce dalla constatazione dell'incertezza che accompagna sempre più spesso la registrazione di nuovi medicinali e dalla mancanza di dati che permettano di capire come l'indicazione terapeutica verrà nei fatti recepita nella normale pratica clinica. Di ciò si sono resi conto, nel tempo, tutti gli attori in gioco: clinici, pazienti ed anche le stesse industrie del farmaco. Di fatti gli studi clinici riportano l'efficacia della terapia facendo riferimento a condizioni ideali, con popolazioni di pazienti che sottostanno a rigidi criteri di inclusione ed esclusione. Le popolazioni spesso estranee a queste



<http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>

osservazioni (anziani, bambini, pazienti con importanti co-morbilità o con una storia di altri trattamenti e di particolari stili di vita, donne in gravidanza) entrano in contatto con le nuove terapie solo all'effettiva commercializzazione dei medicinali. Per questi è necessario un monitoraggio che non può basarsi solo sul meccanismo – comunque indispensabile – delle segnalazioni spontanee. Insomma, nel caso specifico si è trattato di una misura di efficienza in popolazione eterogenea misurata a 16 settimane di trattamento sistemico per la psoriasi. In altri casi ancora si tratta di verificare il *place on therapy* di nuove terapie antidiabetiche, antianginose, neurologiche, psichiatriche (nei bambini), oncologiche, ecc.

Un'indagine della Food and Drug Administration rileva che solo il 34% dei 2701 studi di post-marketing che le aziende si erano impegnate a fare al momento della registrazione è stato effettivamente onorato^{3,4}. È chiaro quindi che l'usuale approccio basato sulla richiesta esplicita alla ditta di condurre uno studio post-marketing da parte dell'ente regolatore non è una strada abbastanza efficiente per essere sicuri di verificare nel tempo il grado di incertezza che accompagna la registrazione di nuovi medicinali. In questo contesto l'approccio italiano

risulta originale nella misura in cui il monitoraggio viene affidato a strutture non-profit indipendenti sia dalle aziende produttrici di medicinali sia dalla struttura regolatoria.

A ciò si aggiunge il fatto che uno specifico protocollo assicura una presa in carico "globale" del paziente. Ciò rappresenta la migliore attenzione possibile per i nuovi farmaci che altrimenti corrono il rischio di sommarsi semplicemente alle terapie standard.

Purtroppo però i monitoraggi spesso sono stati letti esclusivamente come dei processi utili a limitare l'accesso al medicinale. Per quanto sia innegabile che le procedure associate al monitoraggio comportino il bisogno di un tempo e di sforzi maggiori da parte dell'operatore sanitario, la reportistica fino ad oggi prodotta e i dati pubblicati dimostrano quanto l'operazione non sia pensata come mera burocrazia aggiuntiva. Piuttosto, invece, emerge la possibilità di ottenere nuovi ed interessanti dati che confermino o meno la decisione regolatoria iniziale. I quesiti iniziali che hanno portato alla strutturazione dei registri non riguardano solo e sempre i farmaci ad alto costo. Naturalmente gli stessi strumenti risultano utili anche per cercare di approfondire i fattori che condizionano la variabilità prescrittiva nel territorio. Per questo sarebbe sempre più auspicabile l'adozione

da parte delle realtà locali dei registri come piattaforma da cui partire per processi di audit e verifica dell'appropriatezza prescrittiva.

La variabilità è legata a processi diagnostici, ad una epidemiologia, a confidenze terapeutiche o solo a strategie di mercato differenti? Ancora una volta domande che seguono il medicinale nel tempo e a cui una Agenzia regolatoria, con una forte missione in salute pubblica, non può rinunciare a cercare una risposta. Forse è proprio questa la *via italiana*. **bif**

Bibliografia

1. Nijsten T, Wakkee M. Psocare: Italy shows the way in post-marketing studies. *Dermatology* 2008; 217: 362-4.
2. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology* 2008; 217: 365-73.
3. Garattini S, Bertele V. How can we regulate medicines better? *BMJ* 2007; 335: 803-5.
4. Stern RS, Nijsten T. Insuring rapid and robust safety assessment. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 857-8.

Bifad. La formazione a distanza del Bif nell'ambito del Progetto ECCE

Il Progetto ECCE: un metodo di successo

Come nella spesso discussa formazione a carattere residenziale i workshop a piccoli gruppi sembrano essere la modalità educativa da privilegiare, nella formazione a distanza (FAD) il metodo del *problem solving* appare come il più promettente¹. Commentando la scelta originaria del Progetto ECCE, è stato sottolineato come si sia "pensato che la riproduzione di un caso clinico riconducesse alla pratica quotidiana e fornisse quindi uno strumento di formazione ideale per il medico"². Il case report si sposa perfettamente con l'ottica del *problem based learning*; i problemi vengono presentati agli studenti nello stesso modo in cui si propongono nel mondo reale. Oltre a questo, non è di secondaria importanza che il discente – l'operatore sanitario chiamato a completare i percorsi – ha gran parte della responsabilità dell'apprendimento, essendo spinto ad assumere un ruolo attivo nella formulazione delle ipotesi, nell'impostazione della strategia di acquisizione delle risorse conoscitive, nel reperimento degli item di sapere archiviati nelle fonti di background. Il *problem based learning* è dunque un metodo di apprendimento fortemente centrato sul discente. La relazione tra docenti ed "allievi" assume una connotazione di relazione tra pari, che deve essere percepita dall'operatore chiamato ad aggiornarsi anche nel rapporto con il *tutor*.

Un'ulteriore caratteristica molto suggestiva, che certamente aggiunge valore alla didattica in medicina basata sullo studio di casi, è nell'importanza del momento della "riflessione". Come ha scritto Paola Binetti, "risulta evidente come la riflessione sia strumentale ad un ambiente di apprendimento grazie al processo che si sviluppa nello scrivere messaggi: formulazione, verbalizzazione e riflessione. La riflessione viene promossa anche dalla necessità di rileggere sempre un messaggio prima di cliccare sul tasto «Invia» per verificare il tono e gli errori di battitura"³. Riflettere è un passaggio fondamentale del percorso di apprendimento; il format "a gradini" scelto fino ad oggi dalla FAD dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è quindi propedeutico ad una graduale, efficace crescita nell'acquisizione delle conoscenze. "Affrontare un caso/percorso di ECCE permette in sostanza al medico di formarsi sulla descrizione di un

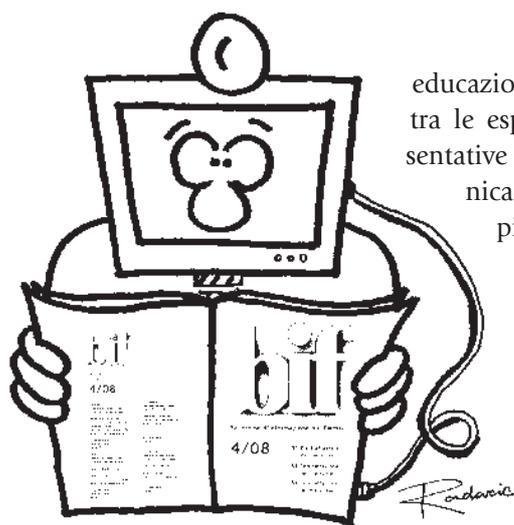
paziente, simile a quelli che incontra, con un nome, una possibile diagnosi, alcuni sintomi che si modificano, e una storia interattiva che si svolge e si arricchisce di elementi nel tempo. Le prove di efficacia sono calate nella realtà professionale quotidiana"⁴.

Il caso clinico come "genere letterario" specialistico gode dunque di una rinnovata considerazione; tra il 1997 e il 2002 sono stati pubblicati in letteratura medica più di 240 mila case report⁵. Nel lustro successivo il ritmo di pubblicazione non sembra essere diminuito di molto se una ricerca su Medline indica in 220.674 il numero di casi editi dal 2002 ad oggi. Sono state da poco fondate, inoltre, due riviste ad accesso aperto dedicate esclusivamente alla presentazione di casi clinici: *The Journal of Medical Case Reports* (www.jmedicalcasereports.com) e *Cases Journal* (www.casesjournal.com). "Piuttosto che presentare nuovi dati, i report basati sulle prove intendono illustrare un processo", scrisse Fiona Godlee annunciando nel 1998 una nuova sezione del BMJ proprio dedicata agli "Evidence-based case reports"⁶. Da resoconti di questo tipo emerge tutta la valenza didattica che uno scenario clinico può avere nel momento in cui riesce a chiarire la successione delle tappe logiche che devono comporre il quadro del *clinical reasoning*.

Bifad: contenitore Fad del Bif

All'interno di ECCE (<http://aifa.progettoecce.it>)^{7,8}, Bifad è un progetto di formazione a distanza basato sul Bollettino d'Informazione dei Farmaci e destinato a medici e farmacisti. Tale progetto, infatti, propone percorsi formativi relativi ad aree tematico-disciplinari direttamente legate all'uso dei farmaci (farmacovigilanza, farmacoepidemiologia, uso appropriato dei medicinali, ecc.); nasce sotto il patrocinio del Ministero della Salute e dell'AIFA, con l'intento di trasformare in progetti di





educazione a distanza alcune tra le esperienze più rappresentative nel campo della clinica e della terapia delle più rilevanti problematiche di salute. Si tratta, pertanto, di percorsi formativi che non partono dalla patologia, bensì da problematiche direttamente connesse all'utilizzo dei farmaci, alla

scelta dei principi attivi, alla determinazione dell'avvio o della sospensione della terapia, all'utilizzazione dei medicinali nella gestione di problemi di salute in popolazioni speciali per biologia (bambini, gestanti, puerpere, anziani) o per biografia (immigrati, per esempio).

Ufficialmente, Bifad prende avvio alla fine del 2006 con la pubblicazione in sequenza di 8 casi clinici relativi alla terapia del dolore e all'uso clinico degli oppioidi, curati dal Gruppo di lavoro sulla Terapia del Lavoro costituito *ad hoc* all'interno della Commissione ministeriale sulla Terapia del Dolore; a dimostrazione dell'aderenza di questo Progetto a temi particolarmente cari all'Agenzia poiché di grande attualità e di notevole interesse sia per la salute pubblica, sia per la politica del farmaco. Nel corso del 2007, poi, il Progetto si arricchisce di 6 casi sull'evidence based medicine (EBM), ossia percorsi formativi specificamente finalizzati all'indagine e alla valutazione del passaggio dalla ricerca alla pratica clinica, con tre obiettivi prioritari: richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sull'EBM, incentivare l'uso delle evidenze scientifiche nella pratica clinica, sostenere l'attività degli operatori che già lavorano in modo EBM-oriented.

È, in ultimo, a partire dalla fine del 2007 che Bifad amplia il suo bacino di contenuti e di casistica clinica, ospitando – con cadenza settimanale – nuovi casi relativi ad aree tematiche cruciali per l'uso e la prescrizione dei medicinali.

Materiali e metodi

Nel periodo che va dal 18 dicembre 2006 al 30 luglio 2008 sono stati pubblicati nel contenitore Bifad 46 casi clinici suddivisi in 14 aree tematiche (cosiddetti "progetti disponibili").

Oltre alla terapia del dolore e all'EBM, sono stati resi disponibili agli utenti medici e farmacisti percorsi di formazione a distanza inerenti:

- compliance alla terapia
- interazioni tra farmaci e cibo
- farmaci e fitoterapia
- farmaci e salute mentale
- effetti indesiderati
- uso e prescrizione dei farmaci in età fertile e in gravidanza
- farmaci in pediatria
- farmaci per l'emergenza
- l'errore in terapia
- la decisione della terapia
- reazioni avverse ai farmaci.

Queste aree tematiche hanno ospitato di volta in volta uno o più casi clinici costruiti *ad hoc* per quello specifico argomento. Ai casi clinici inerenti quella particolare area tematica, si accompagna una scheda di background – o fonte di aggiornamento – utile e necessaria alla buona riuscita del percorso da parte del discente; materiale pertanto propedeutico al percorso stesso.

Le fonti di aggiornamento dei casi clinici sono costruite e redatte sulla base della letteratura evidence based, le cui referenze vengono selezionate a partire dal livello di evidenza. Una volta costruito il caso clinico, esso viene sottoposto a referaggio la cui valutazione finale viene fatta sulla base di una serie di criteri ineliminabili standardizzati (aderenza al contesto reale, qualità contenutistica e qualità formale, coerenza rispetto alla scheda di background). Proprio il sistema di revisione esterna dei casi garantisce la qualità del prodotto.

Una sintesi preliminare di dati e risultati Numero e caratteristiche degli iscritti

Dal 18 dicembre 2006 al 15 settembre 2008 (periodo di osservazione cui si riferiscono i dati a seguire), le iscrizioni a Bifad hanno raggiunto quota 3722, di cui 2212 maschi e 1510 femmine (complessivamente il Progetto ECCE – Medici, Infad, Bifad; SNLG; Ccm – alla stessa data ha toccato le 143.125 iscrizioni alla piattaforma).

L'andamento temporale delle iscrizioni a Bifad è stato abbastanza regolare con un massimo di 23 e un minimo di 8 iscrizioni nell'arco di un giorno.

Il range dell'età degli iscritti va dai 58 del più anziano (84 iscritti) ai 32 del più giovane (72 iscritti), con una media di 47 anni. Il numero più alto di iscritti ha 54 anni (196; 5,3% del totale), il numero più basso ne ha 36 (71; 1,92% del totale).

Se si considera invece la specialità degli utenti iscritti, ai primi due posti con una differenza di soli 23 iscritti ci sono farmacisti territoriali (579; 15,55%) e medici di

medicina generale (552; 14,83%). È un dato interessante quello che vede al terzo posto per numero (307; 8,25%) anestesisti e rianimatori: sebbene infatti temi e casi trattati in Bifad partano da un approccio per lo più generalista, essi risultano di interesse e di utilità anche a categorie altamente specializzate. Tra i primi 10 posti per specialità degli iscritti, si trovano ancora: medicina interna (223; 5,99%), farmacia ospedaliera (149; 4,0%), laureati in farmacia (140; 3,76%), medicina e chirurgia di accettazione e di urgenza (122; 3,28%), continuità assistenziale (119; 3,20%), pediatria e geriatria rispettivamente con 103 (2,77%) e 101 (2,71%) utenti.

Per quanto riguarda le fasce orarie di accesso, il più alto numero di connessioni alla piattaforma ECCE e di accesso a Bifad risulta tra le 9 e le 10 (677) e quello più basso tra le 2 e le 3 del mattino (6). Gli utenti che si connettono in fascia notturna (00-05) superano di poco il 2% (2,1). Tra le 7 e le 12, comunque, risulta il maggior numero di accessi ai percorsi.

La distribuzione geografica

Il più alto numero di iscritti a Bifad proviene dalla Lombardia che con i suoi 496 utenti rappresenta il 17,55% del totale, con Milano capolista delle province (206 iscritti). Sullo scalino più basso, invece, troviamo la Valle d'Aosta con 3 utenti Bifad (0,11%), provenienti tutti dal capoluogo. Poco più del 50% del totale di utenti (52,07%) si concentra nelle regioni del Nord, con i picchi di Lombardia, appunto, Piemonte (256), Veneto (249), Emilia-Romagna (233), a seguire Friuli Venezia Giulia (80) e Trentino Alto Adige (65). Ad eguagliare, però, alcune delle regioni settentrionali citate, troviamo al Centro il Lazio (266) e al Sud la Sicilia (208). Toscana e Sardegna si equivalgono (144) e la Campania, dopo la Sicilia, è la regione meridionale con più iscritti (157).

Dato curioso è la compresenza nel Lazio delle province con il maggiore e con il minore numero di iscritti, rispettivamente Roma (234; 8,28%) – cui segue appunto Milano – e Rieti (2; 0,07%).

I percorsi affrontati

Nel periodo di osservazione sono stati complessivamente iniziati 19.726 percorsi, di cui 18.594 finiti e 8531 superati al primo tentativo.

In tabella I sono elencati i primi 10 percorsi disponibili online e più "frequentati" nell'ambito del Progetto Bifad, aggiustati per giorni di presenza sul web.

I 10 percorsi che rilevano il maggior numero di accessi e di visite fanno parte dei primi due Progetti messi on line, in ordine di tempo, ossia quello sulla terapia del dolore e l'uso clinico degli oppioidi e quello sulla

EBM (vedi i percorsi: malattia da *Helicobacter pylori*, verruche, infezioni delle vie urinarie e polmonite comunitaria).

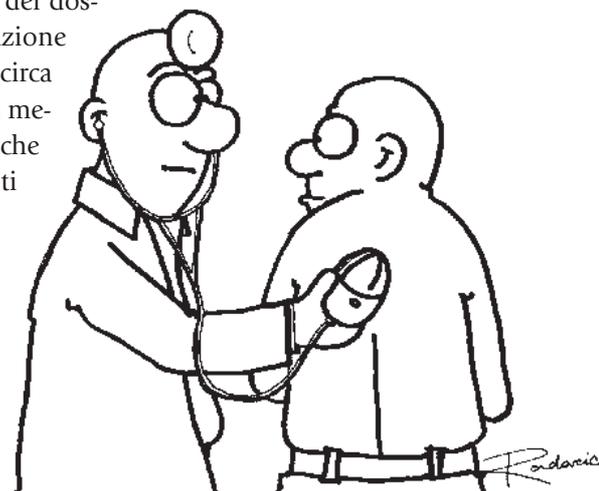
Va ricordato, inoltre, che i diversi Progetti di Bifad attualmente non erogano crediti ECM, in quanto in attesa di accreditamento da parte del Ministero della Salute. Nonostante ciò, le iscrizioni e gli accessi ai diversi progetti e percorsi sono di una certa rilevanza, a dimostrazione – si direbbe – di un bisogno formativo che vede proprio nella formazione a distanza un ottimo strumento di concretizzazione, utile non solo alla messa a punto o all'approfondimento delle proprie conoscenze, ma anche al miglioramento della propria pratica clinica e – conseguentemente – del rapporto con il paziente.

La parola agli utenti: questionario e commenti

Agli utenti viene richiesto di compilare obbligatoriamente un questionario (ministeriale) al termine di ciascun percorso, condizione questa che accomuna tutti i contenitori di formazione a distanza del Progetto ECCE.

Per quanto riguarda Bifad, sono stati compilati 5973 questionari da parte di medici e 2292 da parte di farmacisti. I risultati fanno emergere che:

- il 95,2% dei medici e il 93,8% dei farmacisti ritengono Bifad da "abbastanza rilevante" a "molto rilevante";
- il 95,7% di medici e il 95,6% di farmacisti considerano la qualità educativa dei percorsi Bifad da "soddisfacente" a "eccellente";
- il 91,4% dei medici e il 92,0% dei farmacisti valutano Bifad da "abbastanza efficace" a "molto efficace" rispetto alla propria formazione continua;
- il 90,5% dei medici e l'83,1% dei farmacisti ritengono che nel percorso terminato non vi siano ingerenze sui contenuti da parte di eventuali sponsor commerciali;
- infine, per quanto riguarda il tempo impiegato rispetto ai 60 minuti previsti per la lettura del dossier e l'esecuzione del percorso, circa il 50% sia dei medici (52,7%) che dei farmacisti (42,8) ha impiegato da 10 a 60 minuti in meno del tempo previsto.



A partire dalla pubblicazione dei primi percorsi di Bifad, nel dicembre 2006, sino ad oggi, non sono mancati commenti da parte degli utenti che – al termine dei percorsi – hanno la possibilità di inviare la propria opinione, porre dei quesiti, sottoporre suggerimenti, ecc.

L'archiviazione dei commenti segue una griglia composta da 9 item, i cui risultati sono sintetizzati in tabella II.

I commenti positivi spaziano dalla qualità e validità dei contenuti (per es. "intelligente acculturante e chiarificatore di luoghi comuni", "validissimo perché apre il campo delle conoscenze su argomenti molto discussi e sui quali vi è disordine"), alla precisione formale e comprensibilità (per es. "facilità di comprensione", "chiarezza espositiva nello spiegare argomenti complessi"), all'utilità per la pratica del medico e – nonostante la minore pertinenza formativa di alcuni percorsi – anche del farmacista (per es. "ho molto apprezzato l'approccio pratico, superiore a quello dei casi ECM", "attualità dell'argomento e capacità di chiarire le condotte spesso controverse", "percorso formativo molto utile nella pra-

tica quotidiana. Penso che anche i farmacisti possano trarre notevoli vantaggi dalla formazione FAD che rispetto alla formazione residenziale non comporta spostamenti e tempo inutilizzato", ecc.).

Dato che – come si diceva – i percorsi Bifad ancora non erogano crediti ECM, i commenti positivi vengono spesso accompagnati dalla richiesta di "veri crediti" ECM, e ciò per dare all'utilità formativa di tali percorsi anche una definitiva utilità ai fini dell'accumulo dei crediti formativi richiesti agli operatori sanitari.

Tra le critiche, invece, prevale da parte dei farmacisti la poca rilevanza di alcuni percorsi, ma anche in alcuni casi una certa difficoltà nel capire, per esempio, quale sia la domanda corretta da segnalare, oppure una poca corrispondenza tra i materiali di dossier e le domande.

Sono spesso i suggerimenti degli utenti a fornire la percezione del livello di interesse che i percorsi, alcuni in particolare, suscitano; alcuni suggerimenti, infatti, sono particolarmente circostanziati a dimostrazione dell'attenzione posta alla lettura ed esecuzione del percorso (per es. "prendere in esame i farmaci adiuvanti e le interazioni

Tabella I. I percorsi più frequentati aggiustati per giorni di presenza sul web.

Titolo caso clinico/percorso	Iniziato	Finito	Superato al primo tentativo	Media giornaliera casi conclusi	Giorni di presenza online
1. Malattia da <i>Helicobacter pylori</i>	2033	1966	338	03,79	519
2. Dolore da cancro e suo trattamento (caso n. 1)	1407	1221	454	01,92	633
3. Verruche	1393	1329	313	02,57	512
4. Infezioni delle vie urinarie	909	754	235	01,41	533
5. Dispensazione degli oppioidi nella farmacia territoriale	834	798	258	01,34	596
6. Dolore episodico intenso (<i>breakthrough pain</i>)	703	647	295	01,04	624
7. Tolleranza e <i>switch</i>	635	617	260	01,01	60
8. Effetti collaterali da oppioidi	622	588	282	00,94	617
9. Uso dei farmaci oppioidi nel dolore cronico non maligno	546	517	255	00,86	603
10. Polmonite comunitaria	496	455	179	00,82	553

Tabella II. Risultati dell'archiviazione dei commenti degli utenti (aggiornati al 03/10/08).

Item	N. commenti	%
Lati positivi	113	46,89
Suggerimenti	65	26,97
Domande	10	4,15
Critiche	29	12,03
Difficoltà di utilizzo	3	1,24
Errore di contenuto	2	0,83
Perplessità sulle risposte	9	3,73
Problemi legati alle fonti	8	3,32
Error software	2	0,83

che possono crearsi. Il caso clinico potrebbe essere più approfondito in maniera da coinvolgere il farmacista nella gestione più diretta del paziente”).

Brevi considerazioni conclusive

In previsione di un approfondimento dedicato esclusivamente all'interpretazione e all'elaborazione dei dati relativi al Progetto ECCE-Bifad, questo contributo si è volutamente limitato a fornire alcuni numeri e dati parziali che riguardano l'avvio e l'entrata a regime della formazione a distanza del Bif.

La fase iniziale (dicembre 2006-dicembre 2007) ha rappresentato, fin da subito, una sorta di dichiarazione d'intenti, ossia quella di indagare in particolare le aree tematiche specifiche legate al farmaco, al suo utilizzo, alla razionalizzazione della prescrizione, all'appropriatezza della terapia, ecc., nell'ottica di fornire, sempre di più e sempre meglio, al medico e al farmacista strumenti utili al proprio aggiornamento e alla propria pratica clinica.

Nel farlo, si è data sempre priorità ad ambiti clinici e terapeutici di particolare rilevanza sia per la salute del cittadino, sia per la politica del farmaco (non è un caso, pertanto, l'avvio di Bifad con la pubblicazione online degli 8 casi clinici relativi all'uso clinico degli oppioidi nella terapia del dolore).

Nel proseguo del Progetto (2008), il ventaglio di percorsi si è ampliato e si è arricchito tenendo sempre a mente sia la filosofia che sottende alla formazione a di-

stanza del Bif, sia i bisogni formativi degli operatori sanitari.

Tra gli obiettivi, nell'immediato futuro, quello di dare maggiore spazio a temi cari al farmacista (esigenza chiaramente espressa dagli utenti Bifad appartenenti alla categoria); nonché di raggiungere l'accreditamento dei percorsi perché siano definitivamente validi ai fini ECM.

Nel consenso ottenuto dal Progetto ECCE-Bifad, in questi primi due anni di vita, vi è la conferma, senza dubbio, del consenso che gli operatori sanitari hanno accordato al Progetto ECCE nel suo complesso: la conferma di un metodo, quello del caso clinico, diffusamente apprezzato proprio perché fortemente aderente a quanto accade tutti i giorni nella pratica del medico. D'altronde, la formazione a distanza condivide (o dovrebbe condividere) con quella residenziale l'intento, tra gli altri, di mettere l'operatore sanitario a confronto con la propria attività quotidiana, imperniando il processo formativo non sulle nozioni in quanto tali ma sulla loro applicazione pratica. **bif**

Bibliografia

- Schuwirth LW, van der Vleuten CP. The use of clinical simulations in assessment. *Med Educ* 2003; 37s: 65-71.
- Progetto sperimentale ECCE per la formazione a distanza del medico. *Bif* 2005; 1: 13-9.
- Binetti P, Bernin G. La formazione a distanza. In: L'educazione continua in Medicina. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2003.
- Moschetti I, et al. La formazione permanente in Italia, il possibile ruolo dell'evidence based medicine: qualcosa si muove. *Clinical Evidence ed ECCE. Ricerca & Pratica* 2006; 5: 188-98.
- Sorinola O, et al. Instructions to authors for case reporting are limited: a review of a core journal list. *BMC Medical Education* 2004; 4: 4.
- Godlee F. Applying research evidence to individual patient. *BMJ* 1998; 316: 1621-2.
- AIFA – Ministero della Salute. Il Progetto ECCE. I risultati di un modello di formazione a distanza orientato sul caso clinico. *Bif* 2006; 13: 10-8.
- AIFA – Ministero della Salute. Il Progetto ECCE tocca quota ottantamila: le esperienze di medici e infermieri in parallelo. *Bif* 2007; 14: 3-7.

Le note in aggiornamento: 4 e 65

Il processo di aggiornamento e di revisione delle note AIFA è un percorso di valutazione critica condiviso che, al pari dell'aggiornamento delle evidenze disponibili in letteratura, tiene conto dei commenti e delle indicazioni che giungono alla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le indicazioni e i suggerimenti provenienti dai tavoli di lavoro specialistici operanti all'interno dell'AIFA sono utili e necessari per questo scopo e, in tale ottica, la CTS ha approvato nel giugno scorso la revisione delle note 4 e 65 (G.U. n. 182 del 05-08-08).

Nota 4. La revisione è stata sostanziale; in particolare sono state introdotte nuove indicazioni alla rimborsabilità e rivisto il background, le evidenze scientifiche e la bibliografia. La CTS ha modificato la nota tenendo conto dei suggerimenti dei componenti del Tavolo Neurologico (TN) AIFA. La rimborsabilità è stata estesa anche al dolore post-ictus o da lesione midollare, alle polineuropatie, multilineuropatie e mononeuropatie dolorose solo per i principi attivi gabapentin e pregabalin.

È ormai accettato che l'approccio terapeutico alla sintomatologia algica non può che essere sintomatologico e non causale, in quanto in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere causato da più meccanismi contemporaneamente variabili nel tempo. In considerazione del fatto che nessuno dei farmaci attualmente impiegati nel dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore, gli esperti della CTS e del TN hanno ritenuto che, nella scelta di un farmaco rispetto ad un altro, non si possa prescindere da una valutazione di efficacia dimostrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate, non mancando di evidenziare che attualmente non è possibile definire la reale efficacia dei principi attivi impiegati nel dolore neuropatico, in quanto le malattie alla base sono instabili e in determinate condizioni non è possibile disporre di studi adeguati.

Il TN si è avvalso, quale background per le modifiche della nota, del Documento di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in medicina generale patrocinato dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Per l'aggiornamento e l'estensione alle nuove indicazioni rimborsate sono state valutate le linee guida del-

l'European Federation of Neurological Society (EFNS), che indicano per gli antidepressivi triciclici, amitriptilina e clomipramina, e per la carbamazepina un'efficacia lievemente superiore per le mono, multi e polineuropatie dolorose, per cui l'impiego del gabapentin e del pregabalin è giustificato solo nei pazienti nei quali sia gli antidepressivi che la carbamazepina risultino inefficaci o controindicati. L'impiego di gabapentin e pregabalin nel dolore post-ictus o da lesione midollare è invece concorde con quanto affermato dalle linee guida del *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* che indicano l'impiego del gabapentin come una raccomandazione di tipo A, al pari degli antidepressivi triciclici e della carbamazepina. La valutazione di efficacia per questi principi attivi è rappresentata da trial di bassa qualità o studi osservazionali, e solo da studi osservazionali per il pregabalin.

Infine, per tutte le patologie indicate in nota 4 è necessario che la diagnosi venga documentata dal quadro clinico e/o strumentale e in tal senso, per alcune delle nuove indicazioni rimborsate, il TN dell'AIFA ha indicato ed esplicitato i criteri diagnostici.

Nota 65. L'unica variazione della nota è rappresentata dalla revisione dei criteri diagnostici per la sclerosi multipla recidivante-remittente, ora valutata secondo i criteri di Polman (Polman 2005) e non più secondo i criteri di Kurtzke.

Si riportano, qui di seguito, le note AIFA pubblicate.

Nota 4**duloxetina****gabapentin****pregabalin**

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie documentate dal quadro clinico e/o strumentale:

- nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da herpes zoster;
- neuropatia associata a malattia neoplastica;
- dolore post-ictus o da lesione midollare;
- polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace: *gabapentin, pregabalin*;
- neuropatia diabetica: *duloxetina, gabapentin, pregabalin*.

L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN per le seguenti restanti indicazioni autorizzate: trattamento della depressione per *duloxetina* e della epilessia per *gabapentin* e *pregabalin*.

Background

Il dolore neuropatico (o neurogeno) viene definito dall'*International Association for the Study of Pain* (IASP) come "dolore associato a lesione primaria o disfunzione del sistema nervoso". Tale sindrome è stata progressivamente identificata a partire da denominatori comuni essenzialmente clinici, rappresentati sia dalla modalità di presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva), sia dalla durata (la cronicità del dolore neuropatico è le-

gata a persistenza per settimane, mesi o anni), sia dalla risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi ed antinfiammatori non steroidei; significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici).

Le condizioni cliniche responsabili del dolore neuropatico sono identificabili in molteplici quadri morbosi associabili sia a compromissione del sistema nervoso centrale che periferico. La valutazione dell'effetto dei farmaci sul dolore è basata sull'impiego di scale analogiche o numeriche strutturate per quantificarne l'entità o la ricaduta su altri aspetti più generali del quadro clinico (ad esempio la qualità della vita). Secondo quanto riportato dal TN dell'AIFA, i meccanismi che producono il dolore neuropatico possono essere così elencati in modo semplificato:

- 1 aumento della scarica nocicettiva primaria afferente (ad esempio per un'anormale concentrazione di canali del sodio nelle fibre nervose danneggiate, con scariche spontanee ed ectopiche);
- 2 diminuita attività inibitoria nelle strutture centrali;
- 3 alterata elaborazione del segnale a livello centrale tale da trasformare un segnale normale in doloroso.

Evidenze disponibili

Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso. L'approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatologico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere causato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazioni nel tempo. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

È ipotizzabile che malattie che producono alterazioni simili nel sistema nervoso possano essere trattate in modo simile, tuttavia, a causa della rarità e dell'instabilità delle malattie all'origine del dolore neuropatico, non sono disponibili studi adeguati in determinate condizioni che permettano di definire per i principi attivi comunemente utilizzati la reale efficacia.

In accordo con le linee guida EFNS, l'efficacia degli antidepressivi triciclici per la cura delle mono, multi e polineuropatie dolorose si è dimostrata lievemente superiore, per cui l'impiego del gabapentin e del pregabalin dovrebbe essere riservato a quei pazienti con controindicazioni agli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e alla carbamazepina o nei quali l'impiego di questi farmaci risulti inefficace, anche in con-

siderazione del fatto che per questi pazienti nella pratica clinica non ci sono alternative farmacologiche.

L'impiego del gabapentin nel dolore post-ictus o da lesione midollare, secondo le linee guida del NICE sulla sclerosi multipla, è considerato una raccomandazione di tipo A, insieme alla carbamazepina e agli antidepressivi triciclici, tenendo conto che, al pari degli altri principi attivi, le evidenze su gabapentin sono rappresentate da trial di bassa qualità o studi osservazionali e per il pregabalin sono disponibili solo trial di tipo osservazionale.

Al momento non sono disponibili evidenze o analogie fisiopatologiche che giustifichino la rimborsabilità dei farmaci in nota per le radicolopatie da compressione.

Il TN dell'AIFA ha indicato i seguenti criteri diagnostici limitatamente alle indicazioni:

- **Sclerosi multipla:** diagnosi secondo i criteri internazionali.
- **Dolore post-ictus:** dato anamnestico di ictus cerebrali. Il dolore deve essere nel territorio del difetto sensitivo prodotto dall'ictus.
- **Polineuropatie e poliradicoloneuropatie:** esame obiettivo che documenti un difetto della sensibilità, l'abolizione/riduzione dei riflessi profondi ± difetto di forza elementare con distribuzione simmetrica, distale agli arti. La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico. La diagnosi eziologica è fondata sui dati di laboratorio.
- **Nevralgie iatrogene:** dato anamnestico di lesione chirurgica e dolore a carattere nevralgico nel territorio corrispondente.
- **Nevralgie post-radioterapia:** dato anamnestico di radioterapia, distribuzione di difetto sensitivo o sensitivo-motorio e dolore neuropatico nel territorio corrispondente.
- **Nevralgie da compressione/infiltrazione tumorale:** dato anamnestico di tumore, evidenza radiologica o ecografica di lesione tumorale e difetto sensitivo o sensitivo-motorio nel territorio nervoso corrispondente.
- **Neuropatie da intrappolamento:** difetto sensitivo o difetto sensitivo motorio nel territorio di un nervo periferico. La diagnosi deve essere confermata da un esame elettroencefalografico.
- **Lesioni midollari:** esame obiettivo che documenti alterazioni sensitive e/o motorie compatibili con danno midollare focale (mielopatie da compressione, post-ischemiche, siringomielia) o danno midollare diffuso (mielopatia da HIV, da malattia degenerativa). La diagnosi deve essere confermata da una risonanza magnetica.

Particolari avvertenze

La duloxetina è autorizzata soltanto per il trattamento della neuropatia diabetica negli adulti, mentre gabapentin e pregabalin hanno indicazioni meno selettive (dolore neuropatico in generale). Nonostante ciò le condizioni cliniche più studiate per questi due ultimi principi attivi sono quelle riportate nella presente nota. L'impiego di questi farmaci per le restanti indicazioni autorizzate (trattamento della depressione per la duloxetina e della epilessia per pregabalin e gabapentin) non è assoggettato a nota limitativa. **bif**

Bibliografia di riferimento

- Attal N, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-69.
- Bone M, et al. Gabapentin postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-6.
- Caraceni A, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-17.
- Dworkin RH, et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
- Dworkin RH, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
- Dworkin RH, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
- Freynhagen R, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-63.
- Gilron I, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.
- Goldstein DJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
- Hahn K, et al. A placebo controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-6.
- Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2005; 11: 111-22.
- Lesser H, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.

- Levendoglu F, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-51.
- Lora Aprile P, et al. Documento SIMG di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in Medicina Generale. Pisa: Pacini Ed, 2008.
- Morello CM, et al. Randomized doubleblind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-7.
- Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004.
- Raskin J, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 5: 346-56.
- Rice AS, et al. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
- Richter RW, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-60.
- Robert H, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51.
- Rosenstock J, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-38.
- Rowbotham M, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 80: 1837-42.
- Sabatowski R, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
- Serpell MG, for the Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-66.
- Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 3: 53-62.
- Woolf CJ, et al. Neuropathic pain: aetiology symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.

Nota 65

Farmaci per la sclerosi multipla

glatiramer acetato

interferoni β -1a e β -1b ricombinanti

La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN da parte di centri specializzati, universitari o delle aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- per i pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente diagnosticata secondo i criteri di Polman (Polman, 2005) con punteggio sull'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) tra 1,0 e 5,5:
glatiramer acetato;
interferone β -1a ricombinante;
interferone β -1b ricombinante;
- per i pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti:
interferone β -1b ricombinante.

Background

La sclerosi multipla (SM) rappresenta una malattia altamente imprevedibile, sia per decorso clinico sia per prognosi, ed è caratterizzata da un corredo sintomatologico altamente proteiforme. Caratteristica fondamentale di questa malattia è l'estrema variabilità focale, temporale e spaziale con cui essa si manifesta e, a causa di questa estrema variabilità, nella gestione dei pazienti con SM risulta molto importante una esatta valutazione dello stato clinico al momento della visita per valutare l'eventuale presenza di una riacutizzazione o l'eventuale progressione di malattia. La revisione dei criteri diagnostici consente di documentare e definire la diagnosi di SM attraverso un follow-up di risonanza magnetica (comparsa di lesioni gd+ o di nuove lesioni in T2), anche in assenza di un nuovo attacco clinico, faci-

litando l'individuazione di pazienti che presentano manifestazioni monosintomatiche suggestive della SM, o una progressione della malattia senza evidenti episodi di attacchi e remissioni. Nella sua forma più tipica, la forma recidivante-remittente, la SM si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco e un altro che non manifesta alcuna progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme classiche a riacutizzazioni e remissioni progredisce in un tempo variabile, nella forma secondariamente progressiva, caratterizzata da riacutizzazioni associate ad un decorso progressivo.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia. Trattandosi di una patologia infiammatoria su base autoimmunitaria, si utilizzano farmaci immunomodulatori in quanto riducono l'intensità con la quale il sistema immunitario attacca il sistema nervoso.

Gli interferoni (IFN) beta-1a e beta-1b hanno proprietà antivirali e immunomodulatorie. Essi sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il sistema nervoso centrale e spostano il profilo delle citochine da un

tipo pro- a uno antinfiammatorio. L'IFN beta-1a è indicato nel trattamento della forma recidivante-remittente allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni, mentre non sono conclusivi i risultati del trattamento sulla progressione dei sintomi.

Evidenze disponibili

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'IFN beta-1b e dell'IFN beta-1a nella SM recidivante-remittente. Inoltre, l'IFN beta-1b si è dimostrato efficace anche nella SM secondariamente progressiva, nella quale immagini di risonanza magnetica mostrano una riduzione nel numero di nuove lesioni. Glatiramer acetato è una sequenza polipeptidica casuale composta da 4 aminoacidi, la cui sequenza assomiglia a quella della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della SM. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo: funzione da falso bersaglio, distraendo il sistema immunitario dalle strutture endogene. In numerosi studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e il numero di lesioni visibili alla risonanza magnetica.

Particolari avvertenze

L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede *ad hoc* opportunamente adattate per forma clinica di SM e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni. **bif**

Bibliografia di riferimento

- Comi G, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
- Filippini G, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-52.
- Ge Y, et al. Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54: 813-7.
- Hafler DA. Multiple sclerosis. *J. Clin Invest* 2004; 113: 788-94.
- McDonald WI, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- Miller DH, et al. Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46: 850-9.
- Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-36.
- Steinman L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305: 212-6.

Incretine: il sistema di monitoraggio dell'AIFA

Riassunto

Sono attualmente disponibili in Italia un analogo del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *exenatide*, e due inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), *sitagliptin* e *vildagliptin*, farmaci sviluppati per il controllo della glicemia in pazienti con diabete mellito tipo 2. In pazienti non più suscettibili al trattamento ipoglicemizzante orale, *exenatide* e *sitagliptin* sono usati in associazione con *metformina* e/o una *sulfonilurea* e/o un *tiazolidinedione*, rispettivamente, mentre *vildagliptin* è somministrato con *metformina*, *sulfonilurea* o *glitazone*.

Dopo 4 mesi dall'implementazione di un sistema di monitoraggio dei tre farmaci, risulta che il sistema è stato ampiamente utilizzato da Centri diabetologici e da specialisti ambulatoriali esterni per la stesura di piani terapeutici. Visti il piccolo numero di casi che ha raggiunto i 4 mesi di terapia e l'incompletezza delle schede di follow-up, ogni valutazione di esito è ancora prematura; il numero di sospette reazioni avverse, generalmente di scarsa rilevanza clinica, è variabile per i tre farmaci sottoposti a monitoraggio.

Abstract

An analogue of the *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *exenatide*, and two inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), *sitagliptin* and *vildagliptin*, are currently available in Italy. These drugs have been developed for the metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. In patients who cannot achieve a satisfactory metabolic control with oral agents, *exenatide* and *sitagliptin* are used in association with *metformin* and/or a *sulphonylurea* and/or a *thiazolidinedione*, respectively, while *vildagliptin* is used with *metformin*, *sulphonylurea* or *glitazone*. Four months after the implementation of a monitoring procedure of the three agents, the system has been largely used by diabetes Centers and by external specialists who compiled a pre-defined Therapeutic Format. Given the small number of cases that has so far reached the 4 months therapy and the incompleteness of the follow-up formats, outcome evaluation is premature; the number of suspected adverse reactions, generally of minor clinical importance, varies among the three monitored drugs.

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 è un disordine metabolico¹ caratterizzato principalmente da due condizioni fisiopatologiche:

1. una insulino-resistenza che si traduce in un'aumentata produzione di glucosio da parte del fegato e in una diminuzione della disponibilità periferica di glucosio;
2. una ridotta attività secretoria delle cellule beta delle isole di Langerhans pancreatiche, responsabili del rilascio di insulina.

È stato dimostrato che l'assunzione di glucosio per via orale, piuttosto che per via endovenosa, stimola una maggiore risposta insulinica. Tale aumento del rilascio di insulina viene definito "effetto incretina" ed è mediato dal *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e dal *gastric inhibitory polypeptide* (GIP), entrambi di origine intestinale. Questi ultimi agiscono come potenti ormoni insulino-tropi, essendo responsabili della secrezione di circa 2/3 dell'insulina prodotta in relazione ai pasti. GLP-1 si è dimostrato essenziale per regolare l'omeostasi del glucosio postprandiale nell'uomo e la sua secrezione è strettamente correlata al rilascio di insulina.

Il GLP-1 è metabolizzato molto rapidamente *in vivo*. Entro pochi minuti dal suo rilascio viene degradato dalle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), enzimi presenti in vari tessuti come rene, intestino e endotelio dei capillari². Il GLP-1 inoltre inibisce la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà agendo sul sistema nervoso centrale³.

Farmaci analoghi del GLP-1 e inibitori delle DPP-4 sono stati sviluppati al fine di migliorare il controllo della glicemia in pazienti con diabete mellito tipo 2.

Attualmente sono disponibili in Italia un analogo del GLP-1, *exenatide*, e due inibitori delle DPP-4, *sitagliptin* e *vildagliptin* (tabella I).

Questi farmaci, pur essendo innovativi dal punto di vista del meccanismo d'azione, non hanno ancora dimostrato una superiorità di efficacia rispetto alle alternative già disponibili e consolidate nella terapia del diabete mellito tipo 2. In linea perciò con quanto affermato nel documento "Criteri per l'attribuzione del

grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci" approvato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), i farmaci exenatide, sitagliptin e vildagliptin vengono definiti "innovazioni terapeutiche potenziali". Infatti, solo quando saranno dimostrate le prove di reali vantaggi terapeutici potranno essere considerati innovativi e importanti per la salute pubblica.

Exenatide

L'exenatide è un analogo sintetico dell'exendin-4, un peptide presente nella saliva del rettile *Heloderma suspectum*, che condivide con GLP-1 gran parte della struttura amminoacidica risultando però resistente all'azione delle DPP-4⁴.

L'exenatide è il primo farmaco analogo del GLP-1 autorizzato in Europa e in Italia per il trattamento del diabete mellito tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfonilurea quando l'assunzione di questi ipoglicemizzanti orali non realizza un controllo sufficiente della glicemia.

Nell'ambito di queste indicazioni è quindi essenziale definire se exenatide comporti un effetto ipoglicemizzante maggiore, se aggiunta ad una terapia con ipoglicemizzanti orali, e se il suo profilo rischio/beneficio sia paragonabile a quello dell'insulina nel trattamento di pazienti che non raggiungono un adeguato controllo glicemico con la sola terapia orale.

L'efficacia clinica dell'exenatide è stata valutata⁵ in tre studi di fase 2 a breve durata e tre studi di fase 3 a lunga durata, i primi volti a determinare il profilo di efficacia e sicurezza del farmaco e gli altri l'effetto additivo in pazienti in terapia con metformina e/o sulfonilurea; questi ultimi, al termine della fase di indagine, sono proseguiti in studi non controllati disegnati per dimostrare la durata di efficacia del trattamento con exenatide. Sono stati valutati inoltre due studi⁵ di non inferiorità dell'exenatide nei confronti della terapia con insulina glargine (studio GWAA) o insulina aspartato (studio GWAD) con cui condivide la modalità di somministrazione per via sottocutanea (tabella II).

La riduzione di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), misura di efficacia primaria nel trattamento del diabete mellito tipo 2, è stata osservata nella misura di circa l'1% nei menzionati studi di fase 3, e leggermente superiore negli studi di non inferiorità; tale effetto diminuisce nel tempo, anche se l'estensione degli studi di fase 3 non sembra confermarlo.

L'exenatide si è anche dimostrata non inferiore all'insulina sia glargine che aspartato. A tale proposito è necessario sottolineare che nei due studi di confronto (GWAA e GWAD) non sono state utilizzate le dosi massime tollerate delle rispettive insuline e non è possibile perciò stabilire l'effettivo beneficio.

L'unico reale vantaggio rispetto al trattamento con insulina risulta essere una moderata perdita di peso che accompagna la durata della terapia.

Tabella I. Incretine: descrizione del regime di dispensazione e fornitura.

Farmaco	Dose di riferimento dell'ipoglicemizzante orale in associazione	Regime di dispensazione	Validità del Piano Terapeutico	Grado di scompenso metabolico
Exenatide	Metformina: 2g/die Sulfoniluree: dose terapeutica variabile	A/RR PT-PHT	- 1 mese - 3 mesi - 4 mesi per il primo anno di terapia, successivamente a carattere semestrale	HbA _{1c} > 7,5% o valori > 25% del valore massimo della normalità
Sitagliptin	Metformina: 2g/die Rosiglitazone: 4 mg/die Pioglitazone: 30 mg/die	A/RR PT-PHT	4 mesi per il primo anno di terapia, in seguito a carattere semestrale	HbA _{1c} > 7,5% o valori > 25% del valore massimo della normalità
Vildagliptin	Metformina: 2g/die Rosiglitazone: 4 mg/die Pioglitazone: 30 mg/die Sulfoniluree: dose terapeutica variabile	A/RR PT-PHT	- 3 mesi - 4 mesi per il primo anno di terapia, in seguito a carattere semestrale	HbA _{1c} > 7,5% o valori > 25% del valore massimo della normalità

Tabella II. Evidenze exenatide⁵.

Studio	Popolazione target	Pazienti randomizzati	Durata	Dosaggio	Indicatore efficacia
Studio randomizzato multicentrico in associazione a metformina e sulfonilurea verso insulina aspartato GWAA	Pazienti con diabete mellito tipo 2 inadeguatamente controllati da metformina e sulfonilurea	456	26 settimane	10µg 2v/die insulina aspartato 4-95UI/die	Riduzione HbA _{1c} . Percentuale di pazienti che raggiungono HbA _{1c} ≤ 7%. Riduzione di peso corporeo. Valori di glucosio postprandiale e a digiuno. Valori di lipidi serici a digiuno.
Studio randomizzato multicentrico in associazione a metformina e sulfonilurea verso insulina glargine GWAD	Pazienti con diabete mellito tipo 2 inadeguatamente controllati da metformina e sulfonilurea	483	52 settimane	10µg 2v/die insulina glargine 3-78UI/die	Riduzione HbA _{1c} . Percentuale di pazienti che raggiungono HbA _{1c} ≤ 7%. Riduzione di peso corporeo. Valori di glucosio postprandiale e a digiuno. Valori di lipidi serici a digiuno.
Studio controllato randomizzato in associazione a metformina verso placebo	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 con indice di massa corporea 27-45 kg/m ² trattati con la massima dose di metformina	336	30 settimane	5µg 2v/die + metformina 10µg 2v/die + metformina	Riduzione HbA _{1c}
Studio controllato randomizzato in associazione a sulfonilurea verso placebo	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 con indice di massa corporea 27-45 kg/m ² trattati con la massima dose di sulfonilurea	377	30 settimane	5µg 2v/die + sulfonilurea 10µg 2v/die + sulfonilurea	Riduzione HbA _{1c}
Studio controllato randomizzato in associazione a sulfonilurea e metformina verso placebo	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 con indice di massa corporea 27-45 kg/m ² trattati con le massime dosi di metformina e sulfonilurea	733	30 settimane	5µg 2v/die + metformina e sulfonilurea 10µg 2v/die + metformina e sulfonilurea	Riduzione HbA _{1c}

Gli eventi avversi principali associati alla terapia con exenatide sono ipoglicemia, particolarmente in associazione alle sulfoniluree, e una forte nausea, probabilmente per un effetto di rallentamento dello svuotamento gastrico. Tra gli eventi avversi gravi si segnalano rari casi di pancreatite.

È stato inoltre osservato lo sviluppo di anticorpi anti-exenatide, reazione non inaspettata in quanto si tratta della versione sintetica di un peptide di origine non mammifera che può essere riconosciuto come antigene dal sistema immunitario.

Recentemente la Food and Drug Administration (FDA) ha segnalato nuovi casi di pancreatite mortale in seguito ad assunzione del farmaco exenatide. La ditta produttrice ha affermato che altri quattro casi mortali sono stati riscontrati tra coloro che hanno assunto il farmaco. Due casi erano stati, invece, registrati di recente dall'agenzia federale americana. I pazienti trasferiti in ospedale avevano sviluppato emorragie o pancreatiti necrotizzanti.

Sitagliptin

La sitagliptina è un rappresentante per via orale della classe degli inibitori delle DPP-4 ed è indicata per il trattamento del diabete mellito tipo 2 in associazione a metformina e/o un tiazolidindione in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo metabolico. I principali studi analizzati nel dossier di valutazione dell'efficacia clinica dei medicinali a base di sitagliptin^{6,7} sono stati due trial randomizzati in doppio cieco in monoterapia e due in associazione a pioglitazone e metformina. Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco ha inoltre confrontato l'efficacia del sitagliptin con quella della terapia con sulfonilurea in pazienti con inadeguato controllo glicemico in monoterapia con metformina (tabella III).

L'end point principale di tutti e cinque gli studi analizzati è la riduzione di HbA_{1c}, condizione che si è verificata al dosaggio ottimale di 100 mg/die di sitagliptin in un periodo compreso tra le 18 e le 24 settimane di trattamento. L'entità della riduzione di HbA_{1c} ottenuta con sitagliptin è superiore a quanto osservato con il placebo.

Quando confrontata con l'associazione gliptide-metformina, la combinazione sitagliptin-metformina risulta meno efficace nel ridurre i tassi di HbA_{1c}. In tutti e due i gruppi dopo 24 settimane di trattamento è stata osservata una riduzione dell'HbA_{1c} con un'efficacia maggiore per il gruppo trattato con sulfonilurea, mentre al termine dello studio non sono state osservate differenze tra i due gruppi.

È necessario soffermarsi su alcune considerazioni per poter comprendere le potenziali reazioni avverse associate alla terapia con sitagliptin. Studi pre-clinici hanno riscontrato lieve degenerazione muscolare e tossicità neurologica, mentre considerazioni sulla farmacodinamica portano a supporre un'eventuale insorgenza di disturbi gastrointestinali correlati ad un'aumentata attività del GLP-1, ipoglicemia, ipotensione, fenomeni allergici e infezioni, dovuti probabilmente ad un'alterata risposta immunitaria. Le DPP-4 sono infatti enzimi ubiquitari, presenti anche sulla superficie delle cellule immunitarie. Un migliore studio del meccanismo d'azione e delle possibili interazioni con altri organi è necessario per poter comprendere eventuali reazioni avverse associate all'assunzione di sitagliptin.

Vildagliptin

Vildagliptin è il secondo inibitore orale delle DPP-4 autorizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 in duplice terapia, con metformina, sulfanilurea o glitazone, quando la sola terapia con questi farmaci, dieta ed esercizio fisico falliscono nel controllo della glicemia.

Gli effetti di vildagliptin sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati nell'uomo; inoltre, il farmaco è stato esaminato in sette studi principali che hanno interessato circa 4000 pazienti con diabete mellito tipo 2 e con un controllo insufficiente del tasso di glucosio nel sangue.

I risultati che stabiliscono l'efficacia clinica di vildagliptin sono basati su nove studi⁸: tre studi controllati in monoterapia su 2198 pazienti mai sottoposti a una cura per il diabete, confrontando il farmaco con placebo, metformina o rosiglitazone (un tiazolidinedione); quattro studi che hanno confrontato gli effetti di vildagliptin, alla dose di 50 o 100 mg al giorno per 24 settimane, con quelli del placebo, in combinazione con un precedente trattamento con metformina (544 pazienti), pioglitazone (un tiazolidinedione, 463 pazienti), glimepiride (una sulfanilurea, 515 pazienti) o insulina (296 pazienti); uno studio in monoterapia in pazienti precedentemente sottoposti ad una terapia con pioglitazone e un ulteriore studio in monoterapia in pazienti che non hanno mai assunto farmaci antidiabetici (tabella IV).

Obiettivo primario degli studi considerati è stata la valutazione del tasso di riduzione di HbA_{1c}, in quanto indicatore di efficacia della terapia in studio. In tutti gli studi vildagliptin ha contribuito a ridurre il livello di HbA_{1c}. In monoterapia ha determinato una riduzione dei livelli di HbA_{1c} di circa l'1% da un livello di par-

Tabella III. Evidenze sitagliptin^{6,7}.

Studio	Popolazione target	Pazienti randomizzati	Durata	Dosaggio	Indicatore efficacia
Studio clinico randomizzato multicentrico in monoterapia verso placebo	Pazienti con diabete mellito tipo 2 con inadeguato controllo glicemico	741	24 settimane placebo-controllato 80 settimane ipoglicemizante-controllato	100 mg 200 mg placebo	Riduzione HbA _{1c}
Studio clinico randomizzato multicentrico in monoterapia verso placebo	Pazienti con diabete mellito tipo 2 con inadeguato controllo glicemico	521	18 settimane placebo-controllato 36 settimane ipoglicemizante-controllato	100 mg 200 mg placebo	Riduzione HbA _{1c}
Studio clinico randomizzato multicentrico in associazione con pioglitazone verso placebo	Pazienti con diabete mellito tipo 2 con inadeguato controllo glicemico	353	24 settimane	100 mg placebo	Riduzione HbA _{1c}
Studio clinico randomizzato multicentrico in associazione con metformina verso placebo	Pazienti con diabete mellito tipo 2 con inadeguato controllo glicemico	701	24 settimane placebo-controllato 80 settimane ipoglicemizante-controllato	100 mg placebo	Riduzione HbA _{1c}
Studio controllato randomizzato multicentrico: sitagliptin in associazione a metformina verso metformina in associazione a sulfonilurea	Pazienti con diabete mellito tipo 2 inadeguatamente controllati da metformina	1172	104 settimane	100 mg glipizide	Riduzione HbA _{1c}

tenza dell'8% dopo 24 settimane, ma è risultato meno efficace di metformina o rosiglitazone. In terapia aggiuntiva a un precedente trattamento per il diabete tipo 2, vildagliptin è risultato più efficace del placebo nel ridurre i livelli di HbA_{1c}. La dose giornaliera di 100 mg, in associazione con metformina e pioglitazone, si è rivelata più efficace della dose da 50 mg, determinando una riduzione dei livelli di HbA_{1c} compresa tra lo 0,8% e l'1,0%. In associazione con glimepiride, entrambe le dosi giornaliere da 50 e 100 mg hanno indotto una riduzione dello 0,6% circa. Al contrario, nei pazienti che hanno aggiunto placebo al trattamento precedente si sono osservate variazioni più modeste del livello di HbA_{1c}, comprese tra una diminuzione dello 0,3% e un aumento dello 0,2%.

Anche se l'aggiunta di vildagliptin alla terapia insulinica precedente ha determinato una riduzione mag-

giore dei livelli di HbA_{1c} rispetto al placebo, la portata di questa riduzione è tale da non essere considerata significativa ai fini della salute del paziente.

Le principali reazioni avverse associate all'assunzione di vildagliptin includono vertigini, cefalea, edema periferico, stipsi, artralgia, nasofaringite e infezioni del tratto respiratorio superiore.

Monitoraggio

In accordo con quanto previsto dal documento sull'innovatività della CTS dell'AIFA, i medicinali a base di exenatide, sitagliptin e vildagliptin sono sottoposti ad un monitoraggio volto a determinare l'appropriatezza d'uso, il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza nella normale pratica clinica.

L'utilizzo di questi farmaci è limitato alle strutture

Tabella IV. Evidenze vildagliptin⁸.

Studio	Popolazione target	Pazienti randomizzati	Durata	Dosaggio	Indicatore efficacia
STUDIO CONTROLLATO IN MONOTERAPIA VERSO PLACEBO					
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico	Studio multidose di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM farmaco-naïve (HbA _{1c} 7,5%-10%)	632	24 settimane	50 mg 4v/die, 50 mg 2v/die, 100 mg 4v/die placebo	Riduzione HbA _{1c}
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico	Studio multidose di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM farmaco-naïve (HbA _{1c} 7,5%-10%)	354	24 settimane	50 mg 4v/die, 50 mg 2v/die, 100 mg 4v/die placebo	Riduzione HbA _{1c}
STUDIO CONTROLLATO IN MONOTERAPIA VERSO FARMACO IPOGLICEMIZZANTE					
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM farmaco-naïve (HbA _{1c} 7,5%-11%)	780	52 settimane	50 mg 2v/die metformina 1000 mg 2v/die	Riduzione HbA _{1c}
	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM farmaco-naïve (HbA _{1c} 7,5%-11%)	786	24 settimane	50 mg 2v/die rosiglitazone 8 mg 4v/die	Riduzione HbA _{1c}
STUDIO CONTROLLATO IN TERAPIA AGGIUNTIVA VERSO PLACEBO					
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (metformina)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM inadeguatamente controllati da metformina (HbA _{1c} 7,5%-11%)	544	24 settimane	50 mg 4v/die + metformina, 50 mg 2v/die + metformina placebo + metformina	Riduzione HbA _{1c}
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (pioglitazone)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM inadeguatamente controllati da tiazolidinedione (HbA _{1c} 7,5%-11%)	463	24 settimane	50 mg 4v/die + pioglitazone, 50 mg 2v/die + pioglitazone placebo + pioglitazone	Riduzione HbA _{1c}
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (glimeperide)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM inadeguatamente controllati da sulfonilurea (HbA _{1c} 7,5%-11%)	515	24 settimane	50 mg 4v/die + glimeperide, 50 mg 2v/die + glimeperide placebo + glimeperide	Riduzione HbA _{1c}
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (insulina)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM trattati con insulina (HbA _{1c} 7,5%-11%)	296	24 settimane	50 mg 2v/die + insulina placebo + insulina	Riduzione HbA _{1c}
INIZIALE STUDIO CONTROLLATO IN TERAPIA DI COMBINAZIONE VERSO FARMACO IPOGLICEMIZZANTE					
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (insulina) (pioglitazone)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM trattamento naïve non controllati da dieta ed esercizio fisico (HbA _{1c} 7,5%-11%)	607	24 settimane	50 mg 4v/die + pioglitazone 15 mg 4v/die, 100 mg 4v/die + pioglitazone 30 mg 4v/die, 100 mg 4v/die + placebo placebo + pioglitazone 30 mg 4v/die	Riduzione HbA _{1c}

diabetologiche ospedaliere o territoriali del Servizio Sanitario Nazionale o con esso convenzionate, che hanno proceduto alla propria registrazione via internet, sul sito: <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>. Per ogni paziente cui viene prescritto un farmaco della classe delle incretine viene compilata una scheda di raccolta dei dati anagrafici, clinici e di laboratorio, e al momento della registrazione del paziente nel sistema informatico si compilerà il Piano Terapeutico (PT) avente una validità stabilita a seconda del farmaco prescritto. Ad ogni rinnovo del PT il medico del centro specialistico provvederà alla compilazione di schede di follow-up nelle quali viene segnalato ogni dato clinico sull'efficacia della terapia, su eventuali reazioni avverse ed eventi di altra natura (figura 1).

Il PT viene accompagnato da una lettera informativa sulle caratteristiche del farmaco e del monitoraggio indirizzata al medico di medicina generale, il quale potrà prescrivere il farmaco, nell'ambito di validità del PT, e accedere in qualsiasi momento alla scheda di interruzione del trattamento dei suoi pazienti.

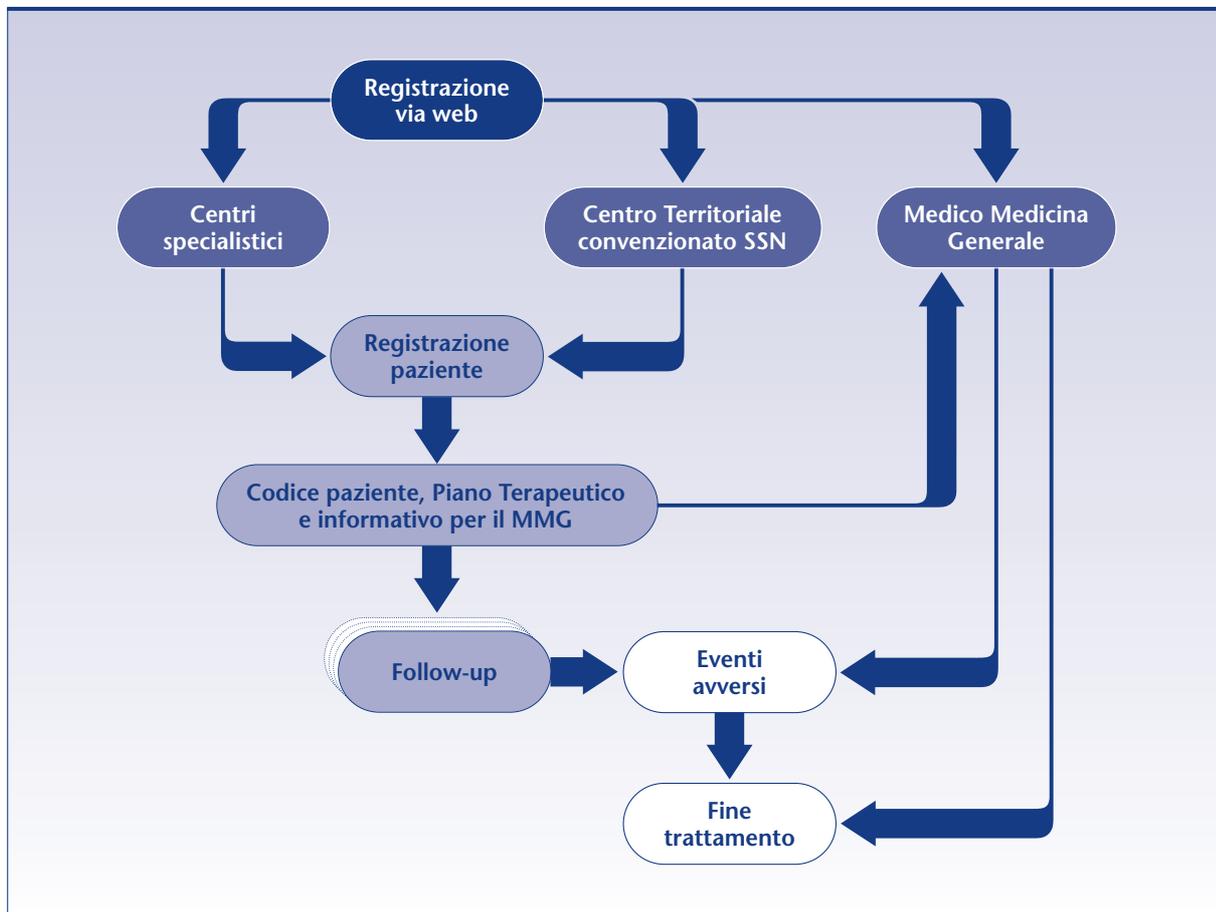
Il monitoraggio è a carico dell'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e viene

seguito da un Comitato Scientifico composto da rappresentanti dell'AIFA, di Società scientifiche diabetologiche, medici di medicina generale ed esperti del settore.

A distanza di 4 mesi dall'implementazione del sistema di monitoraggio, appare evidente come il sistema sia stato largamente utilizzato dai Centri diabetologici e dagli specialisti ambulatoriali esterni per la stesura di PT⁹. I dati di processo attualmente disponibili (aggiornati al 26 giugno 2008) evidenziano quanto segue⁹:

- i 1376 Centri registrati risultano largamente superiori in numero a quanto atteso dato l'alto numero di specialisti ambulatoriali esterni presenti ed operanti a pieno titolo in molte regioni italiane;
- molti Centri risultano registrati varie volte; vi è quindi la necessità di accorpate/eliminare le doppie registrazioni così come quella di attivare un censimento tra i numerosi centri registrati che non hanno immesso pazienti nel sistema;
- dal momento che il numero di pazienti che entra nel sistema è pari a circa 100/giorno (per un totale di 9444 pazienti risultanti in data 26 giugno 2008), sono state aumentate le tecnologie informatiche

Figura 1. Flusso del sistema registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio.



per evitare ritardi nella gestione ambulatoriale (figure 2, 3);

- la gestione dei dati a tendina (Comuni italiani, ecc.) risulta rallentare l'input dei dati, ma al momento è la sola tecnologia certa per evitare errori di imputazione;
- l'estrema variabilità regionale è da analizzare sotto l'aspetto dell'appropriatezza, così come è da chiarire la differenza tra le schede attese e immesse di follow-up, per definire se si tratti di un ritardo di inserimento o di una reale uscita dal sistema.

Dai dati di esito finora raccolti risulta che⁹:

- ogni valutazione di esito appare decisamente prematura, sia per il piccolo numero di casi che ha raggiunto i 4 mesi di terapia, sia per l'incompletezza delle schede di follow-up;
- il numero delle sospette reazioni avverse registrate è superiore a quanto storicamente atteso a seguito dell'entrata in commercio di un nuovo prodotto farmaceutico, dato probabilmente imputabile ad un sistema di segnalazione che facilita il flusso informativo. Dal controllo incrociato delle informazioni è comunque possibile, ed in corso, l'individuazione e la correzione di difetti;
- il tipo di reazione avversa è generalmente di scarsa rilevanza clinica e segnalato come risolto alla sospensione del farmaco. I dati andranno comunque incrociati con i dati di farmacovigilanza AIFA;
- il numero di sospette reazioni avverse è variabile per i tre farmaci sottoposti a monitoraggio. **bif**

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 1: (suppl) 542-7.
2. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Ebrahim SH. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. (Protocol) *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
3. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
4. Dungan K, Nathan D, Mulder J. GLP-1 based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate* version 16.1.
5. European Medical Evaluation Agency. Byetta®. Scientific discussion. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-en6.pdf (accesso verificato il 14/10/08).
6. European Medical Evaluation Agency. Januvia®. Scientific discussion. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-en6.pdf (accesso verificato il 14/10/08).
7. European Medical Evaluation Agency. Xelevia®. Scientific discussion. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xelevia/H-762-en6.pdf (accesso verificato il 14/10/08).
8. European Medical Evaluation Agency. Galvus®. Scientific discussion. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf (accesso verificato il 14/10/08).
9. Registro Farmaci Antidiabetici sottoposti a Monitoraggio - 1° Report quadrimestrale (dati aggiornati al 26/06/08).

A proposito di...

Loperamide

Le specialità medicinali a base di loperamide sono controindicate nei bambini al di sotto dei 12 anni, in considerazione dei dati presenti nel manuale sul trattamento della diarrea in età pediatrica dell'Organizzazione Mondiale di Sanità, destinato agli operatori sanitari, e delle raccomandazioni del *British National Formulary for Children*. La loperamide è un farmaco antidiarroico indicato in età adulta per il trattamento della diarrea acuta e cronica.

La controindicazione riguarda sia i farmaci da banco (OTC e SOP) sia quelli dispensati dietro presentazione di ricetta medica ripetibile. Tale decisione è stata presa alla luce della situazione europea e dei rischi ai quali i bambini potrebbero essere esposti: ileo paralitico grave, prolungamento dell'infezione con ritardo dell'eliminazione dell'organismo infettante, sedazione e tossicità fatale a livello del sistema nervoso centrale. •

Figura 2. Numero di pazienti registrati per data di registrazione (dati all'11 settembre 2008).

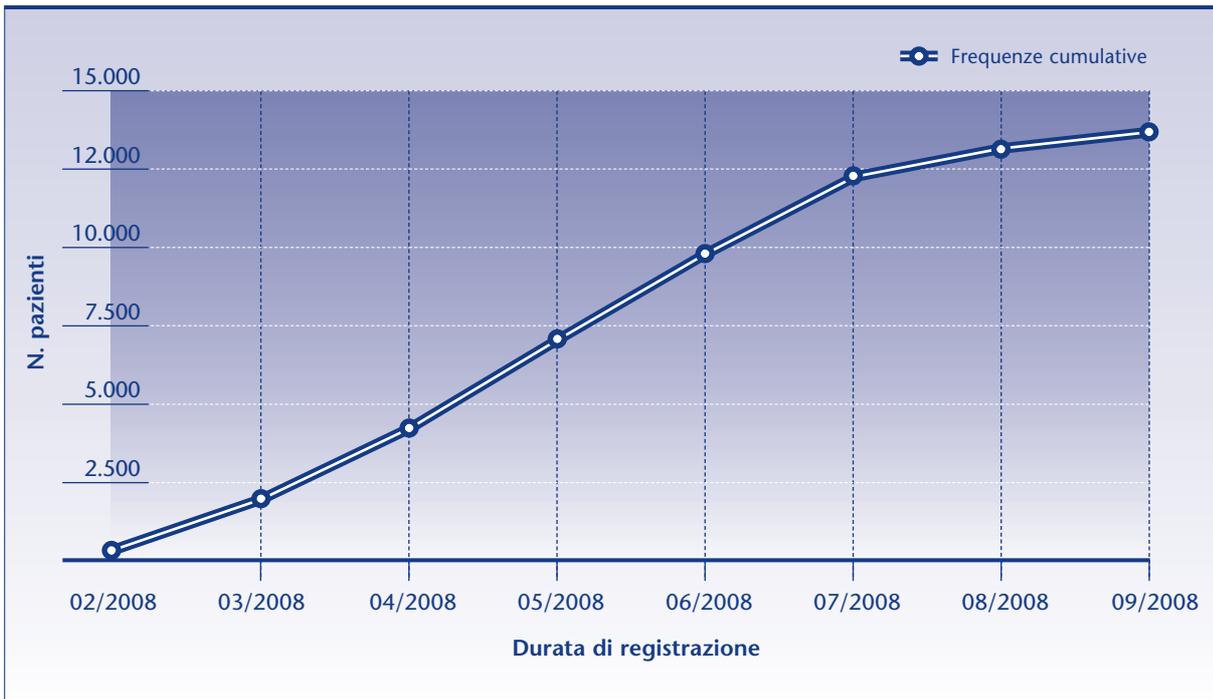
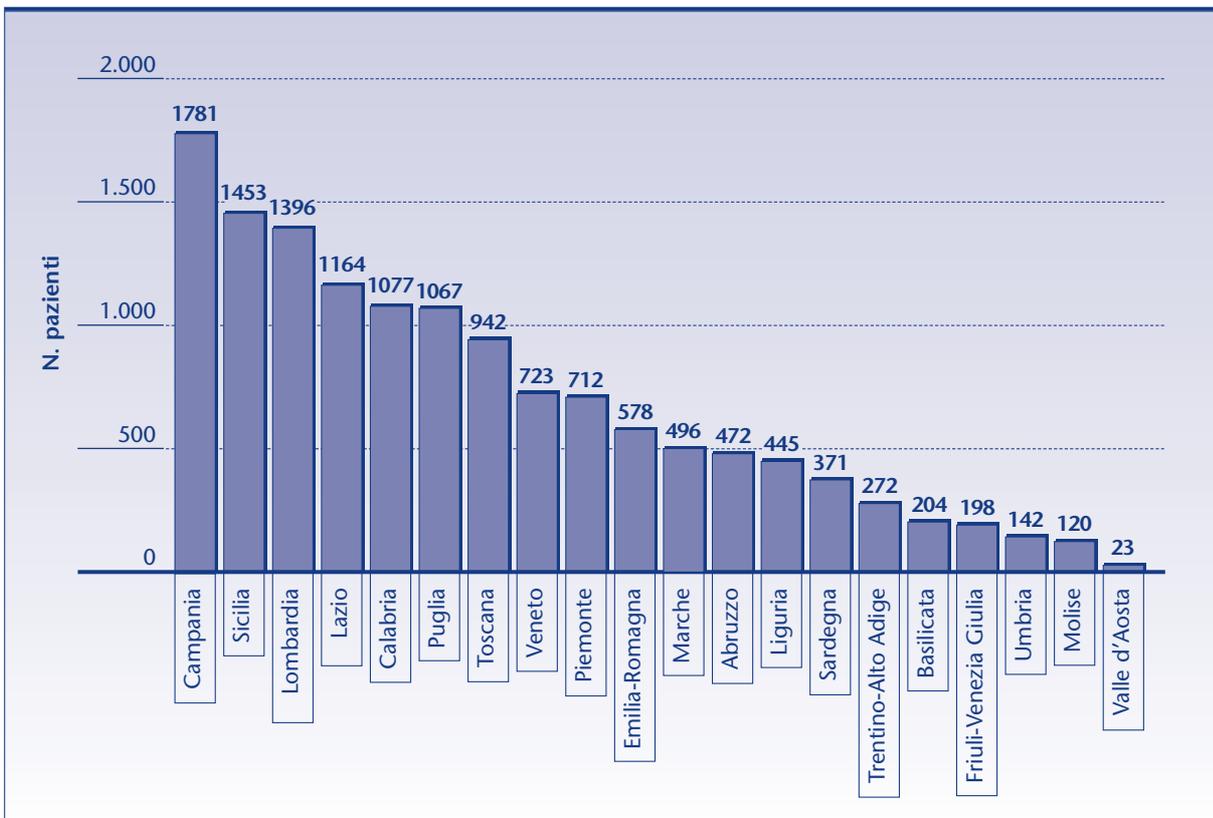


Figura 3. Numero di pazienti registrati per regione (dati all'11 settembre 2008).



L'informazione sulla terapia ormonale post menopausale

Raccomandazioni per le donne dalla Conferenza di consenso di Torino

Riassunto

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è un'importante questione di salute pubblica da decenni al centro di controversie scientifiche. Una conseguenza di tali discordanze è che le informazioni che raggiungono le donne sono spesso contrastanti e non complete. Questo limita la possibilità e il diritto di compiere scelte consapevoli e pienamente informate. Per fare chiarezza su rischi e benefici della terapia e su aree di incertezza ancora esistenti, con l'obiettivo di fornire alle donne tutte le conoscenze necessarie, è stata organizzata e presentata pubblicamente nel maggio 2008 la Conferenza di consenso "Quale informazione per le donne in menopausa sulla

terapia ormonale sostitutiva". Le raccomandazioni della giuria hanno risposto alle domande poste dal comitato promotore: quali aspetti della menopausa possono essere divulgati come problemi di salute? Per quali scopi si può consigliare la TOS, a quali donne, per quanto tempo? Su quali alternative, soprattutto non farmacologiche, è utile maggiore informazione? Per quali quesiti è utile maggiore ricerca? Quali bisogni informativi hanno le donne? Come si può interpretare criticamente l'informazione su questo tema? Quali rischi comporta una cattiva informazione rivolta al pubblico e ai medici? Come evitarli?

Tre gruppi di lavoro hanno prodotto il materiale su

Una controversia lunga settant'anni

1933-1960

Avanti nonostante tutto

La necessità di fare chiarezza sul profilo beneficio-rischio della TOS è stata percepita come urgente fin dall'immissione in commercio del primo estrogeno (Emmenin, Laboratori Ayerst, 1933) e ancor più con l'arrivo sul mercato del dietilstilbestrolo (Des) negli anni '40, approvato dopo un'azione di lobbying da parte delle aziende farmaceutiche. Già all'epoca i segnali di allarme erano numerosi: studi pubblicati su riviste scientifiche mettevano in relazione l'uso di estrogeni con aborti spontanei e cancro alla cervice uterina.

1960-1975

Donna per sempre

Pubblicità, mezzi di comunicazione e iniziative editoriali di successo (come

il libro di Wilson *Feminine Forever*) trasformano una condizione fisiologica in una malattia.

Decolla l'uso della TOS e la comunità scientifica continua ad avvertire dei rischi.

1975-1998

Sconfitta e rivincita della TOS

Due studi del *New England Journal of Medicine*^{1,2} rilevano la correlazione tra TOS e cancro dell'endometrio; emerge anche l'aumento di rischio di cancro al seno. L'FDA obbliga ad applicare su ogni confezione di estrogeni un'etichetta sui rischi.

La scoperta che i progestinici annullano gli effetti cancerogeni sull'utero degli estrogeni rilancia la TOS nella formulazione estroprogestinica. Numerosi studi osservazionali suggeriscono l'efficacia della TOS nel prevenire eventi cardiaci, aterosclerosi e demineralizzazione ossea^{3,4}.

La TOS ha una nuova indicazione: la prevenzione delle fratture per

osteoporosi. Continuano i segnali contrastanti: si evidenzia la correlazione tra TOS e aumento del rischio cardiovascolare⁵; uno studio svedese⁶ e una ri-analisi dei dati pubblicati⁷ mostrano l'aumento di rischio di cancro al seno.

1998-2008

Nuovi dati e ipotesi

Dai risultati dei primi trial clinici randomizzati emerge un profilo beneficio/rischio negativo della TOS, in taluni casi la totale assenza di efficacia.

Lo studio Hers⁸, contro ogni previsione, svela che la TOS non è utile per prevenire un secondo evento cardiaco in donne con problemi cardiovascolari. Lo studio WHI⁹, e le successive analisi, chiariscono che la TOS aumenta il rischio di cardiopatie coronariche, ictus, tromboembolie polmonari e tumori del seno, pur riducendo quello di cancro al colon e fratture dell'anca¹⁰. Inoltre la TOS

cui la giuria si è basata per stilare le raccomandazioni. Particolare attenzione è stata posta all'aspetto della comunicazione: nel documento finale sono state distinte le raccomandazioni in breve, scritte in modo semplice, e le argomentazioni scientifiche, che si addentrano nei dettagli delle questioni affrontate. Il documento può essere letto e divulgato a due livelli, rispondendo all'obiettivo di produrre un testo rivolto al pubblico generale, ai medici e a tutti gli interessati.

La giuria sottolinea che la menopausa non è una malattia, bensì una fase della vita di una donna, che pertanto non necessita di cure mediche in sé. E propone l'utilizzo del termine "terapia ormonale post menopausale" per non avallare un concetto di menopausa come sindrome da carenza di ormoni, diffuso anche dai mass media.

In definitiva, la giuria raccomanda di usare la TOS solo se la donna accusa sintomi persistenti e importanti, ma solo dopo averla accuratamente informata dei rischi, delle possibili alternative e del fatto che i sintomi sono per lo più transitori, usando la dose minima per il minimo tempo necessario. Viene sconsigliata per scopi preventivi.

Abstract

Hormone replacement therapy (HRT) is an important matter of public health, for decades at the center of scientific controversy. As a consequence the information reaching women are often contradictory and not complete. This limits the possibility and the right to make fully informed choices. To clarify the risks and benefits of HRT, with the aim of giving women all the necessary expertise, the Conference of consensus "Informing women about hormone replacement therapy" was organized in May 2008. The recommendations of the Jury responded to questions defined by the Promoting Committee: which characteristics of the menopause can be linked to health problems? Why should we prescribe HRT, and what kind of women are eligible to receive it, and what would be the optimal duration of the treatment? Which are the non-pharmacological therapeutic alternatives to HRT? Which research areas should be targeted to invest more financial and human resources? What do women know about menopause and what would they like to know? How can the data available on this topic be critically inter-

non previene il declino cognitivo. Risultati analoghi nel lungo periodo sono evidenziati dallo studio Wisdom¹¹.

La controversia però non è conclusa, lo studio WHI viene criticato perché: i risultati non sarebbero applicabili a donne di età più giovane e con meno fattori di rischio cardiovascolare di quelle considerate dal trial; si sarebbe sopravvalutato il rischio mammario; si sarebbero sottovalutati i benefici: riduzione del rischio di fratture e tumori del colon.

L'ipotesi del *timing*¹² suggerisce che gli effetti cardiovascolari della TOS sarebbero diversi a seconda dell'epoca postmenopausale di inizio del trattamento. La terapia sarebbe vantaggiosa (salvo controindicazioni), in termini di rapporto beneficio-rischio complessivo, nella prima decade dell'età postmenopausale (circa fino a 60 anni) e svantaggiosa in seguito.

È la linea della North American

Menopause Society¹³: "c'è una crescente mole di prove che mostra un rapporto rischi/benefici differente a seconda del tipo di estrogeni e progestinici usati, di modalità di somministrazione e del timing della terapia".

La qualità della vita è stata oggetto di uno studio che ha confrontato due gruppi (50-69 anni) che hanno ricevuto TOS o placebo¹⁴. La TOS avrebbe portato a miglioramenti piccoli ma significativi su sintomi vasomotori, attività sessuale, disturbi del sonno. Le donne che assumevano la TOS hanno riportato meno vampate, sudorazioni notturne, dolori alle articolazioni e ai muscoli, insonnia e secchezza vaginale. Nessuna differenza significativa su depressione e qualità della vita complessiva. Lo studio è stato criticato perché, interrotto a un anno, non ha potuto raccogliere i dati completi; inoltre, il doppio delle donne nel gruppo TOS rispetto al controllo ha interrotto il trattamento

a 40 settimane. Infine, lo stesso studio Wisdom ha riportato un aumento di sette volte di episodi cardiovascolari gravi e di tromboembolia venosa nelle donne che assumevano la TOS, dato che rende sfavorevole il rapporto rischio/beneficio, anche alla luce dei risultati sulla qualità della vita.

Recenti analisi su dati WHI mostrano che il profilo lipidico della donna potrebbe variare il rapporto rischi e benefici della TOS: per le donne che iniziano il trattamento e hanno un rapporto LDL/HDL inferiore a 2,5 il rischio di cardiopatia ischemica non risulta aumentato. Rimangono tuttavia invariati gli altri rischi¹⁵.

Per il rischio tromboembolico, una metanalisi¹⁶ mostra che questo aumenta con la TOS orale: l'effetto è maggiore nel primo anno, ma sembra significativamente minore se somministrata con cerotto; questa modalità non varia né il rischio di cardiopatia ischemica, né di tumore del seno. •

preted? Which are the main risks associated with the dissemination of deceitful and unreliable information which may influence the general public and professionals? Can the scientific quality of the information be improved?

Three working groups produced the material used by the Jury for drafting the recommendations. The final report is targeted to the general public, medical and non medical experts interested in menopause and HRT. Therefore, two different approaches have been used in order to communicate the main messages: a concise writing style to improve the clarity and dissemination of the information; a specialist and scientific style more accessible to medical professionals.

The Jury stresses that menopause is not a disease but a phase of life of a woman, who therefore does not require medical treatment in itself. It proposes the use of the term «post menopausal hormone therapy» for not endorsing a concept of menopause as a syndrome due to lack of hormones. Finally, the Jury recommends the use of HRT if a woman accuses important and persistent symptoms, and only after informing the patient of the risk and of possible alternatives, and that the symptoms are usually transient, using the minimum dose for the minimum time required. It is not recommended for prevention purposes.

Perché parlare di terapia ormonale sostitutiva?

La pubblicazione nel 2002 dello studio WHI⁹ e di studi successivi ha aperto nella comunità scientifica un dibattito su indicazioni, limiti e rischi della terapia ormonale sostitutiva (TOS). Decine di milioni di donne assumono estrogeni per sopperire alla cessata attività delle ovaie e il numero è destinato ad aumentare per l'invecchiamento della popolazione. Nel 2006 il ricorso alla TOS in Europa era di 80 milioni di cicli, in Italia di 3,5 milioni di cicli. La gestione dei possibili disturbi della menopausa è quindi una importante questione di sanità pubblica. E le controversie su questo tema non sono affatto una novità.

Informazioni discordanti

Negli ultimi decenni si sono generate tra medici, ricercatori e specialisti posizioni e raccomandazioni in disaccordo e talvolta in contrasto con la letteratura. Anche le associazioni di cittadini e pazienti e organizzazioni per promuovere la salute femminile hanno prodotto materiale divulgativo con messaggi spesso in contraddizione con le conoscenze disponibili.

Questo ha esposto la donna al rischio di ricevere in-

formazioni contrastanti su benefici e rischi della TOS, sia dal medico di famiglia e dagli specialisti, sia dall'informazione dei media. Ciò limita la donna nel proprio diritto di compiere scelte consapevoli per la salute.

Per fare il punto delle prove disponibili, valutare la qualità dell'informazione e dare indicazioni sulle informazioni necessarie alle donne, è stata promossa una Conferenza di consenso.

La Conferenza di consenso

La Conferenza di consenso "Quale informazione per le donne in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva" si è svolta il 16-17 maggio scorsi a Torino, promossa dal progetto PartecipaSalute e dal Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità e realizzata con il sostegno della Compagnia di San Paolo. Partita nel marzo 2007 la Conferenza di consenso si è articolata secondo quanto riportato in figura 1; dettagli sulle tappe e la versione integrale del documento della Giuria sono disponibili sul sito www.partecipasalute.it

1 Quali aspetti della menopausa possono essere divulgati come problemi di salute?

La menopausa è una delle tappe evolutive nella vita della donna, che talora può presentarsi in forma critica creando malessere.

I problemi per i quali è dimostrato un rapporto causale con la menopausa sono:

- sintomi vasomotori (sudorazione, vampate di calore);
- disturbi vaginali legati a secchezza delle mucose;
- disturbi del sonno.

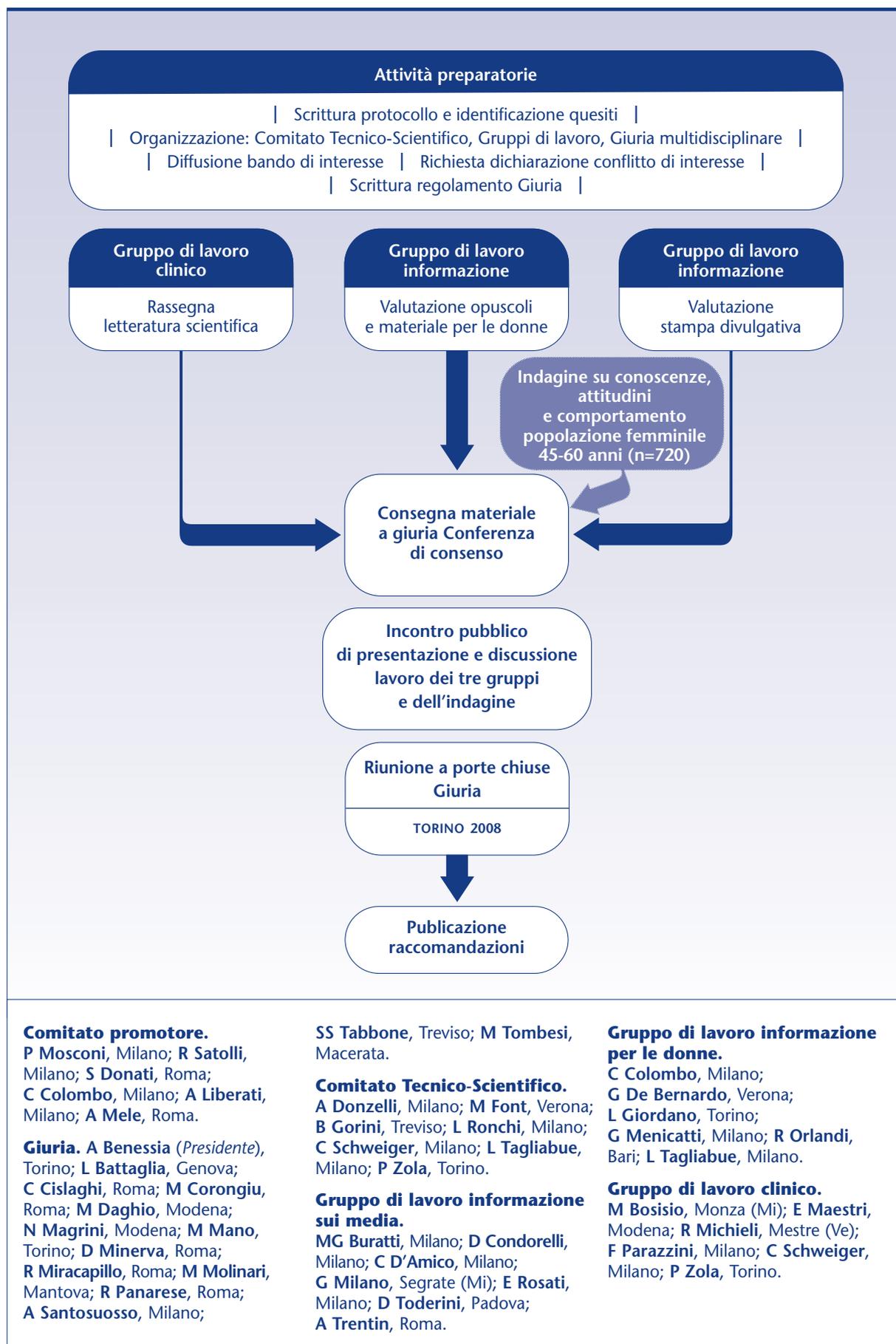
I sintomi vasomotori e i disturbi del sonno sono generalmente temporanei e di intensità variabile, ma in alcuni casi tali da influenzare negativamente la qualità della vita della donna.

Altri problemi frequentemente associati alla menopausa (quali ad esempio irritabilità, depressione, dolori osteoarticolari, aumento di peso) non hanno con essa un sicuro nesso causale, ma sono ugualmente meritevoli di attenzione.

2 Per quali scopi si può consigliare la TOS, a quali donne, per quanto tempo?

La TOS va riservata alle donne con menopausa precoce, che va considerata un quadro patologico, e a quelle che lamentano sintomi vasomotori e disturbi del sonno percepiti come importanti e persistenti, mentre la secchezza vaginale e il dolore nei rapporti sessuali (dispareunia) non sono di per sé indicazione ad una TOS per via sistemica e dovrebbero essere trattati con

Figura 1. Articolazione e tappe della Conferenza di consenso.



preparati topici che risultano generalmente efficaci.

Il caso delle donne che, pur non avendo disturbi importanti, hanno però un vissuto negativo della menopausa e perciò desiderano fare uso della TOS, non può essere oggetto di una raccomandazione generalizzabile, ma va valutato nel rapporto con il medico curante.

Le donne devono essere preliminarmente ben informate della transitorietà (salvo la secchezza vaginale) e benignità dei sintomi, dei benefici e potenziali rischi della terapia ormonale, della frequente ricomparsa dei sintomi alla sospensione del trattamento e delle alternative terapeutiche non ormonali che potrebbero ridurre i disturbi, per permettere una decisione pienamente consapevole.

Alle donne devono essere fornite informazioni relative agli stili di vita opportuni e alle terapie non farmacologiche disponibili (vedi punto 3).

Non vi sono dati di letteratura circa la durata ottimale del trattamento per il controllo dei sintomi. Si raccomanda di attenersi alle linee guida, che suggeriscono tempi di utilizzo più brevi possibili (pur senza quantificarli) e dosi minime efficaci.

La TOS, sulla base degli studi attualmente disponibili, non è consigliabile a scopo preventivo per uno sfavorevole rapporto fra benefici e rischi in quanto:

- comporta un rischio specifico di tumore al seno correlato alla durata e probabilmente al tipo di trattamento estrogenico utilizzato;
- in ambito cardiovascolare non vi sono prove di efficacia preventiva derivanti da studi randomizzati riguardo l'infarto, mentre è provata un'aumentata incidenza di ictus e di episodi tromboembolici venosi, indipendentemente dall'età;
- per quanto riguarda le fratture osteoporotiche, non è di norma consigliabile un trattamento preventivo anticipato anche di decenni rispetto all'età in cui le fratture diventano più frequenti;
- in ambito neurologico non vi sono prove di efficacia preventiva rispetto alle demenze e ai deterioramenti cognitivi.

Per quanto riguarda la scelta delle associazioni di trattamento si può tenere conto dei dati relativi alla minore incidenza di tumore al seno con progestinici naturali.

3 Su quali alternative, soprattutto non farmacologiche, è utile maggiore informazione?

È opportuno che le donne siano informate sulla temporaneità e benignità dei sintomi, sulla possibilità sia di trattarli con la TOS, sia di affrontarli con alternative non farmacologiche.

La menopausa va colta come occasione per pro-

porre cambiamenti salutari e non medicalizzanti dello stile di vita, che comportano benefici al di là degli effetti sui sintomi della menopausa. In particolare, vanno raccomandate:

- l'attività fisica, che riduce il rischio di osteoporosi, il rischio cardiovascolare, il peso, l'incontinenza urinaria, i sintomi vasomotori;
- una dieta appropriata, che riduce il rischio di osteoporosi, il rischio cardiovascolare, il peso e i sintomi vasomotori.

La scelta di trattamenti non farmacologici deve essere sostenuta da programmi di formazione e counseling adeguati.

4 Per quali quesiti è utile maggiore ricerca?

La Giuria ritiene che esistano numerose aree di incertezza che potrebbero essere oggetto di studi clinici randomizzati. Tuttavia, nell'ipotizzare tali studi, si debbono tenere in considerazione la fattibilità (risorse, dimensioni del campione) e la rilevanza pratica delle eventuali nuove conoscenze, anche sulla base di valutazioni di eticità in generale della ricerca clinica.

L'area di maggiore rilevanza rispetto ai bisogni informativi e terapeutici delle donne è quella relativa alla valutazione di trattamenti potenzialmente efficaci sui sintomi della menopausa o in generale per migliorare la qualità della vita. Studi di questo genere sono eseguibili con minore impegno di risorse, richiedono ridotti numeri di donne da reclutare e possono produrre conoscenze di utilità pratica per molte donne in tempi brevi.

5 Quali bisogni informativi hanno le donne?

È richiesta una informazione scientificamente fondata e indipendente, sia per le donne sia per il personale sanitario:

- sul concetto di menopausa quale evento naturale della vita;
- sui sintomi attribuibili alla menopausa, sulla loro possibile durata e modalità di controllo;
- sulle possibili terapie, farmacologiche e non, la loro efficacia e i loro rischi;
- sugli stili di vita più opportuni.

Limitatamente alle donne nel periodo di transizione alla menopausa, è necessario informare della persistente possibilità di cicli ovulatori e quindi della minore affidabilità di metodi contraccettivi naturali.

6 Come si può interpretare criticamente l'informazione su questo tema? Quali rischi comporta una cattiva informazione rivolta al pubblico e ai medici? Come evitarli?

L'informazione sulla TOS ne ha inizialmente enfatizzato i vantaggi, ridimensionati successivamente dalla letteratura, che ne ha evidenziato i rischi. La qualità complessiva dell'informazione sulla menopausa, dalle fonti mediche e giornalistiche, evidenzia carenze metodologiche, contraddittorietà e presenza di conflitti di interesse (economici, ma anche professionali). Attualmente è presente anche il rischio che una non corretta informazione privi della TOS quelle donne che presentano disturbi non tollerati e che ne potrebbero quindi beneficiare con rischi relativamente modesti.

È richiesta la diffusione di una informazione scientificamente corretta sulle conoscenze disponibili, vantaggi, svantaggi, comprese le aree di incertezza, sulle alternative, farmacologiche e non, e sulla loro efficacia o meno.

L'informazione al pubblico non dovrebbe essere finalizzata a promuovere la TOS né a suscitare timori sproporzionati. Ogni decisione terapeutica deve essere infatti presa nell'ambito di un rapporto interpersonale tra la donna e il medico, perché deve tener conto delle specifiche condizioni della donna, delle sue preferenze e priorità. **bif**

Bibliografia

- Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinomas among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167-70.
- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-7.
- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313:1044-9; see Abramson, supra note 251, at 63.
- Nabulsi AA, Folsom AM, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.
- LinksDaly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
- Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy—long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996; 67: 327-32.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Writing Group for the WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- A proposito di terapia ormonale sostitutiva (consultabile sul sito del Centro studi e ricerche in medicina generale, www.csermeg.it/docum/PositionPaperTOS.pdf).
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335: 239.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
- Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584-602.
- Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190.
- Bray PE, Larson JC, Lacroix AZ, et al. Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1599-605.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.

Appropriatezza prescrittiva della ticlopidina

Riassunto

Nel periodo compreso tra gennaio 2001 e dicembre 2007 sono state registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 782 segnalazioni spontanee di sospetta reazione avversa correlate all'utilizzo di ticlopidina (l'1,6% del totale delle reazioni avverse registrate nel periodo considerato). Di queste, 360 erano relative a reazioni di tipo ematologico (46,0% del totale delle segnalazioni correlate alla ticlopidina), di cui 65 di agranulocitosi e 28 di porpora trombotica trombocitopenica.

Durante gli scorsi anni l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha monitorato periodicamente il profilo di sicurezza della ticlopidina e sono state intraprese numerose azioni allo scopo di incrementare la consapevolezza della classe medica in merito alle gravi reazioni avverse di tipo ematologico che occorrono in corso di terapia con questo medicinale, all'appropriatezza prescrittiva e alla necessità di un accurato monitoraggio dei parametri ematologici durante la terapia con ticlopidina. Le azioni hanno incluso l'introduzione di una nota che ha previsto una restrizione della rimborsabilità del medicinale, la pubblicazione di una Nota Informativa Importante, la produzione e pubblicazione di relazioni scientifiche sul profilo tossicologico e sull'uso appropriato del medicinale. L'analisi dei dati relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse da ticlopidina registrate nella RNF conferma che la tossicità del medicinale rappresenta un fattore importante da considerare sia nella decisione di iniziare il trattamento, sia durante il trattamento stesso, e che lo stretto monitoraggio dei parametri ematologici durante la terapia con ticlopidina è di estrema importanza per la precoce identificazione degli effetti tossici iniziali del medicinale in modo tale da evitare l'esacerbazione dei suoi effetti avversi sulla crisi ematica.

Le numerose iniziative intraprese dall'AIFA per sottolineare le summenzionate problematiche correlate all'utilizzo della ticlopidina sono da considerarsi particolarmente importanti visto che il volume delle vendite del medicinale è in costante incremento negli anni.

Abstract

During the period between January 2001 and December 2007 seven hundred eighty-two spontaneous reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) related to the use of ticlopidine were recorded in the Italian Pharmacovigilance Database (1.6% of all the ADRs reported during this period). Of these, 360 concerned haematological reactions (46.0% of the total amount of ticlopidine related ADRs), 65 of which consisted of reports of agranulocytosis and 28 of thrombotic thrombocytopenic purpura.

In these years, the Italian Medicines Agency (AIFA) has periodically monitored the safety profile of ticlopidine and numerous actions have been undertaken to increase medical doctors' awareness of the life-threatening adverse hematological events occurring during the therapy, appropriate prescribing, and the need for carefully monitoring hematological parameters during the therapy. The actions included the introduction of restriction on reimbursement, the publication of a Dear Doctor Letter, the production and publication of scientific reports on the toxicological profile and appropriate use of the drug. The analysis of ticlopidine related data collected by the national Pharmacovigilance Database confirms that the toxicity of drug represents an element of major importance both for starting the therapy and during the treatment, and that the strict monitoring of hematological parameters during ticlopidine therapy is of paramount relevance to detect the initial toxicological effects of the drug and avoid the exacerbation of its adverse effects on hematic crisis.

The numerous initiatives undertaken by the AIFA to strengthen the above mentioned problematics concerning ticlopidine therapy are of particular importance given the fact that the volume of the drug sold in our country is constantly increasing during the years.

Indicazioni d'uso della ticlopidina

Insieme all'acido acetilsalicilico (ASA), al clopidogrel, agli antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa e al dipiramidolo, la ticlopidina (ticlopidina cloridrato) fa parte del gruppo degli antiaggreganti piastrinici. Se è vero che l'ASA è attualmente considerato l'antiaggregante di riferimento e di scelta nel trattamento dei pazienti con malattia tromboembolica, raccomandato nella fase acuta dell'infarto del miocardio e nella prevenzione secondaria di numerosi eventi cardiaci e cerebrovascolari, la ticlopidina è considerata alternativa o complementare all'ASA in determinate condizioni patologiche. Come da indicazioni approvate, essa è prescrivibile nella prevenzione secondaria di eventi ischemici occlusivi cerebro e cardiovascolari in pazienti a rischio trombotico (arteriopatia obliterante periferica, pregresso infarto del miocardio, pregressi attacchi ischemici transitori ricorrenti, ictus cerebrale ischemico, angina instabile). In pazienti con pregresso infarto del miocardio e con pregressi attacchi ischemici transitori l'uso di ticlopidina dovrebbe essere riservato a coloro che non tollerano l'ASA o nei quali l'ASA è risultato inefficace. La ticlopidina è inoltre indicata: nella prevenzione della riocclusione dei by-pass aorto-coronari, nella circolazione extra-corporea, nell'emodialisi e nella trombosi della vena centrale della retina.

Dagli studi clinici si è anche evidenziato che la ticlopidina è da considerarsi farmaco di scelta, in associazione ad ASA, solo nel trattamento dei pazienti a cui è stato impiantato uno stent coronarico durante angioplastica percutanea; in questi casi è farmaco alternativo all'ASA ove vi sia intolleranza o resistenza a quest'ultimo.

La ticlopidina, come l'ASA in queste indicazioni, è un medicinale dispensato a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Farmacologia e tossicologia

La ticlopidina è una tienopiridina che inibisce l'aggregazione piastrinica con meccanismo d'azione diverso da quello dell'ASA, modificando il recettore piastrinico per l'adenosina difosfato accoppiato alla proteina G1 attraverso dei metaboliti attivi. Infatti la ticlopidina non è attiva *in vitro*: affinché possa manifestare la sua azione deve essere trasformata *in vivo* in uno o più metaboliti attivi. L'attivazione sembra avvenire nel fegato, e i metaboliti sono principalmente escreti per via renale. L'effetto antiaggregante dipende dalla concentrazione ematica del farmaco. Rispetto a quella dell'ASA, l'azione della ticlopidina è leggermente più lenta: a dosi terapeutiche di 500 mg/die si raggiunge una inibizione piastrinica significativa dopo

2-3 giorni di trattamento, mentre l'inibizione massima si ottiene in 4-7 giorni. L'azione antiaggregante persiste per 7-10 giorni dopo l'interruzione della terapia. Con dosi superiori a 500 mg/die non si ha una maggiore attività antiaggregante, e dato che in tutte le ricerche è stato utilizzato il dosaggio di 500 mg/die (250 mg x 2), si richiama l'attenzione a prescrivere tale dose giornaliera, per la quale sono disponibili dati di efficacia.

L'attività antiaggregante della ticlopidina, come anche il suo profilo tossicologico, è stata ampiamente documentata in studi pubblicati in letteratura^{1,2}; rispetto all'ASA, la terapia con ticlopidina vanta un profilo leggermente migliore in termini di tollerabilità gastrica, ma presenta una maggiore incidenza di rash e diarrea, di alterazioni dei test di funzionalità epatica e di evenienza di forme di discrasia ematica di vario genere. È noto, infatti, fin dalla prima commercializzazione del medicinale in Europa nel 1978, che la terapia con ticlopidina è frequentemente gravata dal verificarsi di reazioni avverse di tipo ematologico: sono stati descritti casi di anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia, porpora trombotica trombocitopenica e trombocitopenia, talvolta con esito fatale. E proprio a causa della comparsa di questi effetti avversi gravi, l'impiego di questo medicinale è stato progressivamente limitato nel tempo in numerosi Paesi.

La neutropenia è la reazione avversa di tipo ematologico più comune in corso di terapia con ticlopidina³ ed è correlata principalmente all'inibizione dello sviluppo della serie mieloide. Sebbene siano stati riportati alcuni casi fatali, tale reazione avversa è generalmente reversibile. Negli studi principali condotti sull'argomento l'incidenza complessiva di neutropenia è stata del 2,4% e quella di neutropenia grave con agranulocitosi dello 0,85%¹; essa si sviluppa generalmente tra la seconda e la quinta settimana di trattamento², anche se sono stati descritti casi di insorgenza ritardata⁴ o anche successiva alla sospensione del farmaco. Vi sono infatti segnalazioni di trombocitopenia isolata insorta dopo addirittura 5 anni dall'inizio della terapia^{5,6}.

Tra i meccanismi ipotizzati nella patogenesi delle discrasie ematiche da ticlopidina sono stati proposti i seguenti^{7,8}:

- effetto citotossico diretto, in pazienti geneticamente predisposti, sui precursori mieloidi a livello del midollo osseo⁹⁻¹¹,
- formazione, come per i sulfamidici e gli anticonvulsivi, di un metabolita attivo che potrebbe risultare tossico a livello ematologico in pazienti incapaci di metabolizzarlo¹²,
- meccanismi immunologici diversi¹³⁻¹⁵.

L'epatite indotta dalla ticlopidina è rara e in letteratura sono stati riportati solo pochi casi di questa reazione avversa, nella maggior parte dei quali si è trattato di danno colestatico, raramente si è invece trattato di danno epatocellulare¹⁶.

Per quanto fin qui esposto è evidente il motivo per cui durante la somministrazione di ticlopidina vengono richiesti controlli periodici che devono essere scrupolosamente effettuati nei tempi e nei modi stabiliti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il controllo della situazione ematologica è obbligatorio ed è richiesto già nelle stesse indicazioni dei medicinali contenenti ticlopidina. Prima di iniziare la terapia, e ogni 15 giorni durante i primi 3 mesi di trattamento, è necessario effettuare un controllo della crasi ematica, con particolare riguardo alla conta dei globuli bianchi e delle piastrine. Negli stampati del medicinale è inoltre indicato che, qualora durante il trattamento insorgano faringite, ulcerazioni della mucosa buccale, angina, febbre, sanguinamenti o ematomi, deve essere immediatamente sospesa l'assunzione del medicinale e l'eventuale ripresa della terapia deve essere subordinata all'esito di un controllo urgente della crasi ematica e ad un'accurata valutazione clinica.

I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Tra gennaio 2001 e dicembre 2007 sono state registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 782 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate all'uti-

lizzo di ticlopidina, pari all'1,6% del totale delle segnalazioni. Di queste reazioni, quelle di tipo ematologico ammontano a 360, pari al 46,0% del totale delle segnalazioni per la ticlopidina (tabella I).

Il profilo di sicurezza della ticlopidina è stato oggetto di periodiche revisioni da parte dell'Autorità regolatoria negli ultimi anni. Sono state inoltre intraprese diverse iniziative atte a sensibilizzare la classe medica in merito all'appropriatezza prescrittiva della ticlopidina e all'osservanza di un corretto e puntuale monitoraggio della situazione ematologica in corso di trattamento. Tali iniziative hanno incluso:

- l'inserimento della ticlopidina tra i farmaci prescrivibili con nota AIFA n. 9 del 1997;
- la pubblicazione di una Nota Informativa Importante¹⁷;
- la produzione di articoli scientifici sul corretto utilizzo del medicinale e di sensibilizzazione alla attenzione alla sua tossicità d'uso¹⁸⁻²².

L'analisi dei dati di farmacovigilanza nazionali relativi alla ticlopidina conferma che la tossicità correlata all'utilizzo di questo antiaggregante rappresenta un elemento importante da considerare sia al momento della prima prescrizione, sia durante il trattamento col medicinale, e che le indicazioni al monitoraggio costante dei parametri ematologici rappresentano uno strumento necessario e imprescindibile per una tempestiva individuazione dei primi sintomi legati ad alterazione dei valori della crasi ematica. Solamente at-

Tabella I. Dati relativi a DDD, totale segnalazioni e reazioni avverse di tipo ematologico (porpora trombocitopenica, agranulocitosi) relative alla ticlopidina dal 2001 al 2007.

Anno	DDD	Totale segnalazioni ticlopidina	PTT	Agranulocitosi
2001	2,7	158	8	18
2002	3,7	133	5	8
2003	4,3	88	4	3
2004	4,9	120	6	12
2005	5,2	92	2	11
2006	5,6	86	2	6
2007	5,8	105	1	4
Totale		782	28	65

PTT = porpora trombocitopenica.

traverso una pronta rilevazione degli effetti tossici iniziali del medicinale è possibile intervenire efficacemente e quindi evitare l'esacerbazione delle reazioni avverse farmaco-correlate. Lo spazio per un aggiornamento continuo sul profilo beneficio-rischio di questo

farmaco è giustificato dal fatto che nonostante il profilo tossicologico e la ristrettezza delle indicazioni, i volumi prescrittivi della ticlopidina nel territorio nazionale registrano costantemente un progressivo incremento annuale. **bif**

Bibliografia

- Love BB, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. *Drug Saf* 1998; 19: 89-98.
- Haushofer A, Halbmayer WH, Prachar H. Neutropenia with ticlopidine plus aspirin. *Lancet* 1997; 349: 474-5.
- Wysowski DK, Bacsanyi J. Blood dyscrasias and haematologic reactions in ticlopidine users. *JAMA* 1996; 276: 952.
- Farver DK, Hansen LA. Delayed neutropenia with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1344-9.
- Class FHJ, De Fraiture WH, Meyboom RH. Thrombocytopenia due to antibodies associated to ticlopidine. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984; 26: 323-4.
- Takishita S, Kawazoe N, Yoshida T, Fukiyama K. Ticlopidine and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1990; 323: 487-8.
- Galatti L. Effetti avversi correlati all'uso degli antiaggreganti piastrinici. www.farmacovigilanza.org/ (accesso verificato il 14/10/2008).
- Paradiso-Hardy FL, Angelo CM, Lanctôt KL, Cohen EA. Hematologic dyscrasia associated with ticlopidine therapy: evidence for casualty. *CMAJ* 2000; 163: 1441-8.
- Ono K, Kurohara K, Yoshira M, Shimamoto Y, Yamaguchi M. Agranulocytosis caused by ticlopidine and its mechanism. *Am J Hematol* 1991; 37: 239-42.
- Mataix R, Ojeda E, Perez A, Jimenez S. Ticlopidine and severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 1992; 80: 125-6.
- Garnier G, Taillan B, Pesce A, Chichmanian R, Dujardin P. Ticlopidine and severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 1992; 81: 459-60.
- Oh P, Lanctot K, Naranjo C, Shear N. Fatal aplastic anemia associated with ticlopidine therapy C approaches to an adverse drug reaction. *Can J Clin Pharmacol* 1995; 2: 19-22.
- Guercioli R, Giordano G, Aversa F, Del Favero A. Anemia and agranulocytosis associated with ticlopidine therapy. *Acta Haematol* 1985; 73: 232-4.
- Bedani P. Leukopenia due to ticlopidine in a patient. *Haematologica* 1984; 69: 641-2.
- Quaglino D, Saladini G, Ricciotti M. Possible mechanism of action of ticlopidine on committed granulocyteB macrophage precursor. *Haematologica* 1984; 69: 257-62.
- Chen LK, Hsieh BH, Chen WC, Tsai ST, Hou MC. Ticlopidine-induced hepatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001; 64: 59-63.
- La "Dear Doctor Letter" Uno strumento di informazione tempestiva e di partecipazione dei medici alla farmacovigilanza. *Bif* 2000; 4: 1.
- Margarini RB, Pimpinella G. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by ticlopidine: the power of «dear health professional» letters. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 404-5.
- Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari (prima parte). *Bif* 2000; 1: 11-7.
- Ticlopidina e stent in arterie diverse dalle coronarie: un quesito. *Bif* 2000; 1: 18.
- Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari (seconda parte). *Bif* 2000; 2: 3-11.
- Anticoagulanti orali e acido acetilsalicilico: troppe emorragie. *Reazioni* 2007; 3: 2.

A proposito di...

Monitoraggio intensivo

È disponibile sul portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (www.agenziafarmaco.it) l'elenco aggiornato dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo comprendente medicinali di recente

autorizzazione e farmaci orfani. Per i farmaci riportati nell'elenco del monitoraggio intensivo e per tutti i vaccini si richiede che vengano segnalate tutte le sospette reazioni avverse attese, anche le non gravi. •

Ceftriaxone e reazioni avverse nei bambini

Riassunto

Il ceftriaxone è la cefalosporina di terza generazione per la quale sono pervenute, alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il maggior numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse in età pediatrica. Viene presentata una breve analisi delle reazioni avverse osservate e delle indicazioni per le quali il medicinale è stato somministrato nei casi segnalati alla RNF. Va ribadito che un uso inappropriato può esporre i bambini a rischi non giustificati dai benefici attesi.

Abstract

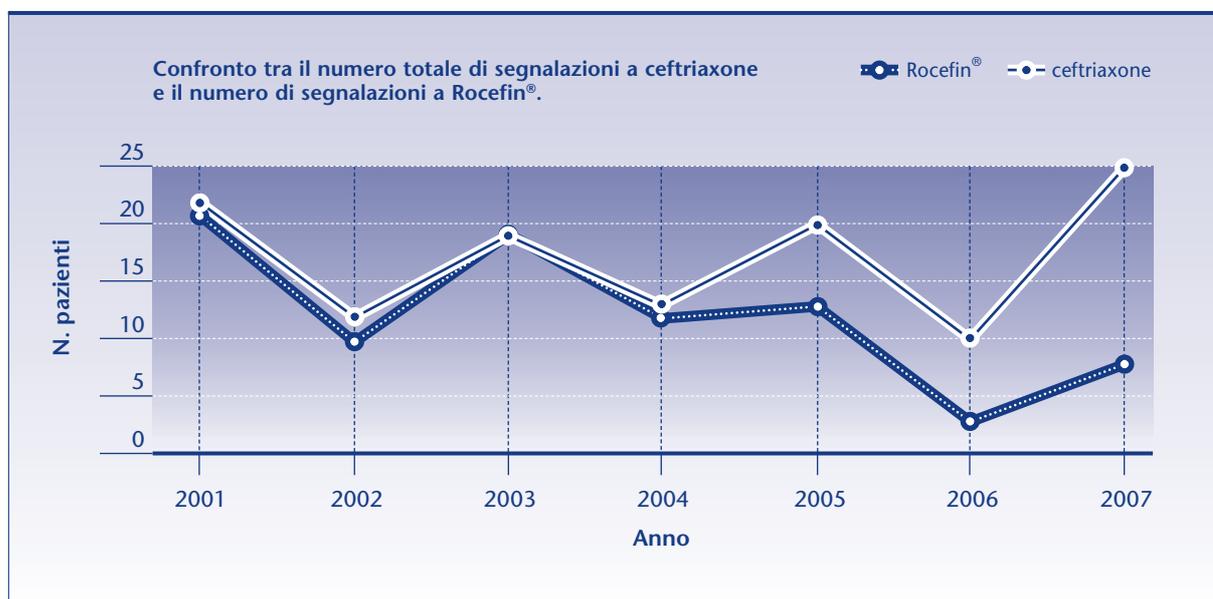
Ceftriaxone is a third generation cephalosporin. The higher number of records of adverse drug reactions in children that the Italian Pharmacovigilance Network received, among third generation cephalosporins, concerns ceftriaxone. In this article we present a short analysis of the adverse reactions observed and of the indications for which the drug was administered in the cases recorded. We underline that a not appropriate use may expose children to risks that are not justified with the expected advantages.

Tra il gennaio 2001 e l'8 maggio 2008 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 126 segnalazioni relative a 65 bambini e 61 bambine; la fascia di età maggiormente interessata è quella dai 2 agli 11 anni con 81 segnalazioni, mentre un numero simile di casi è stato registrato per i bambini di età compresa tra un mese e meno di due anni (21) e per gli adolescenti (24). In 62 casi la reazione è stata definita grave.

Nei primi anni di attività della RNF le segnalazioni erano riferite essenzialmente alla specialità medicinale Rocefin® e in un numero limitato di casi al principio attivo ceftriaxone. Nel corso del 2004 è scaduto il brevetto del ceftriaxone e con l'inizio della commercializzazione dei farmaci equivalenti si è ridotto il numero di casi ascrivibili al Rocefin®, ma è aumentato il numero complessivo di segnalazioni per la molecola (figura 1).

Le reazioni osservate sono state 203 ed hanno coinvolto principalmente la classe sistemico-organica della cute, seguita dalla classe delle patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione e poi dalle reazioni relative al sistema immunitario. Tra le reazioni segnalate con maggiore frequenza compaiono orticaria (41), eritemi (14), eruzione cutanea (12), esantema maculo-

Figura 1. Distribuzione del numero delle segnalazioni (2001-2007).



populare (10), angioedema (8), shock anafilattico (6) e quattro reazioni anafilattiche. Nella tabella I è riportato il dettaglio delle reazioni per classe sistemico-organica.

In relazione alle indicazioni terapeutiche, dalle segnalazioni risulta che il ceftriaxone è stato somministrato prevalentemente per infezioni dell'apparato respiratorio quali ad esempio bronchiti (8), bronco-polmoniti (19), polmoniti (9). Tuttavia, dalle segnalazioni ricevute (tabella II), non sempre emerge un uso appropriato considerate le indicazioni autorizzate: *di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi 'difficili' o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti*

ai più comuni antibiotici. In particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi. Profilassi delle infezioni chirurgiche.

Il ceftriaxone è un antibiotico ampiamente utilizzato con le stesse confezioni anche nella popolazione adulta, non è pertanto possibile estrapolare dai dati di vendita l'esatto denominatore della popolazione pediatrica esposta. Tuttavia vale la pena di ricordare che il ceftriaxone è una risorsa terapeutica importante, ma un uso inappropriato per patologie minori e/o con diversa eziologia da quella autorizzata può esporre i bambini a rischi non giustificati dai benefici attesi. **bif**

Tabella I. Classificazione per sistemi ed organi delle reazioni registrate tra il gennaio 2001 e l'8 maggio 2008.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Eritema nodoso	1
Ipercreatininemia	1	Eruzione cutanea	12
Disturbi del sistema immunitario		Eruzione cutanea generalizzata	1
Ipersensibilità	2	Eruzione da farmaci	2
Reazione anafilattica	4	Eruzione da Lupus Eritematoso Sistemico	1
Shock anafilattico	6	Esantema eritematoso	8
Disturbi psichiatrici		Esantema maculo-papulare	10
Agitazione	1	Esantema papulare	1
Pianto	1	Iperidrosi	2
Esami diagnostici		Orticaria	41
Creatinfosfochinasi ematica aumentata	1	Orticaria localizzata	1
Enzima epatico aumentato	1	Orticaria papulosa	1
Infezioni ed infestazioni		Prurito	6
Rinite	1	Prurito generalizzato	3
Patologie cardiache		Sindrome di Stevens-Johnson	1
Bradycardia	1	Patologie dell'occhio	
Insufficienza cardiaca	1	Iperemia congiuntivale	1
Tachycardia	1	Patologie epatobiliari	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Colelitiasi	2
Anemia	1	Patologie gastrointestinali	
Neutropenia	1	Diarrea	1
Patologie del sistema nervoso		Dolore addominale	2
Cefalea	1	Edema della lingua	1
Formicolio	1	Edema delle labbra	1
Ipotonia	2	Vomito	5
Riduzione del livello di coscienza	1	Patologie renali e urinarie	
Sincope	1	Insufficienza renale acuta	1
Sonnolenza	1	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tremore	1	Arresto respiratorio	1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Asma	1
Angioedema	8	Broncospasmo	1
Dermatite	4	Dispnea	4
Eritema	14	Edema della laringe	3
Eritema multiforme o polimorfo	1	Ostruzione bronchiale	1
		Tosse	2

Continua ►

Continua ►

► Continua

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore in sede di infusione	1
Edema	5
Edema della faccia	3
Edema periferico	3
Fastidio al torace	2
Iperpiressia	2
Malessere	2
Piressia	3
Reazione in sede di puntura vasale	1
Tumefazione	1
Tumefazione in sede di iniezione	1
Patologie vascolari	
Ipotensione	1
Pallore	2

Tabella II. Indicazioni terapeutiche del ceftriaxone riportate nelle segnalazioni.

Broncopolmonite	19	Enterite	1
Faringotonsillite	15	Gastroenterite	1
Polmonite	9	Infezione batterica, non specificata	1
Bronchite	8	Infezione della cute	1
Appendicite	5	Infezione streptococcica NAS	1
Infezione respiratoria	5	Infezione vescicale	1
Otite media	6	Intervento chirurgico sull'addome	1
Iperpiressia	4	Leucocitosi	1
Setticemia	2	Meningite da Haemophilus	1
Sinusite acuta	2	Meningite streptococcica	1
Adenotonsillectomia	1	Neurectomia della coclea	1
Artrite	1	Sindrome del colon irritabile	1
Ascesso intracranico	1	Tenosinovite	1
Colite, enterite e gastroenterite di presunta origine infettiva	1	Terapia antibiotica profilattica	1
Convulsioni	1	Tosse	1
Diarrea di presunta origine infettiva	1	Tracheobroncopatia osteoclastica	1
Diarrea ematica	1	Ustione non specificata	1
Encefalite	1	Indicazione non riportata	25
Encefalite virale	1	Totale	126

Continua ►

Dear Doctor Letter

Si pubblicano di seguito, in forma sintetica, Dear Doctor Letter (DDL) recentemente inviate ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Le DDL sono concordate con l'AIFA che

quindi ne condivide i contenuti; con la loro pubblicazione sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci si intende sottolinearne l'importanza e facilitarne l'archiviazione. Le versioni integrali sono disponibili sul portale dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) nella sezione dedicata alla Farmacovigilanza.

Si ricorda inoltre che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere via fax all'Ufficio Farmacovigilanza: 06 597 84 142 o al numero verde del Servizio d'Informazione sul Farmaco Farmaci-line: 800 571 661.

Tysabri®

Principio attivo: natalizumab.

Azienda: Elan Pharma International Ltd.

Indicazioni: in monoterapia disease-modifying nella sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente ad elevata attività in pazienti con SM recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida e in quelli con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta; oppure pazienti con SM recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida.

Informazioni di sicurezza: in Europa sono stati segnalati due casi di **leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)** in pazienti con SM in trattamento con Tysabri®. In entrambi i casi Tysabri® era stato somministrato in monoterapia, e la durata del trattamento è stata rispettivamente di circa 17 e 14 mesi. L'attento monitoraggio clinico da parte dei medici prescrittori rivolto alla possibilità di insorgenza di PML con Tysabri® ha avuto un ruolo fondamentale nell'identificazione dei due casi.

Agosto 2008

Visumidiatric fenilefedrina®

Principio attivo: tropicamide + fenilefedrina al 10%.

Azienda: Visufarma

Indicazioni: midriasi per esame del fondo oculare. Diagnosi dei vizi di rifrazione. Iriti, iridocicliti, uveiti.

Informazioni di sicurezza: nei primi mesi del 2008, l'AIFA ha rilevato 3 casi di reazioni avverse gravi insorte in bambini a seguito della somministrazione di un collirio contenente fenilefedrina al 10% e tropicamide. I casi segnalati si riferiscono a 2 bambini di quattro anni ospedalizzati per crisi ipertensiva e 1 caso, con pericolo di vita, relativo ad una bambina di cinque anni che ha presentato un edema polmonare acuto. Alla luce di questo, i medicinali a base di fenilefedrina per uso oftalmico con una concentrazione superiore al 2,5% sono stati **controindicati nei bambini di età inferiore ai 12 anni.**

Luglio 2008

Revlimid®

Principio attivo: lenalidomide.

Azienda: Celgene Europe Limited.

Indicazioni: in associazione con desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Informazioni di sicurezza: in uno studio preclinico sullo sviluppo embriofetale sono state osservate malformazioni (arti corti, dita, polso e/o coda deformi, dita in soprannumero o assenti) nella progenie di scimmie femmine che avevano ricevuto lenalidomide durante la gravidanza. Questi risultati, anche se preliminari, mostrano con chiarezza che **lenalidomide è teratogena negli animali tanto quanto talidomide e fanno prevedere che lo sia anche nell'uomo.**

Gli operatori sanitari devono seguire scrupolosamente le rigide misure di prevenzione della gravidanza previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza e descritte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto al fine di evitare qualsiasi esposizione del feto alla lenalidomide.

Luglio 2008

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio-rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

Exjade®

Principio attivo: deferasirox.

Azienda: Novartis.

Indicazioni: trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni frequenti o nel caso in cui la terapia con deferoxamina sia controindicata o inadeguata.

Informazioni di sicurezza: sono stati riportati casi di **insufficienza epatica**, alcuni ad esito fatale, di **emorragia** e **ulcera a carico del tratto gastrointestinale superiore** (qualcuno di questi casi è stato segnalato in pazienti pediatrici) e **tubulopatia renale** (sindrome di Fanconi). Si raccomanda di controllare transaminasi sieriche, bilirubina e fosfatasi alcalina prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese di terapia e poi mensilmente. Qualora vi sia un aumento persistente e progressivo dei livelli delle transaminasi sieriche non attribuibile ad altre cause, il trattamento con Exjade® deve essere interrotto.

Luglio 2008

Sul portale dell'AIFA, nella sezione di farmacovigilanza, sono state pubblicate anche le seguenti *Dear Doctor Letter*: rivalutazione della sicurezza degli **agenti che stimolano l'eritropoiesi** nei pazienti anemici affetti da neoplasia in trattamento chemioterapico e nei pazienti con insufficienza renale; **cabergolina** e rischio di valvulopatia cardiaca e disordini fibrotici; **pergolide**, indicata nel trattamento della malattia di Parkinson, e rischio di valvulopatia cardiaca e disordini fibrotici; **Humira®** (adalimumab) e rischio di sviluppo di linfoma epatosplenico a cellule T; **Acomplia®** (rimonabant) e depressione dopo l'inizio del trattamento; **Avastin®** (bevacizumab) e il suo uso non autorizzato in combinazione con sunitinib malato.

News

Exubera® e cancro al polmone

Che cos'è Exubera®.

Exubera® è un'insulina ad azione rapida sotto forma di polvere per inalazione, usata nel trattamento del diabete di tipo 1 o 2 in pazienti adulti. Nel gennaio 2008 l'azienda titolare dell'immissione in commercio ha interrotto

l'approvvigionamento di Exubera® alle farmacie per motivi commerciali. Alcuni lotti del medicinale sono ancora disponibili in commercio, ma è necessario che tutti i pazienti passino al trattamento con altri farmaci antidiabetici a partire da settembre 2008, quando si presume che le scorte di Exubera® siano esaurite.

Il problema di sicurezza.

Sono stati diagnosticati 7 casi di cancro al polmone in pazienti che hanno assunto Exubera®. Cinque di questi casi si sono verificati in studi clinici di confronto tra Exubera® (3800 pazienti-anno di esposizione al farmaco) ed altri farmaci antidiabetici. Di contro, 1 caso di cancro al polmone è stato diagnosticato in un paziente che aveva assunto un farmaco di confronto (3900 pazienti-anno di esposizione). Un ulteriore caso di cancro al polmone si è manifestato nel corso di uno studio dove Exubera® non era stato confrontato con un altro trattamento. Un ultimo caso è stato riportato in un paziente non coinvolto in uno studio e che aveva assunto il farmaco dopo la sua immissione in commercio.

Poiché il numero di casi è esiguo

e riguarda solamente pazienti che erano stati precedentemente fumatori, il Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) non ha potuto stabilire se i casi di cancro al polmone siano correlati all'uso di Exubera® o no.

Quali azioni ha intrapreso l'EMA.

Come misura precauzionale, il CHMP ha raccomandato che le informazioni del prodotto di Exubera® siano aggiornate includendo le nuove informazioni sui casi di cancro al polmone.

L'azienda che produce Exubera® sta preparando uno studio per esaminare più in dettaglio il possibile rischio di sviluppare un cancro al polmone nei pazienti che hanno assunto Exubera®. Si pensa che questo studio coinvolgerà i pazienti che hanno preso parte agli studi di Exubera® negli ultimi cinque anni e seguirà questi pazienti per altri due anni.

Cosa devono fare i medici e i pazienti.

■ Poiché prossimamente non saranno più disponibili le scorte di Exubera®, i pazienti che stanno assumendo questo medicinale devono parlare con il medico per passare al trattamento con altri antidiabetici.

■ I medici devono contattare i loro pazienti che stanno assumendo Exubera® per valutare l'utilizzo di altri trattamenti.

Giugno 2008

Continua ►

▶ Continua

Contaminazione di Viracept® con etile mesilato

Che cos'è Viracept®.

Viracept® è un antivirale contenente il principio attivo nelfinavir. È utilizzato in associazione con altri farmaci antivirali nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini di età uguale o maggiore ai 3 anni di età infettati dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Il problema di sicurezza.

Durante gli ultimi mesi del 2006 e all'inizio del 2007, alcuni lotti di nelfinavir mesilato si sono contaminati con alti livelli dell'etile mesilato durante la produzione. I lotti contaminati sono stati utilizzati per produrre compresse di Viracept® distribuite nel mondo in 29 paesi tra cui 6 all'interno dell'Unione Europea (Francia, Germania, Italia, Portogallo, Spagna e Regno Unito). Da questo è risultata una stima di un numero di pazienti che va da 20.000 a 25.000 esposti all'etile mesilato. Nel giugno 2007 l'azienda ha cominciato a ritirare Viracept® dal mercato e la Commissione Europea ha deciso di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nei mesi successivi, la Roche ha individuato il problema che ha portato alla contaminazione nel processo di produzione; l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ripristinata e attualmente l'azienda può nuovamente produrre Viracept®. La distribuzione del Viracept® è ricominciata in Belgio, Francia, Germania, Italia, Olanda, Portogallo, Spagna e Regno Unito.

Quali informazioni sono ora disponibili.

L'azienda titolare dell'immissione in commercio ha completato studi approfonditi sugli effetti dell'etile mesilato, come richiesto dall'EMA. Questi studi su animali hanno mostrato che al di sotto di un livello soglia l'etile mesilato non ha un effetto nocivo sul DNA (nel topo 25 mg per chilogrammo al giorno). Gli esperti hanno utilizzato particolari modelli che permettono di estrapolare i risultati ottenuti dagli studi su animali per gli esseri umani. Questo ha consentito loro di calcolare il valore soglia per i pazienti che sono stati esposti all'etile mesilato (2 mg per chilogrammo al giorno). Questo livello è stato approvato dagli esperti del Gruppo di Lavoro sulla Sicurezza del CHMP.

Quali sono le conseguenze per i pazienti.

I pazienti che hanno assunto Viracept® durante il periodo in cui sono state distribuite le scorte di farmaco contaminato possono essere rassicurati sul

fatto che non sono soggetti ad un più alto rischio di sviluppare il cancro rispetto ai pazienti non esposti al contaminante. Nessun aumento del rischio è atteso né per i bambini che hanno assunto Viracept®, né per i bambini nati da madri che hanno assunto Viracept® durante la gravidanza.

Luglio 2008

Antiepilettici e rischio di comportamento suicidario

Quando si usano i farmaci antiepilettici.

I farmaci antiepilettici si usano per trattare l'epilessia. Alcuni sono anche utilizzati per la terapia di altre patologie come la schizofrenia, i disturbi bipolari, gli stati d'ansia e il dolore neuropatico.

Il problema di sicurezza.

A livello europeo è stata condotta una revisione dei dati provenienti dagli studi clinici, dalla letteratura scientifica e dai dati delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse, presenti nei data base, relativi ai soggetti in terapia con farmaci antiepilettici allo scopo di analizzare la potenziale associazione tra questi medicinali e il rischio di insorgenza di ideazione o comportamento suicidari. Sono stati esaminati i seguenti farmaci antiepilettici: carbamazepina; divalproex; felbamato; gabapentina; lamotrigina; leviracetam; oxcarbazepina; pregabalin; tiagabina; topiramato; vigabatrina; zonisamide. I risultati dell'analisi suggeriscono che il trattamento con antiepilettici sia associato ad un lieve rischio di ideazione o comportamento suicidari, ma che questo non superi i benefici di questi medicinali nelle loro indicazioni autorizzate. Il rischio è associato a tutti i farmaci antiepilettici e può insorgere appena una settimana dopo l'inizio della terapia.

Quali azioni sono state intraprese.

Gli stampati di questi medicinali saranno aggiornati. Le nuove informazioni rifletteranno quanto attualmente noto sul potenziale rischio di ideazione e comportamento suicidari, evidenziando che nel corso della terapia i pazienti devono essere monitorati per segni di ideazione suicidaria o comportamenti suicidari.

Cosa devono fare i medici e i pazienti.

Non è necessario interrompere o modificare la terapia antiepilettica in corso sulla base di queste nuove informazioni. I pazienti che sono preoccupati in merito alla loro terapia devono parlare con il loro medico curante.

Luglio 2008

Errori nel rapporto medico-paziente

La rappresentazione dell'errore offerta dai nostri lettori, tramite il recente concorso fotografico "Fotografare l'errore", ha fornito lo spunto per la pubblicazione della nuova rubrica Errori e Dottori.

È largamente documentato che in medicina, e soprattutto in ospedale, gli errori sono frequenti.

In terapia, la maggior parte degli errori riguarda il dosaggio prescritto (il più delle volte si tratta di sovradosaggio) e l'insufficiente o inadeguata informazione al paziente sulle modalità di assunzione del farmaco (per esempio una volta al giorno anziché una volta alla settimana). Altri errori sono la conseguenza di carenze nella gestione clinica del paziente (mancato monitoraggio del farmaco, modifiche della terapia, scarsa attenzione al trattamento). Il rischio di errori dei sanitari a diretto contatto con i pazienti è poi reso molto più alto dalla presenza di cause latenti: difetti nell'organizzazione, nella tecnologia e nella disponibilità o nell'uso di risorse e di personale.

Il peggiore degli scenari è rappresentato dagli errori su cui non si riflette, come è necessario qualora se ne vogliano trarre indicazioni per la pratica futura.

Nel gennaio 2001 la rivista *Lancet* diede inizio a una serie di brevi articoli intitolati *Uses of error*, in ognuno dei quali un medico racconta la storia di uno o più errori commessi e di cui conserva un vivo ricordo, anche a distanza di molti anni. L'obiettivo degli *Uses of error* era di creare una conoscenza condivisa di errori comuni per evitarli in futuro, secondo il concetto che "gli errori sono lezioni del passato".

Partendo da un episodio degli *Uses of error* riportato da *Lancet*, esploriamo in questo numero diversi scenari in cui l'errore può compromettere il rapporto medico-paziente. Osserviamoli e commentiamoli affinché questa riflessione sull'errore possa esserci d'aiuto nell'evitare sbagli simili.

D. Geddes. Respect¹

"... La lezione conclusiva degli errori è che bisogna spendere più tempo e più attenzione. Tutti lo sappiamo. Ma si ricordano di più e sono più incisive le lezioni che ho imparato da difetti di comunicazione.

Esaminavo con tre studenti una lettera di presentazione che riguardava una paziente, prima che lei entrasse nella sala visite. Era una 42enne con un nome singolare, che veniva per una quarta opinione sull'aumento di spessore progressivo e doloroso di una pleura. La gestione del suo problema era stata corretta, ma le biopsie erano state etichettate come 'fortemente sospette' anziché 'diagnostiche' di mesotelioma. Lei doveva ormai usare oppiacei per controllare il dolore, ed era ansiosa e confusa. La diagnosi [di mesotelioma] era ovvia, ma a causa del referto istologico equivoco nessuno aveva informato la paziente. Io spiegai agli studenti l'importanza di fare fronte ai fatti e di spiegare alla paziente la diagnosi e la cattiva prognosi, in modo che lei potesse avere aiuto e terapia palliativa. Poi chiesi all'infermiera di farla entrare, e mentre aspettavamo feci una battuta sul suo impronunciabile nome. La prima cosa che la paziente vide entrando nella sala visite fu una scrivania con attorno quattro uomini in camicie bianche che ridevano – e giustamente dedusse che le risate in qualche modo riguardavano lei. Io mi ricomposi, rividi la sua storia, gli esami e le radiografie. Lei era ansiosa e impaurita, ed era difficile ottenerne piena attenzione e fiducia. Spiegai la diagnosi e le sue implicazioni, lei le ascoltò e accettò il suggerimento di rivolgersi a una unità oncologica. E conclusi con la solita domanda: 'C'è altro che vorrebbe chiedere?'. Lei si fermò, e dandomi un'occhiata carica di amarezza disse: 'sì, perché trovate così divertente tutto questo?'. E uscì.

Che cosa ho imparato? Anzitutto, l'importanza della prima impressione. Io ora sto in piedi, mi presento e cerco di neutralizzare l'asimmetria fra paziente e medico nell'incontro iniziale. Ho imparato che quando sono presenti più persone a colloquio, il paziente deve essere di gran lunga il primo e diretto interlocutore, che l'umorismo è uno strumento potente, e può disturbare come può aiutare: dovrebbe essere tenuto da parte e usato a tempo debito e, nel dubbio, restare seri; e infine, che

mentre gli eventi avversi a un farmaco che tutti impariamo sono di solito transitori, una consultazione malamente condotta, che raramente discutiamo, può fare un danno duraturo”.

Il prof. Duncan Geddes (Royal Brompton Hospital di Londra)² dà all'errore che racconta il titolo *Respect*, interpretandolo come una mancanza di rispetto per una paziente sofferente e ansiosa. Geddes non dà riferimenti sull'epoca dell'episodio che racconta. Scrive però che da allora è cambiato il suo rapporto con i pazienti, dando ragione alla tesi di Horton³ secondo cui un errore può ridurre la propensione verso errori simili. Se questo può essere vero per Geddes, un giro d'orizzonte rivela che i pazienti spesso segnalano mancanza di comunicazione e di rapporto interpersonale con i medici, come se alcuni di questi (pochi? molti?) non avvertissero il bisogno di sostegno morale di una persona con una malattia a prognosi grave o incerta. E un giro d'orizzonte successivo rivela che durante gli anni del tirocinio ospedaliero pre-laurea si verifica negli studenti una progressiva perdita di sensibilità umana e di empatia verso i pazienti. Esploriamo insieme in quattro punti questi giri d'orizzonte.

1 Si è ridotto il contatto fra pazienti e medici

Per fare una diagnosi il medico ha bisogno di informazioni direttamente dal paziente e dai test, comprese le tecniche di imaging. Negli ultimi decenni, l'aumento del numero e dell'uso dei test ha eroso, nella bibliografia e nella mente di molti medici, l'importanza delle informazioni direttamente ottenibili dal paziente e, in particolare, dalla storia. Ma anche nella nostra era tecnologica la storia rimane indispensabile

per orientare il procedimento diagnostico e la scelta e l'interpretazione dei test⁴, ed è uno scambio di informazioni essenziale per avviare un rapporto interumano di vicinanza e di fiducia tra medico e paziente. Nel 1972, in una lettera al Presidente dell'Ordine dei Medici di Milano, Giulio Maccacaro scriveva che la storia “unica occasione di un vero incontro tra il medico e il malato è delegata dal professore all'aiuto, all'assistente, allo specializzando, allo studente interno, all'ultimo arrivato”, imprimendo nello studente e nel medico in formazione “l'idea che questo rapporto con il malato è in fondo un rapporto accessorio, non necessario; questa idea lo studente se la porterà sempre con sé, la porterà anche nell'ospedale, nell'ambulatorio, ovunque”⁵.

2 La medicina: uguale per tutti?

In Italia, il servizio sanitario garantisce equità di assistenza per tutti i cittadini, ed è questa una delle proprietà che gli attribuiscono un posto di rilievo nelle classifiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Tuttavia, anche in Italia (e molto di più in altri Paesi come gli USA), l'atteggiamento del medico e il suo rapporto con i pazienti possono essere diversi se si tratta di un assistito non pagante o di un pagante in proprio⁶. Da un malinconico frammento di Flaiano⁷: “Il Professore mi riceve seduto alla scrivania, dove finge di controllare certi appunti (...) “Segga, signor Pagliano” mi dice gentilmente il Professore. Perché poi Pagliano? (...) Seggo, già triste, riandando con la memoria a tutte le storpiature del mio cognome: Fagliano, Floviano, Fragano, Fagiano (...) Infine [il Professore] parla: si rende conto che non sono un visitatore comune, si rivolge a una persona che può capirlo (...) Il telefono interrompe questa prima scena. Al telefono il Professore parla chiaramente senza curarsi di me, parla di una grande impresa clinica che ha in animo di fondare al suo paese, dove cercherà l'accordo dei medici locali che non si esimeranno dal favorirlo perché, soggiunge, alla sua impresa farebbe capo tutta la regione. Questo mi fa ricordare il mio paese. C'era una volta un dottore, laggiù, che tutti veneravano perché passava il suo tempo a curare i poveri, e c'era un altro dottore – per caso costui era un mio cugino – che voleva curare solo i ricchi. Ma ormai è passato molto tempo. Il buon medico che trascorre la notte al capezzale dell'infermo, aspettando con l'alba la risoluzione della crisi, è rimasto nella mitologia delle nonne”.

per orientare il procedimento diagnostico e la scelta e l'interpretazione dei test⁴, ed è uno scambio di informazioni essenziale per avviare un rapporto interumano di vicinanza e di fiducia tra medico e paziente. Nel 1972, in una lettera al Presidente dell'Ordine dei Medici di Milano, Giulio Maccacaro scriveva che la storia “unica occasione di un vero incontro tra il medico e il malato è delegata dal professore all'aiuto, all'assistente, allo specializzando, allo studente interno, all'ultimo arrivato”, imprimendo nello studente e nel medico in formazione “l'idea che questo rapporto con il malato è in fondo un rapporto accessorio, non necessario; questa idea lo studente se la porterà sempre con sé, la porterà anche nell'ospedale, nell'ambulatorio, ovunque”⁵.



Non c'è bisogno di molti commenti per interpretare il racconto: il Professore sbaglia il nome del paziente; sembra distinguere fra pazienti "di riguardo" e pazienti "comuni"; simile al cugino di Flaiano, è più interessato alla prospettiva di un guadagno economico che al paziente che ha di fronte.

Negli USA, si sono costituite aggregazioni di "medici di lusso" (*Luxury Primary Care Medicine, LPCM*) che "seguono un minor numero di pazienti spendendo più tempo con ognuno di essi"; i pazienti si iscrivono alle LPCM pagando parecchie migliaia di dollari all'anno, ed è l'impossibilità economica a limitare il numero degli iscritti. Le LPCM riducono il lavoro e assicurano un guadagno extra ai medici, scartando i pazienti meno abbienti in una logica puramente mercantile. Per questo sono state criticate come non etiche⁸, ma sono state anche difese⁹ con l'argomento che è la società e non il medico a doversi occupare dell'equità degli interventi sanitari – una posizione contraria ai principi etici della medicina¹⁰. C'è da augurarsi che organizzazioni come le LPCM non si riproducano in una forma o nell'altra anche da noi, a sostegno della pratica mercantile dei cugini di Flaiano e del Professore da cui Flaiano era andato a visita.

3 Biomedicina e il paziente come persona

Il medico può concepire la propria funzione in termini esclusivamente tecnici interpretando i pazienti come organismi biologici portatori di un guasto e ignorandoli come persone. In queste circostanze manca ai pazienti il sostegno morale di cui hanno bisogno se hanno malattie a prognosi grave o incerta, e manca al medico la maturazione morale che gli sarebbe professionalmente necessaria. Una larga bibliografia¹¹⁻¹⁴ mostra che la fiducia dei pazienti nei medici ha due componenti: la competenza clinica e un rapporto interpersonale di rispetto ed empatia (*caring*)¹⁴. *Caring* comprende la capacità di ascoltare i pazienti dando loro il tempo di parlare senza interrompere, di rispettarli come persone, di dare spiegazioni chiare e comprensibili. L'amarezza per l'insufficienza del rapporto interpersonale è espressa con particolare efficacia dai medici che si ammalano e diventano pazienti: "Su come si assiste in modo umanamente comprensivo un paziente con cancro l'ho imparato quando, nel 1996, io stessa diventai una paziente, e non tanto durante i miei anni di specializzazione o nella mia pratica come internista e medico per le cure palliative in un ospedale d'insegnamento"¹⁵. I medici diventati pazienti ritrovano a proprie spese i disagi dell'ospedale e la frequente mancanza di interesse umano e offrono suggerimenti per migliorare

la comunicazione e il rapporto medico-paziente. Ad esempio: aggiornare la cartella rimanendo al letto del paziente, e non appartandosi in medicheria; chiedere al paziente se ha domande da fare prima di spostarsi al letto successivo o di lasciare la corsia; spiegare il perché delle attese o delle cancellazioni di esami o interventi terapeutici preannunciati; cogliere le espressioni non verbali del paziente (interrogative, di ansia, di paura) e dar loro risposta¹⁶.

4 Il curriculum in medicina

Ha inizio nel curriculum pre-laurea uno sviluppo sbilanciato a favore della biomedicina (e della tecnologia al suo servizio), che opera un'amputazione del profilo del paziente ignorandolo come persona. È in questo curriculum e nel tirocinio ospedaliero pre- e post-laurea la risposta alla domanda retorica di un editoriale di qualche anno fa: "la domanda reale non è come creare [negli studenti e nei medici in formazione] qualità umane, ma chiedersi come mai accade che l'educazione medica le distrugga"¹⁷. Sono infatti numerosi e pressoché univoci gli studi che documentano un declino delle qualità umane degli studenti durante il tirocinio in ospedale negli anni pre-laurea¹⁷⁻²¹; ed è particolarmente efficace il titolo del più recente di essi – anche in questo caso si tratta di una domanda, a cui l'articolo dà risposta affermativa – "*Is there hardening of the heart during medical school?*": "c'è un indurimento di cuore durante la scuola di medicina?"²¹. Forse i curricula pre- e post-laurea sbilanciati verso la biomedicina andrebbero interpretati e corretti come una *root cause* degli errori dei medici nel rapporto con i pazienti²²; o forse, a prescindere dalla qualità dei curricula, è difficile che un medico possa resistere per l'intera durata della sua vita professionale alla pressione di una pratica che soprattutto in ospedale è dominata dall'interpretazione esclusivamente biomedica del bisogno di aiuto dei pazienti. **bif**

Bibliografia

- Geddes D. Respect. *Lancet* 2002; 360: 448.
- Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343: 239-45.
- Horton R. We all make mistakes: tell us yours. *Lancet* 2001; 357: 88.
- Smith R. What clinical information do doctors need? *BMJ* 1996; 313: 1062-8.
- Satolli R, Cosmacini G. Lettera a un medico sulla cura degli uomini. Bari: Editori Laterza, 2003; p. 13.
- Berlinguer G. La professione del medico. Milano: Feltrinelli, 1982; p. 98.
- Flaiano E. La Solitudine del Satiro. 3a ed. Milano: Rizzoli, 1977: 134-5.
- Brennan TA. Luxury primary care: market innovation or threat to access? *N Engl J Med* 2002; 346: 1165-8.
- Letters to the Editor. *N Engl J Med* 2002; 347: 619-20.
- Smith R, Hiatt H, Berwick D. A shared statement of ethical principles for those who shape and give health care: a working draft from the Tavistock Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 143-7.
- Grol R, Wensing M, Mainz I, et al. Patients' priorities with respect to general practice care: an international comparison. *Fam Pract* 1999; 16: 4-11.
- Mechanic D, Meyer S. Concepts of trust among patients with serious illness. *Soc Sci Med* 2000; 51: 657-68.
- Schattner A, Rudin D, Jellin N. Good physicians from the perspective of their patients. *BMC Health Services Research* 2004; 4: 26.
- Mercer SW, Cawston PG, Bikker AP. Quality in general practice consultations; a qualitative study of the views of patients living in an area of high socio-economic deprivation in Scotland. *BMC Family Practice* 2007; 8: 22.
- Poulson J. Bitter pills to swallow. *N Engl J Med* 1998; 338: 1844-6.
- Klitzman R. Improving education on doctor-patient relationships and communication: lessons from doctors who become patients. *Acad Med* 2006; 81: 447-53.
- Downie RS. Towards more empathic medical students: a medical student hospitalization experience. *Med Educ* 2002; 36: 504-5.
- Woloschuk W, Harasym PH, Temple W. Attitude change during medical school: a cohort study. *Med Educ* 2004; 38: 522-34.
- Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, et al. An empirical study of decline in empathy in medical school. *Med Educ* 2004; 38: 934-41.
- Tsimtsiou Z, Kerasidou O, Efstathiou N, et al. Medical students' attitudes toward patient-centred care: a longitudinal survey. *Med Educ* 2007; 41: 146-53.
- Newton BW, Barber L, Clardy J, et al. Is there hardening of the heart during medical school? *Acad Med* 2008; 83: 244-9.
- Kluge EHW. The unexpected death of a patient in the clinical setting: some ethical reflections. *Med Gen Med* 2006; 8: 48.

A proposito di...

Fluorochinoloni

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato la revisione degli ultimi dati sulla sicurezza delle formulazioni orali a base di moxifloxacina e norfloxacina (appartenenti alla classe dei fluorochinoloni).

Per quanto riguarda la moxifloxacina il Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che per il trattamento della sinusite batterica acuta, della riacutizzazione di bronchite cronica e della polmonite acquisita in comunità i benefici continuano a superare i rischi. Tuttavia, a causa di preoccupazioni legate principalmente a un aumento del rischio di reazioni avverse epatiche, il CHMP, per le indicazioni sopra descritte, ha raccomandato di ricorrere all'uso del fluoquinolone

solo quando altri antibiotici non possono essere utilizzati o sono risultati non efficaci. Inoltre devono essere rafforzate le avvertenze delle formulazioni orali dei medicinali contenenti moxifloxacina con riferimenti al rischio di diarrea, insufficienza cardiaca nelle donne e nei pazienti più anziani, reazioni cutanee gravi e danno epatico mortale.

In merito alla norfloxacina il suddetto Comitato dell'EMA ha raccomandato che venga eliminata dalle indicazioni autorizzate quella relativa al trattamento della pielonefrite acuta e cronica complicata. Tale conclusione è basata sul fatto che l'efficacia per il trattamento della pielonefrite non è stata adeguatamente dimostrata. Pertanto il rapporto rischio/beneficio non è favorevole. •

Nella borsa del medico di medicina generale

Cosa non può/deve mancare nella borsa del medico delle diverse specialità? Quali strumenti, quale farmaco? A questo vuole rispondere la nuova rubrica del Bif. Semplice, essenziale, fondamentale.

I mutati scenari organizzativi intervenuti dagli anni '90, che hanno visto l'introduzione della Guardia Medica e soprattutto del servizio 118, hanno in parte modificato il contenuto della "borsa del medico di medicina generale".

Le funzioni principali della borsa del medico sono da un lato di rispondere alle necessità di una visita domiciliare di routine e dall'altro, in modo rapido, ad una condizione di urgenza. La prima evenienza è molto più frequente della seconda e i medici di famiglia sono sempre meno coinvolti nelle emergenze, a meno che non si trovino ad operare in aree particolarmente disagiate e lontane da un Dipartimento di Emergenza-Urgenza.

Se è facile stabilire un setting minimo di strumenti per la routine, non è semplice definire che cosa serva per l'urgenza, legata al luogo e alla tipologia di pazienti del medico.

Fra gli oggetti "standard" vi deve essere materiale cartaceo come la modulistica del Servizio Sanitario,

compreso il ricettario per farmaci oppiacei, un elenco di numeri telefonici per l'urgenza, un prontuario tascabile dei farmaci, una guida alle posologie pediatriche o a farmaci di impiego non comune.

Per i farmaci esiste una dotazione di base e una specifica che tiene conto di diversi fattori: il luogo in cui il medico lavora, la sua



Strumenti necessari [N]/utili [U]	
Sfigmomanometro	N
Stetoscopio	N
Abbassalingua	N
Termometro	N
Stik esame urine	U
Glucometro	U
Lampadina	N
Martelletto per riflessi	N
Otoscopio	N
Pulsossimetro	U
Materiale vario da medicazione e piccola chirurgia, adatto in contesti particolari	
Laccio emostatico	N
Forbici	N
Pinze emostatiche	N
Pinze anatomiche	U
Aghi a farfalla	N
Agocannule	N
Siringhe 2,5-10 ml	N
Salviette disinfettanti	N
Cerotto a nastro	N
Garze sterili	N
Bisturi usa e getta	N
Guanti in lattice	N
Cannule orofaringee	N
Deflussori	N

competenza ed esperienza, il tipo di pazienti che assiste, l'epidemiologia delle malattie più frequenti in una certa area, la distanza da un Dipartimento di Emergenza, dalla farmacia o altro. Ad esempio, può succedere che sia vantaggioso poter prendersi cura di un anziano che vive solo e che non può procurarsi rapidamente i medicinali; per questo può essere utile avere in borsa anche farmaci per via orale come un antifebbrile, un antispastico, un FANS, un antibiotico, un ansiolitico in gocce.

La complessità di una visione moderna delle urgenze in medicina generale si scontra ancora contro la relativa povertà organizzativo/strutturale del medico di medicina generale italiano rispetto ai colleghi europei, in quanto carente dell'apporto di personale infermieristico, indispensabile supporto nelle urgenze più complesse.

È opportuno:

- controllare il contenuto della borsa ogni mese;
- rimpiazzare i materiali ed i farmaci usati il giorno stesso;
- tenere la borsa a portata di mano ma non nell'auto quando fa caldo;
- tenere un kit di riserva in studio. **bif**

Bibliografia di riferimento

- Aulino M, Del Zotti F. Questionario sulla borsa medica tra i Medici di Famiglia della provincia di Verona. *QQ* 2000; vol. 9 n.2.
- Caimi V, Tombesi M. *Medicina generale*. Torino: UTET, 2003; p.146-148.
- Devroey D, Cogge M, Betz W. Do general practitioners use what's in their doctor's bag? *Scand J Prim Health Care* 2002; 20: 242-3.
- Drugs for the doctor's bag: 1. adults. *Drug Ther Bull* 2005; 43: 65-8. Review.
- Eccleshall SC, Townend JN. Unstable angina due to spontaneous coronary artery dissection. *N Engl J Med* 2000; 342: 95.
- Hiranmanek N, O'Shea C, Lee C, Speechly C, Cavanagh K. What's in the doctor's bag? *Aust Fam Physician* 2004; 33: 714-20.
- Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338: 520-31.
- Prescrivere non solo farmaci. *Occhio Clinico*, ottobre 1996.

Farmaci utili e necessari

Adrenalina in fiale: nonostante i problemi di conservazione, è bene averla non tanto per l'arresto cardiaco, quanto per lo shock anafilattico. La *via intramuscolare* (im) è quella di *prima scelta* per la somministrazione di adrenalina nel trattamento dello shock anafilattico.

Aspirina: ASA compresse e fiale im: una fiala im di acetilsalicilato di lisina riduce la mortalità per infarto nelle sindromi coronariche acute.

Aloperidolo fiale: agitazione e delirio in psicotici.

Bromuro di ioscina fiale: dolore addominale.

Clorfeniramina 10 mg fiale: manifestazioni allergiche.

Desametasone 4 o 8 mg fiale (desametasone o betametasone o metil-prednisolone o idrocortisone): manifestazione allergiche.

Diazepam 10 mg fiale: indispensabili per le crisi epilettiche.

Diclofenac 75 mg fiale im: dolore acuto muscolo scheletrico, colica renale.

Digossina 0,5 mg fiale: scompenso cardiaco con tachicardia.

Furosemide 2-4 fiale per via endovenosa (ev) da 20 mg e nitroglicerina sublinguale: sono i farmaci di primo impiego nell'edema polmonare acuto in assenza di grave ipotensione.

Glucagone: una questione non facilmente risolvibile, a meno che non si possieda una borsa termica, è la conservazione a non più di 15 gradi del farmaco, nonostante la sua utilità nelle crisi ipoglicemiche.

Glucosio fiale al 33%: forse da preferire al glucagone, che dovrebbe essere nel frigorifero di ogni diabetico in trattamento con insulina.

Ketorolac 10 o 30 mg fiale: estremamente efficace nelle coliche renali. Non ha indicazioni però nel dolore muscolo-scheletrico, se non post-operatorio.

Metoclopramide 10 mg fiale: per il vomito.

Morfina cloridrato fiale: infarto miocardico, dolore neoplastico.

Naloxone 0,4 mg fiale: nelle overdose da oppioidi è indispensabile. Potrebbe essere utile avere anche una fiala di flumazenil (Anexate) per l'overdose di benzodiazepine.

Nifedipina 10 mg: compresse sublinguali (riduce i valori pressori entro 10-30 minuti, con una durata d'azione di circa 2 ore). Utile anche il captopril 25 mg compresse sublinguali e la clonidina 1 fiala im.

Paracetamolo: antifebbrile, antidolorifico.

Salbutamolo spray: ogni 20 minuti per un'ora, associato a metilprednisolone 125 mg ev, nella crisi di asma bronchiale.

Trinitrina 0,3 mg: compresse spezzate con i denti ogni 5 minuti oppure isosorbide dinitrato 0,5 mg sublinguale per crisi anginosa.

Appendice. Questionario sulla borsa medica dispensato tra i medici di famiglia della provincia di Verona.

	Basso costo	Facilità apprendimento	Facilità uso	Importanza	% impiego nei 91 MMG
Presidio diagnostico/strumentale					
Fonendoscopio	●●●	●●	●●●	●●●	100
Sfigmomanometro	●●●	●●●	●●●	●●●	100
Lacci emostatici	●●●	●●●	●●●	●●●	99
Pila	●●●	●●●	●●●	●●●	96
Siringhe e aghi	●●●	●●●	●●●	●●●	92
Guanti	●●●	●●●	●●●	●●●	92
Martelletto	●●●	●●	●●●	●●●	87
Otoscopio	●●	●●	●●●	●●●	75
Termometro	●●●	●●●	●●●	●●●	60
Glucometro	●●●	●●	●●	●●●	51
Strisce diagnostiche ur.	●●●	●●●	●●●	●●●	49
Garze	●●●	●●●	●●●	●●●	40
Maschera o ambu	●●	●●	●●●	●●●	22
Oftalmoscopio	●●	●●	●●	●●	17
Catetere vescicale	●●●	●●	●●	●●	8
Ossimetro	○	●●●	●●●	●●●	7
PC portatile	—	—	—	—	6
Misuratore picco di flusso	●●●	●●●	●●●	●●●	3
Elettrocardiografo	○	○	●●	●●●	3
Farmaco					
Ac. acetilsalicilico (os)	●●●	●●●	●●●	●●●	52
Adrenalina f.	●●●	●●●	●●●	●●●	65
Aminofillina f.	●●●	●●●	●●	○	59
Butilscolamina	●●●	●●●	●●●	●●●	65
Clorpromazina f.	●●●	●●●	●●●	●●●	40
Corticosteroide f.	●●●	●●●	●●●	●●●	94
Diazepam f.	●●●	●●●	●●●	●●	90
Diclofenac f.	●●●	●●●	●●●	●●●	93
Digossina f.	●●●	●●●	●●●	○	29
Furosemide f.	●●●	●●●	●●●	●●●	100
Glucagone f.	●●	●●●	●●●	●●●	9
Metoclopramide	●●●	●●●	●●●	●●●	85
Morfina f.	●●●	●●●	●●●	●●●	23
Naloxone f.	●●	●●●	●●●	●●●	15
Nitrati in acuto	●●●	●●●	●●●	●●	60
Salbutamolo aerosol	●●●	●●●	●●●	●●●	55
Soluzione fisiologica	●●●	●●●	●●	●●●	51
Soluzione glucosata	●●●	●●●	●●	●●	34
Elettrocardiografo	○	○	●●	●●●	3

Grado di apprezzamento tra gli intervistati: ●●● massimo; ●● medio; ○ minimo

Il Bif presenta BifOnline: www.bif-online.it

L'offerta informativa sul web si espande a macchia d'olio. E con essa gli strumenti e gli spazi virtuali dedicati alla ricerca e alla pratica clinica. Anche la domanda è in crescita: un sondaggio condotto da Manhattan Research¹ rileva che sempre più i medici vogliono svolgere online ricerche sui farmaci ed essere aggiornati tramite servizi di newsletter e di e-alert. Oggi giorno i medici conducono il 41% delle loro ricerche online, si stima che la percentuale supererà presto il 50%.

Ma in questo mercato in continua crescita ed evoluzione, acquistano sempre più peso la qualità e la credi-

bilità delle fonti. Ne è una prova il fatto che nei Paesi tecnologicamente avanzati stanno aumentando le cancellazioni dai servizi di newsletter e di e-alert da parte dei medici, probabilmente stanchi di ricevere troppe e-mail che per la maggior parte non hanno il tempo di leggere. Meglio quindi scremare selezionando i canali informativi di qualità e le fonti più credibili.

In questo scenario prende oggi posto www.bif-online.it: un nuovo servizio-strumento virtuale, tra i numerosi offerti dall'Agenda Italiana del Farmaco al personale sanitario, che ha come garanzia di qualità il marchio del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, uno dei riferimenti più utilizzati da medici e farmacisti della penisola.

BifOnline è nato con l'obiettivo ambizioso di offrire un luogo virtuale per la crescita professionale degli operatori sanitari e per una lettura critica delle informazioni su nuove evidenze di farmaci e strategie terapeutiche.

È importante sottolineare che il BifOnline non rap-

BifOnline non rappresenta la semplice versione elettronica del Bollettino d'Informazione sui Farmaci.



Cosa vedere sul BifOnline?

L'intervista video a **Silvio Garattini**, direttore dell'Istituto Mario Negri di Milano, in tema di farmaci equivalenti e ad **Aldo Maggioni**, direttore del Centro Studi ANMCO, sullo studio di valutazione postmarketing dell'ivabradina. Un intervento di **Giampiero Mazzaglia** del Progetto Health Search dalla SIMC che commenta il punto di vista del farmacologo clinico ai programmi di monitoraggio d'uso dei farmaci.

E cosa leggere?

Le riflessioni di **Nicola Montano**, farmacologo dell'Università di Bologna, sul futuro prossimo dell'innovazione. Gli aggiornamenti di **Giulio Marchesini** dell'Università di Bologna sul Progetto "Incretine e Diabete".

presenta la semplice versione elettronica del Bollettino d'Informazione sui Farmaci. Sfruttando le potenzialità del web, integra i contenuti della rivista cartacea secondo il principio di voler offrire la possibilità di accedere ad una informazione indipendente e di alto livello e di proporsi come uno strumento utile alla pratica clinica. È indirizzato a tutti gli operatori sanitari – medici, farmacisti, infermieri e dirigenti sanitari – che cercano approfondimenti documentati e discussioni sulle problematiche inerenti il governo del farmaco e che non vogliono perdere occasioni per riflettere sul proprio agire.

BifOnline è accessibile anche dalla home page del Progetto ECCE (<http://aifa.progettoecce.it>).

Struttura e contenuti

Flash. Brevi notizie su temi di attualità inerenti ai farmaci, segnalazioni di congressi e workshop nazionali e di articoli e approfondimenti pubblicati sulle riviste medico-scientifiche e di politica sanitaria.

Watch. Raccoglie interviste video, opinioni e commenti sulle attività regolatorie e sui programmi di farmacovigilanza, ricerca e sviluppo promossi dall'Agenzia e su temi di attualità nella politica dei medicinali nel nostro

Paese, nell'Unione Europea e nel resto del mondo.

Focus. Una sezione di approfondimento su questioni di particolare attualità, dalle pubblicazioni di clinical trial alle modalità e opportunità di aggiornamento del personale sanitario. Viene arricchita da sondaggi e questionari che aprono un canale di comunicazione con i lettori.

La rivista. Il link al Bollettino con una selezione dei temi trattati nell'ultimo numero pubblicato.

Newsletter. Bimestrale del BifOnline che viene inviato agli iscritti per mettere in primo piano gli aggiornamenti del sito e segnalare le attività editoriali, di formazione e gli eventi dell'Agenzia. Un box è riservato all'anticipazione dei contenuti del numero del Bif in uscita.

L'iscrizione è libera e gratuita. È sufficiente compilare il form online www.bif-online.it/newsletter/index.asp

bif

1. Manhattan Research.
ePharma Physician® v8.0.
www.manhattanresearch.com/products/strategic_Advisory/ePP/
(accesso verificato il 14/10/2008).

A proposito di...

Etoricoxib

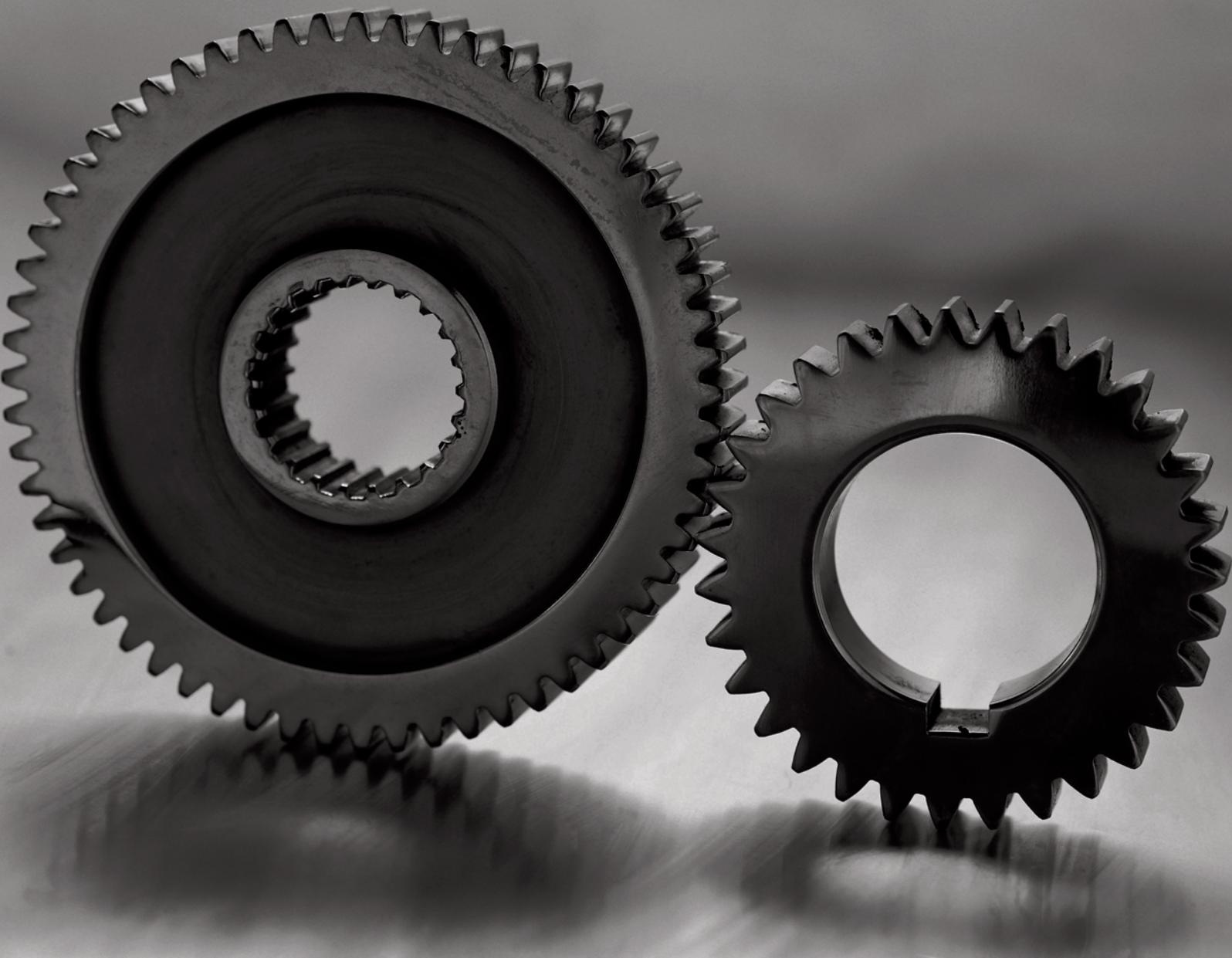
L'etoricoxib, indicato per alleviare i sintomi dell'osteoartrite, dell'artrite reumatoide e del dolore e dei segni dell'infiammazione associati all'artrite gottosa acuta, è attualmente in fase di valutazione per estendere l'indicazione terapeutica del medicinale Arcoxia®, contenente etoricoxib, al trattamento della spondilite anchilosante alla dose di 90 mg una volta al giorno. Al Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) è stato chiesto di esaminare i benefici e i rischi di etoricoxib per il trattamento a lungo termine dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante.

Dopo la revisione di tutti i dati disponibili, il CHMP ha concluso che per il trattamento dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante i benefici dei medicinali contenenti etoricoxib superano i rischi quando questi sono usati alla dose di 90 mg una volta al giorno e, pertanto, ha concesso l'estensione delle indicazioni per Arcoxia® per includere il

trattamento della spondilite anchilosante mantenendo l'indicazione per il trattamento dell'artrite reumatoide.

Tuttavia, il Comitato ha raccomandato di aggiornare l'attuale controindicazione nei pazienti con ipertensione non adeguatamente controllata per precisare che i pazienti, la cui pressione arteriosa è persistentemente sopra 140/90 mmHg e non è stata adeguatamente controllata, non devono prendere questo medicinale.

Alle informazioni del prodotto per i medicinali contenenti etoricoxib devono essere aggiunte delle avvertenze che precisino che l'alta pressione ematica deve essere controllata prima di iniziare il trattamento e monitorata per due settimane dopo l'inizio del trattamento e periodicamente in seguito. I medici devono prescrivere i medicinali contenenti etoricoxib secondo la versione aggiornata delle informazioni sul prodotto e monitorare attentamente, insieme con il paziente, tutti i segni o sintomi di effetti indesiderati cardiovascolari. •



Il Bif raddoppia

BifOnline non è solo
la versione online
del Bif ma molto di più:
commenti, interviste,
notizie, sondaggi.



Visita il sito www.bif-online.it
e iscriviti alla newsletter.

bif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

4/08

EDITORIALE

- 145 La via italiana agli studi post-marketing**
L'approccio italiano risulta originale nella misura in cui il monitoraggio viene affidato a strutture non-profit indipendenti

PANORAMI E PERCORSI

- 147 Bifad. La formazione a distanza del Bif nell'ambito del Progetto ECCE**
Bifad coniuga il metodo di ECCE basato sulla casistica clinica con i contenuti e le tematiche del Bollettino
- 152 Le note in aggiornamento: 4 e 65**
Le revisioni di due note AIFA secondo le indicazioni dei tavoli di lavoro specialistici

AGGIORNAMENTI

- 157 Incretine: il sistema di monitoraggio dell'AIFA**
Exenatide, sitagliptin e vildagliptin: monitorati per determinarne appropriatezza, efficacia e tollerabilità
- 166 L'informazione sulla terapia ormonale post menopausale**
I risultati della Conferenza di consenso su quale informazione sulla TOS per le donne in menopausa

FARMACOVIGILANZA

- 172 Appropriata prescrivibilità della ticlopidina**
Il profilo di sicurezza della ticlopidina è stato oggetto di periodiche revisioni da parte dell'AIFA

- 176 Ceftriaxone e reazioni avverse nei bambini**
La cefalosporina di terza generazione per la quale sono pervenute numerose segnalazioni di sospette ADR in età pediatrica

Farmacovigilanza news

- 179 Dear Doctor Letter**
- 180 Exubera® e cancro al polmone**
Contaminazione di Viracept® con etile mesitato
Antiepilettici e rischio di comportamento suicidario

ERRORI E DOTTORI

- 182 Errori nel rapporto medico-paziente**
Alcuni errori del medico possono compromettere irrimediabilmente il rapporto con il paziente

NELLA BORSA DEL MEDICO

- 186 Nella borsa del medico di medicina generale**
Cosa è necessario e cosa è utile che il medico di medicina generale abbia nella sua borsa da medico

ATTIVITÀ EDITORIALE DELL'AIFA

- 189 Il Bif presenta BifOnline: www.bif-online.it**

A proposito di...

- 164 Loperamide**
- 175 Monitoraggio intensivo**
- 185 Fluorochinoloni**
- 190 Etoricoxib**