

Bollettino

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

5/08

- 206 **Didrogesterone in gravidanza**
- 212 **Rimonabant.**
Il perché della sospensione
- 219 **Blue Patent V: quali rischi**
nasconde questo colorante?
- 223 **Telmisartan: aspettative**
e delusioni
- 238 **Un valido strumento**
per un corretto uso
dei farmaci: la nuova GUF

Con allegato l'inserto
**Uso corretto degli antibiotici:
due aspetti fondamentali**



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
Gabriele Angiello
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
n. 401 del 20/11/2008.
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 dicembre 2008.

Stampa
Istituto Poligrafico
e Zecca dello Stato

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

come autore
A. Battaglia,
A. Caputi,
M.L. Casini,
L. De Fiore,
E. Donnarumma,
M. Giampietro,
D. Gramaglia,
R. Iommelli,
R. Joppi,
C. Macchiarulo,
E. Matarangolo,
I. Pagano,
F. Renda

come collaboratore
M.C. Barbera,
L. Muscolo,
G. Rosano,
M. Venegoni

**Si ringraziano i Centri Regionali
di farmacovigilanza per il contributo
dato all'analisi del segnale.**

Dieci classi di antibiotici... e non ne rimase nessuno

La campagna di comunicazione per un uso corretto degli antibiotici avviata l'11 novembre scorso grazie alla collaborazione tra Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali ha portato all'attenzione generale un problema che da tempo preoccupa le autorità sanitarie suscitando apprensione e allarme per il futuro: il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

L'aumentato numero di ceppi batterici resistenti agli antibiotici, da un lato, e l'assottigliamento dell'armamentario farmacologico, dall'altro, sono le posizioni attuali della battaglia che è in corso tra una specie particolare di eucarioti pluricellulari e svariati procarioti monocellulari. E a dispetto della presunta superiorità, i primi (*Homo sapiens sapiens*) sembrano seriamente intenzionati a darla vinta ai secondi (*Bacteria*). Una fotografia delle forze in campo recentemente scattata dalla *Infectious Diseases Society of America*¹ suggerisce cauti pronostici (tabella I), ma ciò che desta maggiori dubbi sull'esito finale dello scontro è la sottovalutazione dell'avversario da parte degli eucarioti e la presenza tra le loro file di più di un traditore disposto a guidare i procarioti alle spalle del nemico. Sono forti i sospetti che questa volta il sentiero che consentirà di aggirare le Termopili possa passare anche dal nostro paese.

Secondo i dati presentati dall'ISS², infatti, solo un italiano su due sa cos'è un antibiotico e, ciononostante, ben il 44% del 57% di italiani che nel 2007 hanno assunto antibiotici lo ha fatto senza che il farmaco fosse prescritto da un medico. Ugualmente preoccupante è la percentuale (44%) di chi ha utilizzato antibiotici per curare infezioni, ma lo ha fatto in modo scorretto; in particolare, il 29% vi è ricorso in caso di influenza ed il 14% per il raffreddore. Inoltre, l'Italia è uno dei paesi dove maggiore è il consumo di antibiotici (preceduta solo da Francia, Grecia e Cipro) e, come dato peculiare, dove più elevata è l'utilizzazione di antibiotici a

largo spettro, quali cefalosporine e chinoloni³.

Parallelamente, si osserva come l'Italia sia tra i paesi europei in cui la proporzione di ceppi resistenti raggiunge in molti casi i valori massimi⁴ e l'associazione tra uso eccessivo e scorretto degli antibiotici ed antibiotico-resistenza è un dato sul quale ormai il consenso è consolidato⁵.

Tra le condizioni che sono in grado di rappresentare una seria minaccia per la salute e che sono rapportabili alle degenerazioni del modello socio-culturale consumistico, quali l'iperalimentazione o l'abuso di alcol tra i giovani, è dunque da annoverare anche l'uso scorretto degli antibiotici: "Paradossalmente, ... l'ampio utilizzo degli antibiotici, in modo non sempre appropriato, ci sta riportando alle stesse condizioni di impossibilità di cura presenti nell'era preantibiotica"⁶. Questa prospettiva per noi terrificante dovrebbe indurci a riflettere sulla condizione di buona parte dell'umanità che da sempre si trova nell'impossibilità di accedere alle cure primarie e soffre per carenze alimentari e sociosanitarie gravissime.

Le cause che sono all'origine dell'antibiotico-resistenza sono numerose e tra esse non ultima è la mancanza delle più elementari nozioni di ciò a cui

Tabella I. Microbi vs umani.

Variabile	Microbi	Umani	Fattore proporzionale
Popolazione (n=)	5×10^{31}	6×10^9	$\sim 10^{22}$
Massa (t=)	5×10^{16}	3×10^8	$\sim 10^8$
Intervallo generazionale	30 min	30 anni	$\sim 5 \times 10^5$
Presenza sulla Terra (anni)	$3,5 \times 10^9$	4×10^6	$\sim 10^3$

Da Spellberg B, et al.¹ (modificata).

effettivamente servono gli antibiotici e la conseguente loro non corretta utilizzazione. Su questo fronte la campagna di comunicazione "Antibiotici sì, ma con cautela" risponde ad un servizio necessario per il largo pubblico e produrrà effetti che sarà interessante verificare nel corso del tempo.

Questo intervento, che è soprattutto diretto ad incrementare in ogni cittadino la consapevolezza di come l'uso inappropriato degli antibiotici sia inutile e potenzialmente dannoso per sé e per i propri cari, non trascurava un'azione di sensibilizzazione rivolta agli operatori sanitari. Non può essere ignorato, infatti, che gli antibiotici sono farmaci dispensabili solo dietro prescrizione medica e che, se in molti casi vengono utilizzati eludendo questa regola essenziale, occorre una convinta presa di coscienza da parte di medici e farmacisti di quanto ciascuno possa fare per tentare almeno di arginare il fenomeno. Allo stesso fine, e dinanzi a tali abnormi proporzioni, è da attendersi altresì che le autorità sanitarie perseguano energicamente il perfezionamento dei sistemi di controllo.

Per quanto possano essere sconcertanti i dati relativi all'antibiotico-terapia condotta in modo non corretto a domicilio, l'aspetto che però preoccupa maggiormente, sia per la capacità di selezionare ceppi resistenti sia per la gravità delle conseguenze, è l'uso (indiscriminato) degli antibiotici in ambiente ospedaliero: "Bacteria that are resistant to current antibiotics have wreaked havoc in the clinic and are a primary cause of death in the intensive-care units of our hospitals worldwide"⁷.

In questo ambito, l'area maggiormente a rischio è probabilmente l'antibiotico-profilassi perioperatoria che da sola determina approssimativamente il 40-50% delle prescrizioni di antibiotici all'interno degli ospedali e che viene attuata in modo non uniforme in Italia come in altri paesi. Questi dati sono riportati in una specifica linea guida nazionale recentemente pubblicata⁸ che ha messo in evidenza come questa pratica, largamente diffusa, non sempre risulti giustificata da adeguate prove di efficacia e come sia rilevante la quota di ospedali pubblici (soprattutto di piccole dimensioni) che è priva di protocolli scritti che ne regolino l'applicazione. Inoltre, la linea guida enfatizza il ruolo determinante e troppo spesso trascurato delle principali misure di prevenzione:

"È importante sottolineare il fatto che la profilassi antibiotica si aggiunge a una buona tecnica

chirurgica, ma non la sostituisce e che la prevenzione rappresenta una delle componenti essenziali di una politica efficace per il controllo delle infezioni acquisite in ospedale. La profilassi antibiotica infatti si affianca e completa tale pratica, ma non si sostituisce a essa", mentre "il mancato rispetto delle misure di prevenzione può annullare l'efficacia della profilassi antibiotica".

Anche se i motivi di preoccupazione non mancano, tuttavia, la loro stessa rilevanza indica quanto ampi siano gli spazi d'intervento ed i margini di miglioramento che possono essere conquistati anche grazie al contributo di appropriate campagne d'informazione rivolte al pubblico e di un'efficace attività di sensibilizzazione degli operatori sanitari. L'incoraggiamento a non cedere le armi dovrebbe derivare, infatti, dalla semplice constatazione di quanto possano essere utili sia una più diligente osservanza delle norme igieniche, anche le più elementari⁹, sia una incentivazione dei comportamenti virtuosi volti a limitare l'eccessivo ricorso agli antibiotici. Una particolare sollecitazione ad adottare con decisione questa condotta, dettata non solo dal buon senso, dovrebbe derivare poi dai risultati di studi recenti che dimostrano una riduzione dell'antibiotico-resistenza quando diminuisce la pressione selettiva esercitata sui microrganismi dagli antibiotici¹⁰.

Dinanzi a questa molteplicità di problemi, la campagna AIFA sull'uso corretto degli antibiotici è un complesso esercizio di comunicazione, verso il pubblico e l'operatore sanitario, e si articola mettendo insieme messaggi semplici ma indispensabili (per esempio: non assumeteli senza consiglio medico) con informazioni che hanno a che fare con capacità diagnostiche adeguate (quale batterio?) e prove di efficacia consolidate (quale antibiotico?), con l'obiettivo di intervenire da più parti su una delle cause principali dell'antibiotico-resistenza.

E allora, mentre le autorità sanitarie mondiali e la comunità scientifica sono ansiosamente alla ricerca di nuovi antibiotici¹¹ e sono con sempre maggiore vigore impegnate anche sul fronte dell'informazione (il 18 novembre è stata la prima giornata europea sugli antibiotici¹²), sembra di udire da lontano gli ammonimenti di Leonida: *disciplina! rispettate le regole!* (prescrivere sulla base delle evidenze, non dispensare antibiotici senza ricetta) e (quanto meno) *lavatevi le mani!* **bif**

Bibliografia

1. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. for the Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 155-64.
2. Campagna di comunicazione per un uso corretto degli antibiotici. I risultati del sondaggio dell'Istituto Superiore di Sanità www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPianoNew.jsp?id=200&sub=2&lang=it (accesso verificato il 2/12/2008).
3. Campagna di comunicazione per un uso corretto degli antibiotici. I dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPianoNew.jsp?id=200&sub=1&lang=it (accesso verificato il 2/12/2008).
4. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System www.rivm.nl/earss/database/ (accesso verificato il 2/12/2008).
5. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
6. Campagna di comunicazione per un uso corretto degli antibiotici. Intervento Prof. Guido Rasi Direttore Generale Agenzia Italiana del Farmaco. www.ministerosalute.it/images/C_17_primopianoNuovo_200_documenti_itemDocumenti_0_file_documento.pdf (accesso verificato il 2/12/2008).
7. Cegelski L, Marshall G R, Eldridge G R, Hultgren SJ. The biology and future prospects of antivirulence therapies. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 17-27.
8. Sistema nazionale per le linee guida. Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto - 2008. www.pnlg.it/lgn_antibiotico_profilassi_perioperatoria_adulto_2008 (accesso verificato il 2/12/2008).
9. Sax H, Allegranzi B, Uçkay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. 'My five moments for hand hygiene': a user centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007; 67: 9-21.
10. Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N, et al. Seasonality of antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* that causes acute otitis media: a clue for an antibiotic-restriction policy? *J Infect Dis* 2008; 197: 1094-102.
11. Payne D J. Desperately seeking new antibiotics. *Science* 2008; 321: 1644-5.
12. European Antibiotic Awareness Day <http://antibiotic.ecdc.europa.eu/default.asp> (accesso verificato il 2/12/2008).

Per maggiori informazioni sulla campagna
www.antibioticoresponsabile.it

ANTIBIOTICO RESPONSABILE.IT

Antibiotici sì, ma con cautela...

EN (IT) Responsabile: Ufficio Stampa

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ | Agenzia Italiana del Farmaco AIFA | Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali

La giornata europea
 Perché una giornata europea degli antibiotici?
 All'ISS la Prima Giornata Europea degli Antibiotici

Batteri e antibiotici
 Batteri e Virus
 I batteri sono solo cattivi?
 Gli antibiotici: Che cosa sono?
 Gli antibiotici negli allevamenti

L'antibioticoresistenza
 Che cosa è l'antibioticoresistenza
 Ecco cosa accade quando i batteri "resistono"
 L'antibioticoresistenza in Italia e in Europa

Podcast
 Interviste, letture, pareri, resoconti, consigli e molto altro nel Podcast. Potete scaricare e ascoltare con comodo i contenuti audio sul vostro computer oppure su un lettore di musica. In questo modo avrete sempre il sito in tasca

Materiali
 [In questo momento non ci sono nuovi contenuti. Puoi consultarne l'Archivio seguendo questo link]

5 cose da sapere

1. Non prenderti in caso di raffreddore e influenza
2. Prendili solo dietro prescrizione medica
3. Segui esattamente tempi e modi indicati dal medico

Chi siamo
 La campagna italiana sull'uso appropriato degli antibiotici è un'iniziativa dell'Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco e Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali

Fondi regionali di farmacovigilanza

Ieri e oggi

La legge finanziaria del 2007 ha previsto la costituzione presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di un fondo pari a 25 milioni di euro per attività di farmacovigilanza attiva. Il 18 ottobre 2007, su proposta del Ministero della Salute, è stato approvato l'Accordo Stato-Regioni e Province autonome in cui sono state emanate le linee di indirizzo per l'utilizzo di tale fondo.

Le singole Regioni, secondo quanto stabilito dall'accordo, elaborano e propongono progetti concordati con l'AIFA e stipulano apposite convenzioni per poter accedere al fondo.

Le linee di indirizzo per l'anno 2008 hanno come obiettivo la realizzazione dell'insieme di iniziative volte a migliorare la conoscenza sul rapporto beneficio-rischio dell'uso dei farmaci dopo la commercializzazione. In particolare, tali iniziative riguardano:

- lo studio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese *Adverse Drug reaction*);
- la valutazione dell'uso dei farmaci e la promozione dell'appropriatezza prescrittiva;
- l'informazione indipendente e la formazione;
- il potenziamento dell'attività di farmacovigilanza dei Comitati etici nelle sperimentazioni cliniche.

Lo studio delle ADR viene inteso nelle nuove linee di indirizzo sia come miglioramento della qualità e riduzione della sottosegnalazione, sia come promozione di studi epidemiologici *ad hoc*. Le attività di farmacovigilanza attiva possono comprendere:

- lo sviluppo e il potenziamento dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (l'AIFA emanerà un documento sui requisiti minimi dei Centri);
- il monitoraggio attivo delle nuove campagne vaccinali;
- il monitoraggio delle ADR in ospedale (per esempio ADR in Pronto Soccorso, ADR in pediatria, monitor facilitatore, ADR raccolte da infermieri);
- l'attuazione di programmi volti a ridurre il rischio da farmaci in ospedale e sul territorio.

La valutazione dell'uso dei farmaci sia in ambito territoriale sia ospedaliero ha come scopo il monitoraggio delle prescrizioni, lo studio dei determinanti d'uso, la definizione della reportistica per i medici (rapporti regionali, per medico/gruppi di medici, ospedalieri) e la promozione dell'appropriatezza dell'uso dei farmaci.

Le attività relative all'informazione indipendente e alla formazione hanno l'obiettivo di promuovere una cultura critica sui farmaci per garantirne un uso appropriato; favorire l'integrazione fra le diverse iniziative presenti a livello regionale e centrale; sviluppare una rete di centri di informazione sul farmaco, in collegamento anche con l'AIFA.

Fino al 2006 una somma equivalente ai 25 milioni di euro è stata erogata alle Regioni per le stesse finalità; tuttavia, negli anni passati non si avevano informazioni sull'utilizzo del fondo e sui risultati ottenuti e mancava il coordinamento tra diverse Regioni.

L'attuale programma, rispetto a quelli precedenti, vincola il finanziamento alla presentazione di progetti relativi al profilo beneficio-rischio dell'uso dei farmaci. Altre differenze con i fondi erogati precedentemente sono legate alla trasparenza nell'utilizzo del fondo e alla possibilità di verifica da parte dell'AIFA.

Negli anni scorsi quando questi fondi sono stati usati in maniera efficace hanno dato risultati importanti e misurabili. Alcuni esempi sono rappresentati:

- dalla creazione del Centro regionale di farmacovigilanza in Toscana;
- dalla realizzazione del progetto MEREAFaPS in Lombardia relativo alla rilevazione e alla segnalazione delle reazioni avverse in Pronto Soccorso di 8 ospedali lombardi.

Il Centro regionale di farmacovigilanza e il progetto MEREAFaPS hanno contribuito all'aumento del numero di segnalazioni rispettivamente in Toscana e in Lombardia che, nel 2007, hanno addirittura superato, per quanto riguarda il tasso delle segnalazioni, il "gold standard" fissato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, vale a dire 300 segnalazioni ogni milione di abitanti per anno.

Modalità di erogazione dei fondi

Sono ammessi al finanziamento sia progetti di valenza nazionale o multiregionale, con una Regione che funge da Centro coordinatore, sia progetti delle singole Regioni (tabella I).

Le modalità di erogazione del fondo prevedono:

- una prima tranche, pari al 30% del fondo, erogata su base pro-capite, per il proseguimento di iniziative già in atto e/o quale anticipazione sui programmi da realizzare;
- una seconda tranche, pari al 60% del fondo;

- una ultima parte, pari al 10% del fondo, impiegata per progetti di valenza nazionale o multiregionale.

Il finanziamento dei Centri coordinatori dei progetti nazionali o e multiregionali (indicati nel box) verrà effettuato attingendo la quota rimasta all'AIFA per l'attività di coordinamento, di stipula e verifica delle convenzioni pari al 5% dei 25 milioni di euro. Per le Regioni con una popolazione minore o uguale ai 3 milioni di abitanti è stato richiesto di presentare almeno 1 progetto a valenza nazionale o multiregionale,

Tabella I. Adesioni delle singole Regioni ai progetti a valenza nazionale e/o multiregionale.

REGIONE	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ		REGIONE LOMBARDIA
	Sorveglianza delle reazioni avverse al vaccino HPV	Valutazione di impatto di interventi per la promozione dell'uso appropriato della terapia ormonale sostitutiva in menopausa	MEREA FaPS (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso)
Abruzzo			•
Basilicata	•		•
Calabria			
Campania		•	•
Emilia Romagna	•		
Friuli V. Giulia			
Lazio	•	•	
Liguria	•		
Lombardia	•	•	•
Marche	•		
Molise	•		
P.A. Bolzano	•		
P.A. Trento			
Piemonte	•	•	
Puglia	•		
Sardegna	•		
Sicilia	•	•	
Toscana	•	•	•
Umbria	•		
Valle D'Aosta			
Veneto			•

mentre per quelle con una popolazione maggiore ai 3 milioni di abitanti almeno 2 progetti (figura 1).

L'AIFA, in seguito all'approvazione delle nuove linee di indirizzo, ha avviato una serie di incontri con le Regioni in modo da creare un clima collaborativo e d'intesa.

I progetti presentati dalle Regioni sono stati sottoposti alla valutazione degli uffici competenti per un'analisi tecnico-scientifica.

Il numero di progetti presentati dalle Regioni è stato pari a 106. Una volta approvati, i progetti verranno pubblicati sul sito dell'AIFA.

Conclusioni

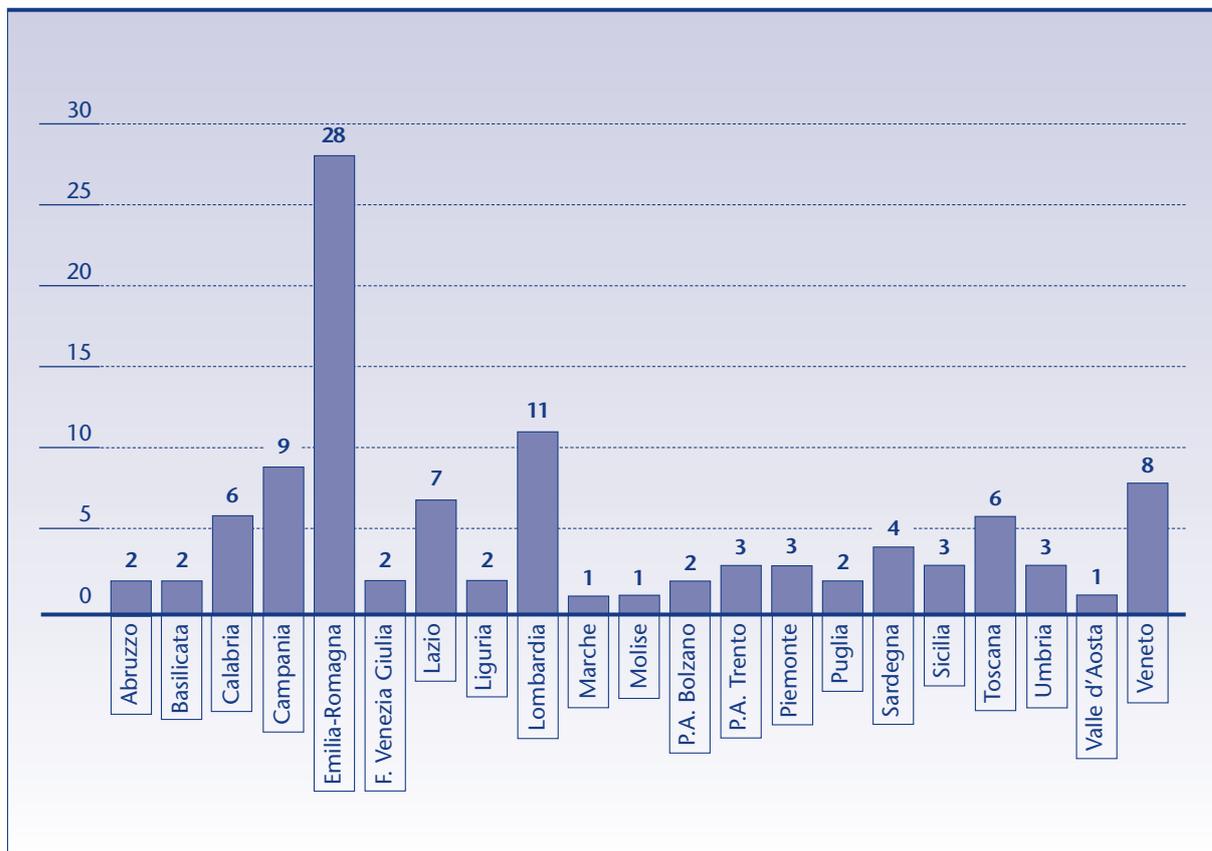
L'intento dell'AIFA è quello di ottenere un progressivo miglioramento dei progetti nell'arco di due-tre anni. In modo particolare, nel 2008 si è cercato di far utilizzare il fondo a tutte le Regioni e di promuovere progetti con obiettivi misurabili, quantificazione della spesa e rapporto finale. Inoltre, una novità del 2008 è stata quella di destinare una parte dei fondi a progetti multiregionali o nazionali.

Gli obiettivi prefissati per quest'anno sono stati sostanzialmente raggiunti e certamente con le linee di in-

dirizzo del 2009 potranno essere apportati ulteriori miglioramenti. Sarà importante misurare nel tempo l'impatto di questi progetti sull'efficienza del sistema di farmacovigilanza nazionale. **bif**

Progetti a valenza nazionale o multiregionale
Istituto Superiore di Sanità <ul style="list-style-type: none"> • Sorveglianza delle reazioni avverse al vaccino HPV • Valutazione di impatto di interventi per la promozione dell'uso appropriato della terapia ormonale sostitutiva in menopausa (TOS)
Regione Lombardia MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso)

Figura 1. Numero di progetti presentati dalle singole Regioni.



Bif watch

Anticolinergici inalatori e rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

Gli anticolinergici inalatori quali l'ipratropio bromuro e il tiotropio bromuro sono spesso impiegati nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); sono state condotte una revisione sistematica ed una metanalisi per valutare i rischi cardiovascolari correlati all'impiego di questi farmaci.

Gli autori hanno selezionato gli studi su Medline, Cochrane Database, siti web delle autorità regolatorie di Stati Uniti e Regno Unito, nonché studi delle aziende produttrici dei due farmaci, senza restrizione di date.

L'outcome primario era di tipo composito e comprendeva morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale (IM) e stroke non fatale, e l'outcome secondario era la morte per tutte le cause. Gli autori hanno fissato i seguenti criteri di inclusione: studi randomizzati e controllati su ipratropio bromuro e tiotropio bromuro con più di 30 giorni di follow-up, pazienti con diagnosi di BPCO di qualsiasi gravità, studi che hanno confrontato gli anticolinergici inalatori con placebo o controllo attivo e, infine, studi nei quali sono stati riportati dati sull'incidenza di eventi cardiovascolari seri.

Sono stati identificati 103 studi e di questi solo 17 sono stati inclusi nella metanalisi, 12 per il tiotropio e 5 per l'ipratropio, per un totale di 14.873 pazienti, con un follow-up compreso in un range tra 6 settimane e 5 anni. La metanalisi ha evidenziato che in 135 pazienti su 7472 trattati con anticolinergici inalatori (1,8%), si sono verificati eventi quali morte cardiovascolare, IM e stroke, mentre gli stessi eventi si sono verificati in 86 su 7311 pazienti controllo (1,2%), con un valore di rischio relativo (RR) pari a 1,58 (IC 95% 1,21-2,06). Considerando gli eventi singolarmente, gli anticolinergici inalatori aumentano il rischio di IM (RR 1,53; IC 95% 1,05-2,23) e di morte cardiovascolare (RR 1,80; IC 95% 1,17-2,77), ma non aumentano in misura significativa il rischio di stroke (RR 1,46; IC 95% 0,81-2,62).

Conclusioni. Gli autori hanno individuato alcuni limiti in questa metanalisi, come il fatto che nessuno degli studi inclusi era stato disegnato per monitorare il rischio di eventi cardiovascolari. La metanalisi

ha evidenziato che l'impiego degli anticolinergici inalatori in pazienti con BPCO aumenta in modo significativo il rischio di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke. La qualità dei dati riportata negli studi è influenzata dal fatto che molti trial erano di dimensioni limitate, di breve durata e riportavano pochi eventi cardiovascolari.

Singh S, Loke YK, Furdberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 1439-50.

Risedronato, raloxifene e alendronato: efficacia a confronto

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata dalla riduzione della massa ossea e dalla degenerazione del tessuto osseo tale da aumentare il rischio di fratture vertebrali e non. Ad oggi, le informazioni disponibili che confrontano l'efficacia dei farmaci impiegati in questa condizione sono limitate.

È stato condotto uno studio per valutare l'efficacia relativa di questi farmaci nel prevenire il rischio di fratture non vertebrali.

Gli autori hanno osservato una coorte di pazienti dai 65 anni di età, arruolati nell'ambito di due vasti programmi di assistenza farmaceutica statunitense.

I pazienti considerati eleggibili non dovevano aver assunto farmaci come bifosfonati, calcitonina nasale e raloxifene nell'anno precedente l'inizio del periodo di valutazione dello studio (aprile 2000-giugno 2005).

Sono state osservate 1051 fratture non vertebrali nei 12 mesi successivi all'inizio del trattamento (2,62 fratture per 100 persone-anno). Non sono state evidenziate differenze significative nel rischio di fratture non vertebrali tra risedronato (hazard ratio (HR) 1,01; IC 95% 0,81-1,21), raloxifene (HR 1,18; IC 95% 0,96-1,46) e alendronato. Tuttavia, nei pazienti con precedenti storie di fratture, l'assunzione di raloxifene rispetto all'alendronato ha evidenziato un numero maggiore di fratture non vertebrali nei 12 mesi (HR 1,78; IC 95% 1,20-2,63). I pazienti trattati con calcitonina hanno mostrato un rischio maggiore di fratture non vertebrali rispetto ai pazienti trattati con alendronato (HR 1,40; IC 95% 1,20-1,63).

Conclusioni. Le differenze nel prevenire il rischio di fratture tra risedronato, raloxifene e alendronato sono esigue. Il rischio è maggiore nei pazienti che assumono calcitonina nasale rispetto all'alendronato. Sono necessari ulteriori studi che mettano in relazione i possibili confondenti. Alcuni limiti sono

stati evidenziati dall'autore dell'editoriale che ha accompagnato lo studio: mancanza di randomizzazione, non conoscenza dei fattori che hanno spinto i medici ad usare l'uno o l'altro farmaco, il gruppo di pazienti trattati con calcitonina aveva maggiori co-morbilità, ulteriori farmaci assunti e recenti ospedalizzazioni e in un ristretto numero di pazienti trattati con raloxifene o calcitonina era stata già diagnosticata una condizione osteoporotica. Tutti questi fattori possono pesare sul rischio di fratture, indipendentemente dall'efficacia del farmaco.

Cadarette SM, Kats JN, Brookhart A, Stumer T, Stedman MR, Solomon DH. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing non vertebral fracture. *Ann Int Med* 2008; 148: 637-46.

Malozowski S. Comparative efficacy: what we know, what we need to know and how we can get there. *Ann Int Med* 2008; 148: 702-3 (editorial).

Etanercept, mometasone, tegaserod: l'effetto dell'informazione illecita

Uno studio controllato longitudinale condotto in Canada ha valutato l'impatto della pubblicità americana diretta al paziente – dei farmaci da prescrizione – sull'incidenza delle prescrizioni canadesi per tre farmaci molto venduti – etanercept, mometasone, e tegaserod. Il campione rappresentativo della popolazione indagine dello studio sono state 2700 farmacie canadesi e i dati di prescrizione provenienti da 50 pro-

grammi dell'organizzazione americana Medicaid.

La principale misura di esito è stata la differenza nel numero di prescrizioni compilate ogni 10.000 abitanti per mese tra le province canadesi di lingua inglese e di lingua francese a partire dall'inizio della pubblicità diretta al paziente negli USA.

La spesa per la pubblicità diretta al paziente per i farmaci in studio andava dai 194 milioni ai 314 milioni di dollari (131-212 milioni di euro) nel corso del periodo oggetto dell'indagine.

Dopo l'inizio della pubblicità diretta al paziente, l'incidenza di prescrizioni per etanercept e mometasone non è aumentata nelle province di lingua inglese rispetto a quelle di lingua francese. Al contrario, le prescrizioni di tegaserod sono aumentate del 42% (0,56 prescrizioni/10.000 residenti; IC 95% 0,37-0,76) nelle province di lingua inglese subito dopo l'inizio della pubblicità diretta al paziente trasmessa tramite i canali TV e le riviste americane.

Conclusioni. L'essere esposti alla pubblicità diretta al paziente ha influenzato temporaneamente l'incidenza di prescrizioni di tegaserod (un farmaco successivamente ritirato dal mercato per problemi legati alla sicurezza) sia in Canada sia negli Stati Uniti. La pubblicità sui farmaci diretta al paziente dimostra ancora una volta la capacità di avere un impatto importante sul consumo dei nuovi medicinali.

Law MR, Majumdar SR, Soumerai SB. Effect of illicit direct to consumer advertising on use of etanercept, mometasone, and tegaserod in Canada: controlled longitudinal study. *BMJ* 2008; 337: 526-7.

Analisi per sottogruppi: guardare ma non toccare!

Presentiamo in questa rubrica, dedicata alla metodologia clinica, un approfondimento delle cosiddette analisi multiple. In questo numero sono affrontate le analisi per sottogruppi, mentre nel prossimo verrà trattata l'analisi degli outcome secondari. I dati di tali analisi si ritrovano comunemente negli articoli che presentano i risultati dei trial clinici. Tuttavia essi sono spesso causa di accesi dibattiti. Infatti, se da un lato consentono di approfondire alcuni aspetti dell'ipotesi alla base di uno studio clinico, dall'altro possono essere fuorvianti se non sono letti in una prospettiva metodologicamente corretta. Vediamo dunque insieme perché i risultati delle analisi multiple vanno considerati con cautela.

La sperimentazione controllata e randomizzata (RCT) è attualmente il miglior metodo per confermare o per provare l'efficacia di un trattamento. È quindi necessario impostare sperimentazioni cliniche per risolvere incertezze terapeutiche e per migliorare la cura dei pazienti¹.

Quando si intende verificare sperimentalmente l'efficacia di un nuovo intervento rispetto ad un trattamento esistente in un gruppo di pazienti con determinati requisiti (criteri di inclusione dello studio) decisi a priori dai ricercatori, i partecipanti vengono divisi casualmente (randomizzati) in due gruppi. Sui grandi numeri, il meccanismo della randomizzazione genera un'omogeneità tra i gruppi che ricevono i due diversi interventi, per cui essi hanno caratteristiche basali pressoché identiche. In tal modo l'eventuale differenza riscontrata tra i due bracci alla fine della ricerca (braccio sperimentale vs. braccio di confronto) rispetto al fenomeno indagato (outcome primario) può essere presumibilmente attribuita all'effetto del nuovo intervento studiato.

Il numero di pazienti da includere nello studio (dimensione del campione) è calcolato sulla base dei risultati attesi per l'outcome primario. Saranno quindi i risultati relativi a quest'ultimo a fornire le risposte al quesito che ha giustificato l'organizzazione dello studio.

In realtà quasi sempre i ricercatori sono invogliati a ricercare informazioni aggiuntive, allo scopo di aumentare l'efficienza informativa della sperimentazione. Ecco allora che i due bracci vengono ulteriormente confrontati per variabili diverse dall'outcome primario, alla ricerca di qualche differenza significativa. Questa tipologia

di analisi viene definita analisi di outcome secondari.

In altri casi la popolazione in studio viene suddivisa in un certo numero di sottogruppi per verificare se il fenomeno indagato si verifichi più spesso in qualcuno di essi rispetto ad altri (maggior effetto antipertensivo di un nuovo farmaco nelle donne rispetto agli uomini, nei pazienti diabetici piuttosto che nei soggetti non diabetici, ecc.). Questo secondo tipo di analisi viene definito analisi per sottogruppi.

I risultati di analisi multiple nell'ambito di uno stesso campione vanno considerati con estrema cautela. Infatti quanto maggiore è il numero di tali analisi tanto più queste sono esposte al rischio che il caso ne determini l'esito.

In questa sede valuteremo solo alcune insidie connesse con le analisi per sottogruppi, dove ciascun sottogruppo rappresenta un mini-trial eseguito all'interno dello studio principale, con un proprio braccio di intervento e un proprio braccio di confronto.

Se appartenere a un determinato sottogruppo determina risultati di efficacia diversi rispetto a quelli che si osservano nella coorte principale si parla di "subgroup effect"². Generalmente l'appartenenza ad un determinato sottogruppo può condizionare l'intensità dell'effetto del trattamento in studio. In alcuni casi, tuttavia, può emergere una tossicità superiore in alcuni sottogruppi. Quest'ultima evenienza è alquanto rara e deve sempre essere considerata con sospetto per le modalità stesse con cui viene organizzata una sperimentazione. Infatti se l'intervento studiato è potenzialmente dannoso per determinate categorie di pazienti, questi vengono solitamente esclusi dalla ricerca (criteri di esclusione).

Come valutare i risultati delle analisi per sottogruppi?

Come abbiamo già sottolineato, per prima cosa è opportuna un'estrema cautela. Infatti non bisogna dimenticare che i sottogruppi rappresentano frazioni del campione originale, sono pertanto caratterizzati da ridotta numerosità e quindi da grande variabilità delle caratteristiche dei soggetti che li compongono. Ciò può determinare stime imprecise del fenomeno indagato, la cui diversità rispetto all'effetto rilevato nella coorte principale può essere attribuita esclusivamente al caso^{2,3}. La tabella I sintetizza tutte le distorsioni interpretative imputabili all'errore random.

Particolarmente critici sono i risultati statisticamente significativi di un'analisi per sottogruppi in presenza di risultati statisticamente non significativi nella coorte originale⁴. Infatti è stato dimostrato che in presenza di "non significatività statistica" nell'ambito della coorte originale, la probabilità di un risultato casualmente "significativo" in almeno un sottogruppo è pari al 26%^{5,6}. Uno spettacolare esempio di come i risultati

di analisi per sottogruppi possano essere condizionati solo da fattori casuali è rappresentato dalla diversa mortalità a 5 settimane dei pazienti infartuati nati sotto diversi segni zodiacali: lo studio ISIS-2 ha dimostrato infatti una buona risposta all'aspirina solo per chi non è nato sotto il segno della Bilancia o dei Gemelli (tabella II)⁷.

Un utilizzo prudente di queste analisi implica la necessità di considerare, oltre agli aspetti relativi all'errore random già esaminati, anche altri importanti elementi.

In particolare la scelta di un sottogruppo si può considerare appropriata quando viene decisa al momento della pianificazione dello studio^{2,5} e non in base a variabili rilevate dopo la randomizzazione, che sono potenzialmente influenzate dal trattamento assegnato ai due bracci. L'analisi degli outcome di pazienti *responder* vs *non responder* o di pazienti *compliant* vs quelli *non compliant* al trattamento rappresenta esempi di analisi di "sottogruppi impropri". Infatti la risposta alla terapia o l'aderenza al trattamento sono spesso indicatori di buona prognosi piuttosto che di efficacia terapeutica.

Tabella I. Analisi per sottogruppi ed errore random.

Caratteristiche delle analisi per sottogruppi	Problemi statistici	Conseguenze pratiche
a. Scarsa numerosità dei soggetti che compongono i sottogruppi	a. Scarsa potenza statistica (maggiore probabilità di errore II)	Possibilità di risultati erroneamente non significativi (errore β)
b. Necessità di eseguire confronti multipli entro l'ambito di uno stesso campione (quello del trial)	b. Notevole random variation c. Maggiore probabilità di errore I	Possibilità di risultati casuali caratterizzati da intensità variabili e anche da direzioni opposte Possibilità di risultati erroneamente significativi (errore α)

Tabella II. Differente mortalità vascolare nei pazienti infartuati nati sotto il segno della Bilancia o dei Gemelli nello studio ISIS-2.

Mortalità vascolare alla 5 settimana	Aspirina (%)	Placebo (%)	RR
Pazienti nati sotto il segno della Bilancia o dei Gemelli	150/1357 (11,1)	147/1442 (10,2)	1,09 NS
Pazienti nati sotto altri segni zodiacali	654/7228 (9,0)	868/7157 (12,1)	0,72 p<0,0001

Test of Interaction: P<0,00001

Overall results	804/8587 (9,4)	1016/8600 (11,8)	0,79 p<0,0001
-----------------	----------------	------------------	------------------

A tale proposito si riportano i dati dell'analisi relativa allo studio su clorifibrato, famosa per aver rilevato una prognosi peggiore nei pazienti *non compliant* alla terapia⁸ (tabella III).

Un altro elemento importante nella scelta di un sottogruppo, e quindi per la credibilità dell'analisi, è la plausibilità biologica basata su un ragionamento clinico e/o su esperienze precedenti. Nel protocollo della ricerca dovrebbero essere riportate tutte le motivazioni che giustificano la scelta dei sottogruppi che si vogliono indagare⁹, specificando la direzione dell'effetto che ci si propone di dimostrare nel singolo sottogruppo e classificando i sottogruppi secondo ranghi di plausibilità².

Infine è importante sottolineare che la credibilità di un'analisi per sottogruppi aumenta se i risultati sono coerenti con quelli di altre esperienze di ricerca. Pro-

babilmente la miglior conferma dell'attendibilità dei dati di un'analisi per sottogruppi è rappresentata dai risultati di una revisione sistematica della letteratura organizzata al fine di rispondere allo stesso quesito¹⁰.

Conclusioni

“La miglior stima del risultato di efficacia rilevato in un sottogruppo è costituito dalla direzione e dall'intensità del risultato rilevato nell'intera coorte”². Questa affermazione, sicuramente un po' drastica, viene definita da Moyé “effetto dominante”⁵. Unica eccezione a questa regola è costituita dai trial in cui sia stata programmata un'analisi per sottogruppi specificamente finalizzata a supportare le conclusioni che si riferiscono all'outcome primario o a fornire ipotesi di lavoro per ulteriori ricerche⁵. **bif**

Tabella III. Differente mortalità in pazienti *compliant* e *non compliant* al clorifibrato. The Coronary Drug Project Research Group.

	Clorifibrato		Placebo	
	N.	% mortalità	N.	% mortalità
<i>Non compliant</i>	357	24,6 ± 2,3 (22,5)	882	28,2 ± 1,5 (25,8)
<i>Compliant</i>	708	15,0 ± 1,3 (15,7)	1813	15,1 ± 0,8 (16,4)
Totale	1065	18,2 ± 1,2 (18,0)	2695	19,4 ± 0,8 (19,5)

Bibliografia

1. Bobbio M. Trial clinici. Torino: Centro Scientifico Editore, 1996.
2. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. JAMA 1991; 266: 93.
3. Moyé LA, Deswal A. Trials within trials: confirmatory subgroup analyses in controlled clinical experiments. Control Clin Trials 2001; 22: 605.
4. European Medicines Evaluation Agency. Note for Guidance on statistical principles for clinical trials. www.emea.europa.eu (accesso verificato il 20/08/2007).
5. Moyé LA. Multiple analyses in clinical trials. Fundamentals for investigators. New York: Springer Verlag, 2003.
6. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risk of false-positives and false-negatives. Health Technol Assess 2001; 5: 1-56.
7. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of IV streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 349.
8. The Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the Coronary Drug project. NEJM 1980; 303: 1038.
9. Systolic Hypertension in the Elderly Cooperative Research Group. Rationale and design of a randomized clinical trial on prevention of stroke in isolated systolic hypertension. J Clin Epidemiol 1989; 41: 1197.
10. Guyatt G, Rennie D. Users' guide to the medical literature. A manual for Evidence-Based Clinical Practice. JAMA & Archives Journals 2002 ISBN 1-57947-174-9.

I medici usano Internet?

Da un articolo uscito in questa stessa rubrica sul secondo numero di quest'anno, abbiamo tratto l'impressione della persistenza di un rapporto ancora conflittuale tra il medico e il computer. Non tutti lo utilizzano, molti scelgono di non farlo pensando in questo modo di risparmiare tempo, chi lo usa sceglie di farlo soprattutto per lavorare in maniera più razionale e sistematica. Nell'intervista a Karen Davies, uscita sullo stesso fascicolo del Bif, si diceva che solo



una volta su dieci – o poco più – il personal computer è scelto dal medico come strumento per cercare informazioni professionali. Facciamo un passo avanti e andiamo a vedere, con l'aiuto di una revisione sistematica uscita di recente¹, come viene usata Internet dai clinici e dai ricercatori sanitari.

Primo: dagli studi inclusi nella revisione (solo 38 su 392 studi reperiti nella letteratura scientifica internazionale e su web, a conferma della scarsa qualità metodologica che contraddistingue questo genere di indagini) emerge che circa il 60-70% dei medici ha accesso a Internet, sebbene alcune ricerche spostino queste cifre fino al 90%. È da sottolineare che gli studi ripetitivi, eseguiti a distanza regolare di 12 mesi l'uno dall'altro (per esempio diversi studi condotti dalla Ca-

nadian Medical Association), hanno quasi sempre evidenziato una crescita del numero dei medici connessi al web.

Secondo: Internet è per lo più utilizzata per accedere alle riviste e alle banche dati, sebbene stia aumentando un uso più articolato della Rete, a partire per esempio dall'utilizzo della posta elettronica. "Una grande biblioteca": ecco cosa rappresenta il web per il medico. Una biblioteca composta, purtroppo, perlopiù da fonti primarie, come conferma il largo uso di PubMed come interfaccia per la consultazione dei riassunti e, quando disponibili, dei testi completi degli articoli presenti nelle riviste indicizzate dalla National Library of Medicine. Molto più infrequente il ricorso a fonti sintetiche come la Cochrane Library, la cui consultazione è ancora riservata a un numero esiguo di clinici, soprattutto ricercatori². I risultati pubblicati della revisione non sono sufficientemente analitici da consentire di entrare molto in dettaglio; non si può non osservare, però, come la "Ricerca di letteratura specialistica" e di "Informazioni bibliografiche/Medline" siano motivazioni all'uso assai più frequentemente citate dello "Accesso a riviste online", a conferma della progressiva (e per molti aspetti allarmante) perdita di consuetudine del medico con la

*lettura sistematica dei periodici medico-scientifici, ai quali viene quasi sempre preferita la consultazione al bisogno di articoli estrapolati dalle riviste*³.

Altri dati interessanti che emergono dalla revisione sistematica di Masters sono i seguenti:

1. un buon numero di studi inclusi nella revisione riferisce il ricorso a Internet per la frequenza di corsi a distanza di educazione continua in medicina;
2. prevale l'accesso al web dal posto di lavoro; si tratta di un dato che può correlarsi sia alla maggiore disponibilità di una connessione a banda larga sia con le remore che in diversi studi sono emerse riguardo ai costi di collegamento;
3. non si rilevano differenze di genere nell'uso, nonostante ci sia ancora chi vede il web come "una tec-

nologia" e, solo per questo, naturalmente più familiare per i medici uomini rispetto alle donne;

- al contrario, resta una grande diversità nell'uso di Internet a seconda dell'età, anche se questa asimmetria tenderà ad attenuarsi col passare del tempo.

Cosa trattiene il medico da un uso ancora più frequente? Si ha poco tempo a disposizione perché gli impegni di lavoro non lasciano spazio nella giornata del medico; la sovrabbondanza di informazioni va di pari passo con la difficoltà di trovarne di affidabili; il rischio di incorrere in problemi di riservatezza delle informazioni trasmesse via Internet, nei casi in cui si utilizza la posta elettronica.

D'altra parte, esistono spinte equivalenti se non maggiori che incoraggiano l'uso del web da parte del medico: la necessità di interagire con pazienti sempre più informati; le opportunità che la Rete offre in termini di efficienza nel lavoro, nel risparmio di tempo e di denaro.

Più passa il tempo, più l'uso di Internet diventerà consapevole e "adulto", finalizzato al rapido raggiungimento di obiettivi precisi, vuoi finalizzati allo svolgimento di attività cliniche e di ricerca, vuoi al completamento di attività di formazione continua.

Bibliografia

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> Masters K. For what purpose and reasons do doctors use the Internet: a systematic review. <i>Int J Medical Info</i> 2008; 77: 4-16. Sigouin C, Jadad A. Awareness of sources of peer-reviewed research evidence on the internet. <i>J Am Med Inform Assoc</i> 2002; 287: 2867-9. | <ol style="list-style-type: none"> Keister D, Tilson J. Proactive monitoring for newly emerging evidence: the lost step of EBP? <i>Evidence-based Medicine</i> 2008; 13: 69. |
|---|---|

The screenshot shows the BifOnline website layout. At the top left is the 'bif online' logo with the tagline 'Bollettino d'informazione sui Farmaci'. To the right is a Christmas-themed banner for 'Bif e BifOnline' with the issue number 'Numero 3, 16 dicembre 2008'. The main content area is divided into several sections:

- Watch:** 'Prevenire il rischio è meglio che curare' with an image of a hand holding a pill and text about the Psocare program.
- Focus:** 'Antibiotici in chirurgia: quando e per quanto tempo?' with an image of a white arrow pointing up and text about antibiotic use in hospitals.
- Editoria:** 'Pubblicata la quinta edizione della Guida all'uso dei farmaci.'
- Eventi:** 'La ricerca biomedica nei Paesi in via di sviluppo' with details about a round table in Rome.
- bif:** 'Sul prossimo numero' with information about the AIFA campaign on antibiotic responsibility.

 At the bottom, there is a footer with copyright information and a newsletter subscription form.

Le potenzialità del web e i contenuti del Bif per un'informazione indipendente e di qualità.

Sul terzo numero di bifonline

- Il punto sul progetto Psocare**
Intervista video a Luigi Naldi del Centro Studi GISED Bergamo
- Le nuove linee guida sull'antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto**
A colloquio con Anna Maria Marata del CeVEAS di Modena

Le segnalazioni di spalla su:

- La pubblicazione della quinta edizione della **Guida all'uso dei farmaci**
- La tavola rotonda internazionale su: **La ricerca biomedica nei Paesi in via di sviluppo** (Roma, 15 e 16 dicembre)
- Il Bif 5/2008

Visita il sito del bifonline:
www.bif-online.it

Didrogesterone in gravidanza

Riassunto

Dall'analisi dei dati presenti in letteratura non sono emerse evidenze sufficienti a stabilire l'efficacia del didrogesterone nella riduzione degli aborti in donne che presentano minaccia d'aborto. Inoltre, gli studi che hanno valutato l'efficacia dei progestinici nel trattamento della minaccia di aborto e dell'aborto abituale presentano alcuni limiti che potrebbero non far rilevare eventuali effetti clinici importanti. I risultati di trial clinici, invece, suggeriscono un effetto benefico sulle donne con storia di aborto abituale idiopatico. Nonostante il progesterone e il didrogesterone siano ampiamente usati, finora non sembrano emergere significativi problemi di sicurezza né per il feto né per la madre. Tuttavia, è necessario acquisire ulteriori dati sul profilo di efficacia e sicurezza dei progestinici utilizzati nella prevenzione di aborto spontaneo in gravidanza.

Abstract

Evidence proving didrogesteron effectiveness in reducing risks of miscarriage – in pregnant women under threat of miscarriage – did not emerge from the analysis of published data. Moreover, studies evaluating the effectiveness of progestinics in the treatment of miscarriage have some limits that may prevent from learning important clinical effects. Results coming from clinical trials suggest a beneficial effect in women with history of idiopathic recurrent miscarriage. Even though progesteron e didrogesteron are widely used, safety concerns have emerged neither in the fetus nor in the mother. Nevertheless, it is necessary to acquire more data on the safety effectiveness profile of progestinics used for the prevention of miscarriage.

Introduzione

Il didrogesterone, appartenente alla classe dei retrosteroidi, è uno steroisomero del progesterone, con il quale condivide simili proprietà biologiche e affinità per i recettori progestinici. Contrariamente ad altri derivati progestinici disponibili sul mercato, il didrogesterone è privo di attività androgenica o antiandro-genica sul feto.

Agli inizi degli anni '80, gli effetti del didrogesterone sul mantenimento della gravidanza vennero dimostrati in studi sperimentali su femmine di ratto ovariectomizzate¹.

Alcuni studi di recente pubblicazione hanno supportato l'efficacia del didrogesterone sulla riduzione della frequenza di aborti². Tuttavia, dati specifici su questo composto sono scarsi e anche la revisione Cochrane del 2008³, riguardante l'uso del progesterone nella prevenzione dell'aborto spontaneo, non ha incluso trial clinici relativi al didrogesterone.

La revisione, che ha considerato 15 trial, non rileva differenze significative tra le frequenze del rischio di aborto tra pazienti ad alto rischio in terapia preventiva con progesterone e quelle in trattamento con placebo (OR 0,98; IC 95% 0,78-1,24), ad eccezione del caso di donne con storia di aborti ricorrenti (OR 0,38; IC 95% 0,20-0,70).

Un recente trial clinico controllato verso placebo⁴, che ha valutato diverse opzioni terapeutiche in donne con storia di aborto ricorrente idiopatico, ha evidenziato l'efficacia del trattamento combinato prednisone, progesterone e aspirina nel mantenimento della gravidanza (85% vs 48%; $P < 0,05$).

In Italia il prodotto medicinale Dufaston[®], a base di didrogesterone, è autorizzato per svariate indicazioni terapeutiche, tra cui il mantenimento della gravidanza in donne con minaccia d'aborto, aborto abituale e sanguinamenti uterini disfunzionali.

Nel marzo 2008 l'azienda farmaceutica titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del Dufaston[®] ha sospeso il medicinale nel Regno Unito per motivi commerciali. Il rapporto pubblico di valutazione dell'Agenzia regolatoria britannica del febbraio 2008, relativo all'uso di progesterone e didrogesterone nel mantenimento della gravidanza mette in risalto la carenza di effettive prove di efficacia. A fronte di dati poco convincenti nel trattamento della minaccia d'aborto, è stato però evidenziato l'effetto positivo del didrogesterone sul mantenimento della gravidanza in donne con aborti abituali.

Alcune società scientifiche, quali l'*American College of Obstetricians* e il *Royal College of Obstetricians and Gy-*

naecologists, hanno dichiarato che non esistono prove evidenti di efficacia del progesterone nel trattamento dell'aborto abituale e che l'impiego di questo farmaco dovrebbe essere effettuato solo all'interno di trial clinici controllati. Non vengono fornite argomentazioni circa l'uso del didrogesterone. Inoltre, considerata la notevole variabilità degli effetti dei progestinici, risulta evidente la necessità di valutazioni di efficacia e sicurezza dei singoli principi attivi considerati separatamente.

Dati di efficacia del didrogesterone

Gli studi che hanno valutato l'efficacia dei progestinici nel trattamento della minaccia di aborto e dell'aborto abituale presentano, in genere, dei campioni di dimensioni piuttosto piccole che potrebbero impedire il rilevamento di eventuali effetti clinici importanti. Attualmente non ci sono evidenze sufficienti per sostenere che tale terapia protegga dal rischio di aborto o riduca la morbilità e la mortalità perinatale rispetto al placebo. Differenze statisticamente significative sono state registrate unicamente per quanto riguarda la capacità di diminuire il rischio di parto prematuro e di prevenire un basso peso del neonato.

Relativamente al principio attivo didrogesterone sono riportati solo 3 studi relativi alla minaccia d'aborto e aborti abituali, che sembrano, invece, dimostrare una maggiore efficacia rispetto al progesterone, seppur con prove ancora insufficienti, per queste indicazioni.

- **Minaccia d'aborto.** In uno studio prospettico⁵, condotto su 154 pazienti con evidenza di minaccia d'aborto entro le 20 settimane di gestazione, è stata valutata l'efficacia del didrogesterone sul mantenimento della gravidanza in confronto al trattamento standard (riposo e somministrazione di acido folico).

La differenza tra i due gruppi relativamente al mantenimento della gravidanza oltre le 20 settimane è risultata al limite della significatività [OR 3,8 (IC 95% 1,0-14,1); P=0,037].

I limiti di questo studio sono ascrivibili alla poca chiarezza circa i criteri di selezione delle pazienti e i metodi di stratificazione per fattori di rischio che potrebbe aver introdotto dei bias nei risultati dello studio.

In un altro studio prospettico⁶, condotto su 43 pazienti, è stata valutata l'efficacia del didrogesterone sull'esito della gravidanza in donne con minaccia d'aborto rispetto a pazienti in gravidanza normale. Non sono state rilevate differenze significative tra i 2 gruppi.

Tuttavia, nello studio la scelta del gruppo dei controlli non risulta appropriata in quanto il numero di

aborti che si sarebbero verificati in assenza del trattamento non è noto. In questo studio non può essere esclusa la mancata efficacia del didrogesterone. Inoltre, il numero ridotto di aborti registrati (4 in totale) inficia la significatività statistica dei risultati dello studio stesso.

- **Aborti abituali.** Un trial clinico⁷ controllato randomizzato non in cieco, condotto su 108 pazienti, ha valutato l'effetto di didrogesterone, gonadotropina corionica umana o trattamento standard senza terapie farmacologiche in donne di età inferiore ai 35 anni con evidenza di almeno tre aborti spontanei consecutivi. Lo studio ha rilevato una riduzione significativa della frequenza di aborti nel gruppo trattato con didrogesterone rispetto al gruppo dei non trattati (13% vs 29%, OR 0,38; IC 95% 0,14-1,00; P=0,028) e al gruppo in terapia con gonadotropina corionica. Il disegno dello studio è tuttavia poco chiaro così come le procedure di randomizzazione.

Dati di sicurezza

In considerazione dell'ampio uso di progesterone e didrogesterone, non sembrano emergere significativi problemi di sicurezza sia per il feto sia per la madre in seguito al loro impiego.

In particolare, esistono numerosi studi osservazionali che dimostrano la sicurezza dell'utilizzo dei progestinici per il feto. Nonostante ciò i dati pubblicati relativi al primo trimestre della gravidanza sono veramente pochi.

Un recente studio caso-controllo statunitense condotto su 502 pazienti affetti da ipospadia e 1286 controlli sani (come indicato nella scheda tecnica del medicinale Dufaston[®]) ha evidenziato un rischio almeno due volte maggiore di ipospadia di secondo/terzo grado nei soggetti maschi nati da madri che hanno assunto progestinici (in particolare progesterone) per un breve periodo antecedente la gravidanza o nelle prime fasi della gravidanza (OR 2,2; IC 95% 1,0-5,0). La relazione di causalità non è chiara dal momento che l'indicazione per l'uso del progesterone in gravidanza può essere un potenziale fattore di rischio per l'ipospadia. Per quanto concerne il didrogesterone, non è noto il rischio di ipospadia.

Reazioni avverse note per i progestinici sono i disturbi gastrointestinali, cambiamenti di peso o dell'appetito, ritenzione idrica, edema, reazioni allergiche cutanee, orticaria, depressione, ginecomastia, disturbi della libido, alterazioni mestruali, insonnia, febbre, cefalea, sindrome pre-mestruale. Alcuni progestinici som-

ministrati durante la gravidanza sono stati associati a virilizzazione del feto femminile, a causa della loro attività androgenica. Altri effetti collaterali di tipo androgenico sono rappresentati da acne ed irsutismo ed alterazioni lipidiche. Il derivato didrogesterone non possiede invece questo tipo di effetti.

Conclusioni

Non esistono evidenze sufficienti per stabilire l'efficacia del didrogesterone sulla riduzione degli aborti in donne che presentano minaccia d'aborto. I dati suggeriscono, invece, un effetto benefico sulle donne con storia di aborto abituale idiopatico.

La verifica di potenziali problemi di sicurezza con progesterone esogeno o derivati progestinici è molto complessa per la presenza del fattore di confondimento dell'indicazione terapeutica. Bisognerebbe comunque acquisire ulteriori dati su efficacia e sicurezza dei progestinici nel mantenimento della gravidanza. **bif**

Bibliografia

1. Macdonald GJ. Maintenance of pregnancy in ovariectomized rats with steroid analogs and the reproductive ability of the progeny. *Biol Reprod* 1982; 27: 261-7.
2. Tien JC, Tan TY. Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. *Singapore Med J* 2007; 48: 1074-90.
3. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; vol 2.
4. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, et al. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 33-8.
5. Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 421-5.
6. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 166-71.
7. El-Zibdeh M. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 431-4.

FARMACI E GRAVIDANZA

Il manuale dell'AIFA e del Ministero della Salute sulla valutazione del rischio teratogeno, basata su prove di efficacia.



Obiettivo primario del presente manuale è fornire al medico un quadro completo delle evidenze reperibili nella letteratura medica per la valutazione di un incremento del rischio riproduttivo associato ad assunzione di farmaci durante la gravidanza o nel periodo peri-concezionale.

L'attenzione maggiore è stata posta nella valutazione del rischio di difetti congeniti strutturali per assunzioni di farmaci nel corso delle prime settimane di gravidanza, poiché più numerosi sono gli studi su questo argomento e più importante la tematica

per il benessere della donna in gravidanza.

Dall'Introduzione di "Farmaci e gravidanza".

www.farmaciegravidanza.org è il sito del manuale da dove è possibile accedere anche alla versione in pdf, oltre a consultare la lista dei farmaci e dei principi attivi e la bibliografia.

Analisi dei segnali: primo semestre 2008

La finalità del monitoraggio delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci è quella di permettere l'identificazione, quanto più precocemente possibile, di "segnali" da valutare ed approfondire eventualmente con altre metodiche di farmacovigilanza attiva e consentire infine l'adozione di misure appropriate per rendere più sicuro l'uso del farmaco.

Il segnale, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – *"Informazione segnalata su una possibile relazione causale tra un evento avverso e un farmaco, non nota o non completamente documentata in precedenza. Di solito è necessaria più di una segnalazione per generare un segnale, in relazione alla gravità dell'evento e della qualità dell'informazione"*, fa ipotizzare un problema di sicurezza in precedenza non evidenziato o non sufficientemente documentato.

La ricerca del segnale all'interno di un database di segnalazioni richiede un approccio sistematico, uno screening periodico che consenta di selezionare e quantificare le associazioni farmaco-evento di possibile interesse (per la novità, l'aumentata frequenza o gravità, ecc.) confrontate con il background del database secondo criteri statistici prefissati.

In Italia l'analisi dei segnali viene condotta semestralmente dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con i Centri Regionali per la farmacovigilanza.

L'analisi è condotta in modo semiautomatico con un'esportazione preliminare dei dati, il raggruppamento dei farmaci per principio attivo e delle reazioni per *preferred term*, l'individuazione delle coppie farmaco-evento e la misura della loro disproporzionalità rispetto all'intero database, attraverso il calcolo del *Proportional Reporting Rate* (PRR)*. In questo modo sono definiti come segnali le coppie che hanno un PRR > 3 con un numero di casi maggiore o uguale a 2 nel semestre.

* Il PRR misura, all'interno di un database, il rapporto tra la proporzione di casi di una reazione osservata con un farmaco rispetto al numero di tutte le reazioni per lo stesso farmaco e la proporzione di casi della stessa reazione osservata con tutti i farmaci rispetto al totale delle reazioni osservate con tutti i farmaci.

L'analisi del primo semestre 2008 è stata condotta su 5018 segnalazioni di reazioni avverse a farmaci (i vaccini sono stati esclusi) inserite tra il 1 gennaio ed il 30 giugno del 2008 e sono state identificate inizialmente 5840 coppie farmaco-reazione confrontate con il background del data base.

Per tutte le associazioni che potenzialmente potevano essere prese in considerazione in base allo screening quantitativo, è stata effettuata una valutazione del caso in riferimento alla qualità del dato, alla gravità, alla presenza di altri farmaci sospetti o concomitanti in grado di giustificare la reazione, alla notorietà della reazione considerando le informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) ed in letteratura.

Al termine di questa seconda fase non sono stati identificati segnali nuovi, ma sono state estrapolate alcune

La ricerca del segnale richiede un approccio sistematico, uno screening periodico che consenta di selezionare e quantificare le associazioni farmaco-evento di possibile interesse.

associazioni farmaco-reazione che, pur non avendo la forza e le caratteristiche del segnale, sono state considerate di particolare interesse per i medici.

In qualche caso si tratta di singole reazioni inattese, in altri di reazioni recentemente messe in evidenza o ancora sotto valutazione a livello internazionale; in altri ancora di reazioni già presenti nel RCP sulle quali è opportuno richiamare l'attenzione.

Vengono pertanto di seguito presentati rapporti sintetici su alcune delle associazioni evidenziate, tenendo presente che si tratta di sospetti segnali e che sarà importante seguirne l'evoluzione nel database. Bisognerà inoltre vedere se e quali associazioni tenderanno ad au-

mentare, considerare l'entità dell'esposizione al farmaco, se saranno mantenute le stesse caratteristiche delle segnalazioni iniziali o se si registreranno cambiamenti.

Per i casi in cui il segnale tenderà a rinforzarsi sarà fondamentale acquisire elementi da altri database e quindi scambiare le informazioni con altre autorità regolatorie.

Maggiori dettagli sulle singole associazioni emerse nel primo semestre del 2008 saranno pubblicati sui prossimi numeri della rivista Reazioni, mentre all'inizio del 2009 sarà effettuata l'analisi complessiva dei segnali del 2008.

Acitretina e ipertrigliceridemia/ ipercolesterolemia

Nel corso del primo semestre 2008 sono stati segnalati alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 2 casi di ipertrigliceridemia associati all'uso di acitretina. Nella banca dati sono presenti in totale 3 casi di ipertrigliceridemia ed 1 caso di ipercolesterolemia.

L'acitretina è un retinoide aromatico di sintesi attualmente usato per il trattamento della psoriasi grave.

Nel RCP del farmaco viene raccomandata la valutazione dei livelli di colesterolo e trigliceridi ogni 1-2 settimane durante le prime 8 settimane dall'inizio della terapia e la sospensione della terapia qualora modificazioni della dieta o aggiustamenti del dosaggio non si rivelino efficaci nella riduzione dei livelli di colesterolo e trigliceridi.

Adalimumab, etanercept, infliximab e tumori

Nel primo semestre del 2008 sono state inserite in rete 11 segnalazioni di tumori associate all'utilizzo farmaci anti TNF (tabella I): in 9 casi si tratta di donne e in due di uomini.

L'insorgenza di neoplasie maligne è prevista nei RCP di tutti e tre i medicinali citati, e da gennaio 2001 a giugno 2008 le patologie tumorali costituiscono il 12% delle segnalazioni ricevute per adalimumab, 8,6% per etanercept e il 7,2% per l'infliximab. Le segnalazioni

Tabella I. Segnalazioni di tumori associate a farmaci anti TNF (primo semestre 2008).

Tumore	Età	Sesso	Farmaco sospetto	Durata	Motivo d'uso
1. Epatocarcinoma	68	F	adalimumab	15 mesi	psoriasi
2. Fibroma uterino	41	F	adalimumab metotrexato	19 mesi 2 mesi	artrite reumatoide
3. Adenocarcinoma endometrioidale	48	F	adalimumab metotrexato	10 mesi	artrite reumatoide
4. Adenocarcinoma del colon	45	F	adalimumab	24 mesi	spondilite anchilosante
5. Adenocarcinoma mammella	48	F	etanercept	19 mesi	artrite psoriasica
6. Linfoma anaplastico a grandi cellule di tipo cutaneo	73	M	etanercept	33 mesi	psoriasi
7. Neoplasia colon, tumore peritoneo, metastasi epatiche	44	F	etanercept metotrexato	18 mesi 45 mesi	artrite reumatoide
8. Carcinoma della bocca	48	F	etanercept	27 mesi	artropatia psoriasica
9. Linfoma di Hodgkin	34	M	infliximab adalimumab acitretina	8 mesi 12 mesi	artrite psoriasica
10. Adenocarcinoma della mammella	46	F	infliximab	6 mesi	parapsoriasi
11. Epatocarcinoma	74	F	infliximab etanercept	16 mesi 36 mesi	artrite reumatoide

spontanee suggeriscono solo una sospetta associazione tra tumori ed uso di farmaci anti TNF, questa possibilità è all'esame di tutte le agenzie regolatorie.

Etoricoxib e anomalie visive

Nella RNF sono stati segnalati 8 casi di anomalie visive, quali emorragia congiuntivale, fotofobia, visione offuscata, associati ad etoricoxib, con 6 dechallenge ed 1 rechallenge positivi. Il tempo di latenza medio degli eventi è stato di 4,1 giorni. La comparsa di disturbi visivi è probabilmente legata all'inibizione dei prostanoidei che regolano il flusso sanguigno retinico. La visione offuscata è riportata nel RCP.

Etoricoxib e alterazioni del gusto (altri farmaci)

Nel corso del primo semestre 2008 è pervenuta una segnalazione di disgeusia da etoricoxib, farmaco COX-2 inibitore immesso in commercio in Italia nel 2004. La banca dati italiana contiene 2 segnalazioni di questa reazione, entrambe attribuite all'etoricoxib (anno 2006-2008); una ulteriore segnalazione più datata riguarda il celecoxib (anno 2000) ed un'altra ancora il rofecoxib (anno 2000; ritirato dal commercio italiano nel 2004 per gravi effetti cardiovascolari). I casi si riferiscono a tre donne di 35, 73 e 66 anni ed un uomo di 60 anni; il tempo di latenza della reazione varia da alcuni giorni fino a tre mesi dopo l'inizio della terapia. In due casi la reazione si è risolta completamente, in uno l'esito non è stato riportato e nel più recente le condizioni sono stazionarie.

Exenatide e pancreatite

Nella RNF è stato segnalato un caso riguardante una donna di 76 anni che, dopo 1 mese di terapia con l'antidiabetico exenatide 10 mcg/die, ha sviluppato pancreatite, risoltasi alla sospensione del farmaco. La paziente assumeva da anni metformina, atenololo, ASA, atorvastatina, pantoprazolo, ramipril, pregabalin.

Se si sospetta una pancreatite, è necessario sospendere immediatamente il farmaco. Bisogna porre particolare attenzione alla comparsa di dolore addominale persistente che può anche accompagnarsi a nausea/vomito.

Un altro caso è stato registrato dopo il primo semestre e riguarda un uomo di 65 anni che ha manifestato pancreatite acuta dopo due mesi e mezzo di trattamento con exenatide.

L'exenatide è stato commercializzato in Italia a partire da febbraio 2008 e la pancreatite è riportata nel RCP.

Nell'ottobre del 2007, la FDA aveva lanciato un'allerta sulla possibilità di insorgenza di pancreatite a seguito di alcune segnalazioni spontanee.

Flutamide ed insorgenza di epatite nella donna

Nel semestre del 2008 è pervenuta una segnalazione di epatite acuta con ittero insorta in una donna di 49 anni trattata per quattro mesi con flutamide per alopecia. Dal 2001 a giugno 2008 sono stati segnalati otto casi di reazioni avverse insorte in donne, in sette dei quali la reazione era a carico del fegato: tre epatiti fulminanti (una ad esito fatale), un ittero colestatico, un danno epatocellulare, una epatite tossica e una epatite acuta del 2008. In cinque casi la reazione è stata osservata in pazienti con età inferiore a 25 anni, negli altri due casi le pazienti avevano 49 e 56 anni; tre erano state trattate con flutamide per irsutismo e tre per alopecia, nel settimo caso l'indicazione non è stata riportata.

La flutamide è stata registrata per il trattamento del carcinoma prostatico e l'uso del medicinale è indicato solo nei pazienti di sesso maschile. Le reazioni epatiche, comprese le epatiti ad esito fatale, sono riportate negli stampati del prodotto.

Montelukast e reazioni psichiatriche in pediatria

Nella RNF sono stati riportati 12 casi di reazioni psichiatriche in bambini trattati con il farmaco antiasma montelukast, riguardanti svariati sintomi, quali disturbi della personalità o dell'umore, irritabilità, inappetenza, insonnia, aggressività, paroniria, amnesia, disturbi della concentrazione e dell'apprendimento. Nel RCP del farmaco sono descritte alcune delle reazioni psichiatriche segnalate. Un recente studio svedese ha evidenziato un numero elevato di eventi psichiatrici da montelukast nei bambini e sottolinea la necessità di ulteriori dati per verificare questo segnale.

Tadalafil e ipertensione

Nella RNF sono stati segnalati 3 casi di ipertensione da tadalafil. L'ipertensione si è manifestata con dispnea, diarrea, vomito, broncospasmo in un paziente, ed in un altro caso con dispnea, emicrania, parestesia, tremori, vertigini. Nella RNF sono presenti anche 4 schede di ipertensione associata a sildenafil. L'evento è descritto nel RCP, ma la relazione causale non è stata ancora chiarita, anche alla luce del fatto che gli inibitori della fosfodiesterasi-5 sono per lo più associati ad ipotensione.

bif

Rimonabant. Il perché della sospensione

Riassunto

Sin dal momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Acomplia® (rimonabant), nei Paesi in cui il farmaco è stato commercializzato, si sono verificati problemi di sicurezza relativi a disturbi psichiatrici. Le informazioni sul prodotto (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) sono state pertanto continuamente aggiornate e potenziate da parte dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) con controindicazioni e avvertenze per gestire i rischi associati all'uso del rimonabant.

Nell'ottobre del 2008 un'analisi accurata dei dati disponibili sul profilo di sicurezza del farmaco ha condotto l'EMA alla decisione di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio di Acomplia® nell'Unione Europea.

La ragione dell'attuale disposizione dell'EMA è stata dettata da un aumento del rischio di effetti psichiatrici e da alcuni casi di suicidio in soggetti in trattamento con Acomplia®. Infatti, la valutazione complessiva effettuata dal Comitato scientifico per i medicinali per uso umano (CHMP) e il parere del gruppo di esperti in diabetologia, malattie cardiovascolari e psichiatria, hanno portato alla luce cinque casi di suicidio in pazienti in trattamento con rimonabant rispetto ad un unico caso in pazienti trattati con placebo su un totale di circa 36.000 pazienti.

Abstract

There have been concerns over the psychiatric safety of Acomplia® (rimonabant) in the countries where the drug is marketed since it was first approved.

Therefore, the European Medicines Agency (EMA) continuously updated and upgraded the product information (the Summary of Product Characteristics – SPC – and the Patient Information Leaflet -PIL) to manage the psychiatric risks associated with rimonabant.

On 23th October 2008, after a careful assessment of the available data on the safety profile of rimonabant, the EMA decided to suspend the marketing authorisation of Acomplia® in the European Union.

The reason for the decision is due to an increase of psychiatric risks and to some cases of suicide in patients

treated with Acomplia®.

The overall assessment, carried out by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), and the opinion of the group of experts in diabetes, cardiovascular diseases and psychiatry threw light on five cases of suicide in treated patients, compared to one case in patients under placebo, in a population of about 36.000 patients.

Il rimonabant (Acomplia®) è un antagonista dei recettori dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1), coinvolti nella modulazione dell'appetito e localizzati maggiormente a livello cerebrale oltre che in vari distretti periferici.

Nell'aprile del 2006 il Comitato scientifico per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea dei medicinali ha espresso parere favorevole per l'autorizzazione alla immissione in commercio (AIC) di Acomplia® indicato come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti obesi (indice di massa corporea – BMI \geq 30kg/m²) o in pazienti in sovrappeso (BMI \geq 27kg/m²) in presenza di fattori di rischio, quali diabete di tipo 2 o dislipidemia.

In Italia il farmaco è stato commercializzato a partire dal maggio 2008, dispensato dietro presentazione di ricetta medica non ripetibile (classe C).

Durante la procedura di approvazione il principale problema di sicurezza identificato era relativo ai disturbi psichiatrici, in particolare la depressione. Pertanto il rilascio dell'AIC è stato vincolato alla pianificazione, da parte dell'azienda titolare, di un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*) e all'inclusione di avvertenze specifiche sul rischio di effetti avversi psichiatrici nelle informazioni sul prodotto.

Nel luglio del 2007, in seguito ad una revisione dei dati di sicurezza disponibili, l'EMA ha ritenuto il profilo beneficio/rischio del rimonabant sfavorevole in pazienti affetti da depressione maggiore o in trattamento con farmaci antidepressivi ed ha, quindi, deciso di controindicare il farmaco in questi pazienti. In linea con quanto stabilito, sono state apportate le relative modifiche alle informazioni sul prodotto al fine di rafforzare gli aspetti relativi alla sicurezza psichiatrica.

Successivamente, nel maggio 2008, nel contesto di un continuo programma di monitoraggio condotto a livello europeo, è stata effettuata un'analisi sulle segnalazioni spontanee di tipo psichiatrico, quali i disturbi depressivi, compresi gli eventi correlabili al rischio suicidario e all'aggressività. Il risultato di tale valutazione ha comportato un'ulteriore raccomandazione in merito alla necessità di monitorare attivamente e costantemente i pazienti per segni e sintomi di disturbi psichiatrici e di sospendere il trattamento nel caso di diagnosi di depressione.

A seguito della disponibilità di nuovi dati sulla sicurezza di Acomplia®, il CHMP, nel giugno 2008, ha deciso di richiedere una rivalutazione del farmaco ad un gruppo di esperti in diabetologia, malattie cardiovascolari e psichiatria. Gli esperti hanno concluso che, rispetto a quanto osservato al momento del rilascio dell'AIC, i benefici risultavano inferiori ai rischi.

La Commissione Europea (CE) ha quindi avanzato una richiesta formale ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento (CE) 726/2004 che regola la procedura di arbitrato. Tale procedura viene intrapresa quando si verificano problemi di salute pubblica con specialità medicinali autorizzate mediante procedura centralizzata. Sostanzialmente, con l'avvio di tale procedura, la CE ha chiesto al CHMP di esprimere un parere sulla necessità di sospendere l'AIC di Acomplia®.

Da questo riesame è emerso che nel periodo tra giu-

È emerso che nel periodo tra giugno ed agosto 2008 si sono verificati cinque casi di suicidio in pazienti in trattamento con rimonabant e un solo caso in pazienti trattati con placebo.

gno ed agosto 2008 si sono verificati cinque casi di suicidio in pazienti in trattamento e un solo caso in pazienti trattati con placebo su un totale di circa 36.000 pazienti. Inoltre, nonostante la controindicazione specifica per l'associazione rimonabant-antidepressivi, una percentuale di pazienti compresa tra il 6 e il 15%, è risultata in trattamento con entrambi.

L'efficacia nella pratica clinica di Acomplia® è risultata più limitata di quanto atteso sulla base degli studi clinici in quanto i dati disponibili indicano che i pazienti in genere assumono il farmaco solo per un breve periodo.

Considerando poi che il rischio di disturbi psichiatrici è approssimativamente raddoppiato nei pazienti in trattamento con Acomplia® rispetto ai pazienti non trattati con il farmaco, è stata esclusa la possibilità di gestire il rischio con ulteriori misure di minimizzazione oltre a quelle già predisposte dall'azienda o con l'introduzione di aggiuntive restrizioni sull'uso del farmaco.

Il 23 ottobre 2008 l'attenta analisi dei dati a disposizione ha condotto pertanto il CHMP ad esprimere un parere favorevole sulla sospensione dell'AIC del farmaco nell'Unione Europea. L'opinione del Comitato è stata inviata alla CE per l'adozione della decisione da attuare.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, preso atto di quanto stabilito a livello europeo, ha disposto il divieto di vendita del medicinale Acomplia® su tutto il territorio nazionale e le attività di sviluppo clinico di rimonabant sono state interrotte. **bif**

Bibliografia di riferimento

- Curioni C, Andrè C. Rimonabant for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4 Art.No.: CD006162. DOI:10.1002/14651858.CD006162.pub2.
- Hollander P. Endocannabinoid blockade for Improving glycaemic control and lipids in patients with type 2 diabetes. 1st International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome; April 13-16, 2005; Berlin, Germany.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weightreduction and cardiovascular risk factor in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study.
- Depres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factor in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353: 2121-34.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effects of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. JAMA 2006; 295: 761-75.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Quels sont les risques liés à la prise de rimonabant? Aprile 2007.
- European Agency for the evaluation of Medicinal Products. Press Release for Acomplia 2008. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53777708en.pdf (accesso verificato il 19/11/2008).
- European Agency for the evaluation of Medicinal Products. Rimonabant: summary of products characteristics. www.emea.europa.eu/ (accesso verificato il 19/11/2008).
- Determinazione di divieto di vendita per la specialità medicinale Acomplia 23/10/2008 G.U. n° 263 del 10/11/2008.

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.

Mabthera®

Principio attivo: rituximab.

Azienda: Roche Registration Limited.

Indicazioni: pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin e artrite reumatoide attiva con le modalità stabilite nella sezione 4.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Informazioni di sicurezza: nel giugno 2008 è stato riportato un caso di **Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML)** in un paziente con artrite reumatoide. Dei complessivi 76 casi di PML notificati, 5 sono stati osservati in pazienti affetti da patologie autoimmuni. I medici devono porre la massima attenzione nel riconoscere i primi segni e sintomi indicativi di PML. Questi includono: disturbi del visus, disfunzioni motorie e compromissione cognitiva generalmente associata a disturbi della coordinazione motoria, cecità, forte debolezza simile a emiparesi e cambiamenti del comportamento. Ulteriori segni sono dati da deficit sensoriali, vertigini e crisi convulsive.

Novembre 2008

Acomplia®

Principio attivo: rimonabant.

Azienda: Sanofi Aventis.

Indicazioni: terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico per il trattamento di pazienti obesi o in sovrappeso in presenza di fattore(i) di rischio, quali diabete di tipo 2 o dislipidemia.

Informazioni di sicurezza: l'AIFA ha disposto il **divieto di vendita** del medicinale in Italia a seguito della raccomandazione EMEA di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio in tutti i Paesi europei.

Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) ha confermato che il rischio di **disturbi psichiatrici** nei pazienti in trattamento con questo farmaco è raddoppiato rispetto a coloro che assumono placebo e che tali eventi avversi non possono essere tenuti sotto controllo con ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

Ottobre 2008

Provigil®

Principio attivo: modafinil.

Azienda: Cephalon.

Indicazioni: narcolessia, apnea ostruttiva nel sonno/sindrome da ipopnea.

Informazioni di sicurezza: durante gli studi post marketing, sono stati riportati, in adulti e bambini, casi di **gravi rash cutanei** comprendenti sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici, che hanno reso necessario il ricovero in ospedale e l'interruzione del trattamento. Sono stati inoltre riportati casi di **disturbi psichiatrici** quali psicosi, mania, delirio, allucinazioni, ideazione suicidaria e aggressività. Ai primi segni di rash o qualora si manifestassero sintomi di tipo psichiatrico, il modafinil deve essere sospeso.

Ottobre 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.

Ginseng: scarse evidenze di interesse terapeutico e nessuna garanzia di innocuità

L'impiego delle erbe medicinali cresce più di qualsiasi altro trattamento alternativo al farmaco. I medici hanno spesso a che fare con pazienti che consumano regolarmente prodotti erboristici e che non informano il proprio medico curante di questo loro consumo¹. Molti prodotti erboristici presentano effetti avversi e diversi di essi possono interagire con i farmaci². Per questo motivo, una storia medica completa del paziente dovrebbe includere domande relative all'impiego di erbe officinali³. I medici dovrebbero, a tale proposito, acquisire conoscenze in materia sufficienti a dare consigli responsabili ai propri pazienti. Il ginseng è uno dei prodotti erboristici più venduti per i più svariati motivi, tra i quali mantenimento della salute generale e miglioramento delle funzioni immunitarie⁴. Come per tutte le sostanze impiegate in fitoterapia, ci si interroga sull'efficacia e sugli eventuali effetti indesiderati di questa pianta.

Con il nome "ginseng" sono note al pubblico soprattutto due specie di questa pianta: la specie cinese (*Panax ginseng*) e quella americana (*Panax quinquefolium*). Il *Panax ginseng* è una pianta originaria della Cina, della Corea e del Giappone, di cui esistono due varietà (rossa e bianca). Il ginseng americano si trova in Canada e negli USA. L'*Eleutherococcus senticosus*, conosciuta anche come ginseng siberiano, è una pianta spesso utilizzata in Occidente al posto del più costoso ginseng cinese.

Della pianta di ginseng si usa la radice che è molto carnosa e che, in virtù della sua forma somigliante al corpo umano, ne ha determinato il nome dal cinese *jen shen* (radice d'uomo). In fitoterapia si utilizza come decotto ma è comunemente commercializzata anche come polvere, infuso, capsule o compresse. Gli effetti del ginseng sarebbero da attribuire ad alcuni glicosidi (saponine) in esso contenuti: i ginsenosidi e gli eleuterosidi⁵.



Ginseng: un solo nome per piante e prodotti differenti

I ginsenosidi sono propri delle piante del genere *Panax* e vengono usati come *marker compound* per il controllo di qualità dei prodotti contenenti queste specie, mentre la quantità ed il tipo di ginsenosidi possono essere utili per differenziare tra loro le diverse specie di *Panax*. Ad esempio: il ginseng americano contiene una piccola quantità di ginsenosidi Rf, ha un rapporto tra ginsenosidi Rg1 e Rb1 inferiore rispetto al ginseng cinese e – conformemente agli effetti di questi ginsenosidi sul sistema nervoso centrale (Rg1 eccitante e Rb1 calmante) – viene considerato più bilanciato e meno stimolante del ginseng cinese.

Il ginseng siberiano viene preparato dalle radici essiccate di *Eleutherococcus* (o *Acanthopanax*) *senticosus*, una pianta che è della stessa famiglia (*Araliaceae*) ma di genere diverso dalle specie *Panax* e contiene eleuterosidi, sostanze attive chimicamente differenti dai ginsenosidi. Gli eleuterosidi B (siringina) ed E sono tra i più abbondanti eleuterosidi presenti in *E. senticosus* e vengono usati come *marker compound* per i prodotti a base di questo genere di pianta.

I prodotti in commercio a base di ginseng vengono etichettati in base al genere di pianta e alle sostanze attive che contengono: *Panax*-ginsenosidi, *E. senticosus*-eleuterosidi e miscugli contenenti *Panax* ed *E. senticosus* e quindi sia ginsenosidi che eleuterosidi.

Oltre a queste differenze qualitative è anche da tenere presente la notevole variabilità tra un prodotto e l'altro relativamente alla quantità di sostanze attive presenti. Le concentrazioni di ginsenosidi possono variare di 15 volte (dallo 0,288 al 4,266 percentuale in peso) nelle polveri e nelle capsule e di 36 volte (da 0,361 a

12,993 g/L) negli estratti liquidi; quelle di eleuterosidi di 43 volte (dallo 0,041 all'1,766 percentuale in peso) nelle polveri fino a più di 200 volte (da 0,027 a 5,509 g/L) negli estratti liquidi.

Uno studio americano, condotto per valutare la variabilità di 25 preparazioni a base di ginseng in commercio, ha riscontrato che spesso le concentrazioni di sostanze attive contenute nel prodotto differiscono in maniera significativa dalle quantità riportate in etichetta.

Dei 25 campioni testati nello studio, 11 erano etichettati come contenenti una concentrazione specifica di ginsenosidi ed eleuterosidi; di questi, 5 contenevano una concentrazione di ginsenosidi o eleuterosidi maggiore rispetto a quella riportata nell'etichetta e 6 una inferiore. Le concentrazioni potevano differire dal 10,8% fino al 327,7% rispetto al valore riportato in etichetta⁶.

Uso tradizionale del ginseng e assenza di evidenze per un possibile impiego terapeutico

Il ginseng è da tempo usato per le sue proprietà sedative, ipnotiche, afrodisiache, antidepressive o diuretiche e viene anche utilizzato per migliorare concentrazione e vigilanza.

Sembra che il ginseng possa accelerare la lipogenesi epatica ed aumentare l'immagazzinamento di glicogeno determinando un effetto ipoglicemizzante.

Parziale sostegno all'uso tradizionale del ginseng è venuto da alcuni studi recenti che hanno mostrato risultati suggestivi che necessitano tuttavia di ulteriori conferme. Le attività farmacologiche che sono state ipotizzate per il ginseng sono numerose e variano dalla stimolazione del sistema nervoso centrale alla modulazione del sistema immunitario e dagli effetti metabolici a quelli antitumorali.

Per quanto attiene in particolare all'attività sul metabolismo sembra che il ginseng possa accelerare la lipogenesi epatica ed aumentare l'immagazzinamento di glicogeno determinando un effetto ipoglicemizzante⁷. In soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 sia il ginseng cinese che quello americano sembrano produrre una riduzione della glicemia e dei livelli pla-

smatici di emoglobina glicosilata. Per questo motivo, l'uso di ginseng durante il trattamento con insulina od ipoglicemizzanti orali può essere causa di episodi di ipoglicemia⁵. Un altro studio ha poi mostrato che 3 g di ginseng americano possono attenuare la risposta glicemica ad un carico orale di 25 g di glucosio⁸; l'effetto è stato osservato in soggetti non diabetici e in pazienti con diabete di tipo 2.

A fronte di questi risultati, che sembrerebbero deporre a favore delle potenzialità terapeutiche del ginseng, occorre tenere presente quanto è stato dimostrato da una revisione sistematica di adeguata qualità che ha incluso 16 studi randomizzati, in doppio-cieco, controllati verso placebo, condotti utilizzando vari tipi di ginseng in differenti condizioni cliniche⁹. La revisione non ha fornito evidenze in favore dell'uso del ginseng in alcuna delle situazioni considerate.

Inoltre, una revisione non sistematica che ha valutato studi condotti sia sull'uomo che negli animali sull'impiego del ginseng come aiuto ergogenico per migliorare la prestazione fisica¹⁰ ha concluso che, anche in questo caso, mancano evidenze convincenti in favore dell'uso del ginseng.

Ginseng e interazione con il metabolismo di alcuni farmaci

Panax ginseng presenta diversi effetti avversi che vanno dall'insonnia, diarrea, sanguinamento vaginale, e mastalgia a forte emicrania, schizofrenia, e sindrome di Stevens-Johnson. L'incidenza di questi eventi risulta essere bassa, anche perché la maggior parte di essi raramente viene segnalata. Da segnalare con particolare attenzione è però l'interazione tra il ginseng e il warfarin, un anticoagulante orale comunemente usato⁷.

Piante come il ginseng possono interagire con farmaci che hanno un indice terapeutico ristretto, come il warfarin^{11,12}. Un case report frequentemente citato ha mostrato una sostanziale diminuzione dell'effetto anticoagulante del warfarin dopo il consumo di ginseng in un paziente precedentemente trattato con warfarin in terapia stabile¹³.

A tale proposito, è stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo¹⁴, il quale ha valutato le interazioni tra ginseng americano e warfarin (box). Nello studio, della durata di 4 settimane, sono stati arruolati pazienti sani ai quali sono stati somministrati 5 mg/die di warfarin per i primi 3 giorni consecutivi della prima e della quarta settimana. A partire dalla seconda settimana, i pazienti sono stati destinati con assegnazione random a ricevere, per due volte al giorno e per 3 settimane

BOX Il ginseng americano riduce gli effetti del warfarin in pazienti sani.

<p>Contesto Il consumo di ginseng, un supplemento alimentare erboristico comunemente usato, è stato associato ad una diminuzione dell'effetto anticoagulante del warfarin.</p>	<p>Contributo Volontari sani che hanno assunto warfarin con e senza assumere contemporaneamente ginseng. Il consumo di ginseng ha abbassato l'INR e diminuito i livelli di warfarin nel plasma.</p>	<p>Precauzioni I pazienti e i medici dovrebbero essere messi a conoscenza del fatto che il ginseng può interferire con l'effetto anticoagulante del warfarin.</p>
---	--	--

consecutive, 1,0 g di ginseng americano o placebo. Il picco INR è diminuito significativamente dopo 2 settimane di somministrazione di ginseng rispetto a placebo (differenza tra ginseng e placebo: -0,19 [IC 95%: da -0,36 a -0,07]; P=0,0012). L'area sotto la curva (AUC) di INR, il livello di picco del warfarin nel plasma e l'AUC del warfarin sono stati significativamente ridotti nel gruppo ginseng rispetto al gruppo placebo.

Il warfarin è una miscela racemica degli enantiomeri R e S. Entrambi gli enantiomeri vengono eliminati tramite il sistema epatico del citocromo P450. Il case-report precedentemente citato¹⁴ ha dimostrato una diminuzione dell'effetto anticoagulante del warfarin con somministrazione, per 2 settimane, di un prodotto a base di ginseng.

Tuttavia, in uno studio condotto nei ratti¹⁵ non è stata rilevata alcuna interazione significativa tra ginseng e warfarin nel corso di 5 giorni consecutivi, forse un arco di tempo troppo ridotto per indurre l'attività dell'enzima epatico metabolizzatore del farmaco. Nel trial preso in esame, dopo un consumo di ginseng di 2 settimane, l'attività anticoagulante del warfarin è stata significativamente ridotta, suggerendo che è necessario un periodo di tempo superiore a una settimana per indurre l'attività dell'enzima epatico (tabella I). Gli steroidi possono indurre gli enzimi epatici. I ginsenosidi possono aumentare le funzioni dell'enzima. Resta da valutare se il ginseng possa interferire anche con altri farmaci. Il gruppo preso in esame era composto da adulti giovani e sani, mentre di solito i

Tabella I. Modifiche nel picco INR, area sotto la curva (AUC) di INR, picco del livello di warfarin e AUC del warfarin tra la prima e la quarta settimana in gruppi trattati con ginseng americano e placebo*.

Variabile	Modifiche dalla prima alla quarta settimana [†]		Ginseng vs placebo	
	Gruppo ginseng	Gruppo placebo	Differenza stimata dei mediani (IC 95%)	Valore P [‡]
Picco INR	-0,16 (-2,41/0,02)	-0,02 (-0,07/0,22)	-0,19 (-0,36/-0,07)	0,0012
AUC INR	-0,46 (-6,36/0,36)	-0,09 (-0,51-0,72)	-0,43 (-1,00/0,09)	0,025
Picco del livello di warfarin nel plasma mg/mL	-0,20 (0,70/0,20)	0,00 (-0,10/0,27)	-0,20 (-0,35/0,00)	0,026
AUC warfarin mg/mL	-0,40 (-1,20/0,20)	0,18 (-0,35/1,40)	-0,64 (-1,25/0,13)	0,0069

*AUC=area sotto la curva; INR=international normalized ratio. [†]Mediana e range (min/max). [‡]Wilcoxon rank-sum test.

pazienti che assumono il warfarin sono anziani e con problemi di salute clinicamente significativi. Pertanto, il metabolismo del ginseng e del warfarin potrebbe differire tra il gruppo preso in esame in questa sede e i pazienti reali. A causa dello stretto indice terapeutico del warfarin, è importante mantenere l'effetto anti-coagulante entro un range target. L'impiego del warfarin è tuttavia complicato dalle potenziali interazioni farmaco-farmaco e farmaco-pianta erbacea. I dati rilevati nello studio preso in esame suggeriscono che il ginseng americano riduce l'effetto anticoagulante del warfarin.

Nel prescrivere il warfarin ai pazienti, il medico dovrebbe sempre chiedere loro se fanno uso di ginseng.

Conclusioni

Le numerose proprietà benefiche attribuite al ginseng ne hanno giustificato l'uso millenario partendo dalla medicina tradizionale cinese fino alla medicina tradizionale, naturale o non convenzionale occidentale oppure all'impiego quale integratore alimentare o semplice prodotto di libera vendita. Purtroppo, i tentativi fatti per trovare conferma degli effetti terapeutici utili del ginseng, mediante studi o revisioni metodologicamente adeguati, hanno prodotto solo evidenze limitate¹⁶. Sono emersi, invece, dati preoccupanti sulla possibilità di interazioni potenzialmente pericolose con vari farmaci, in particolare con ipoglicemizzanti o anticoagulanti. **bif**

Bibliografia

- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. *JAMA* 1998; 280: 1569-75.
- Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am J Med* 1998; 104: 170-8.
- Eisenberg DM. Advising patients who seek alternative medical therapies. *Ann Intern Med* 1997; 127: 61-9.
- Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1685-93.
- www.farmovigilanza.org (accesso verificato il 27/10/08).
- Harkey MR, Henderson GL, Gershwin ME, Stern JS, Hackman RM. Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1101-6.
- Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53.
- Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1009-13.
- Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 567-75.
- Bahrke MS, Morgan WP. Evaluation of the ergogenic properties of ginseng. *Sports Med* 1994; 18: 229-48.
- Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1478-82.
- Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286: 208-16.
- Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 692-3.
- Yuan CS, Wei G, Dey L, et al. Brief communication: American Ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 23-7.
- Zhu M, Chan KW, Ng LS, Chang Q, Chang S, Li RC. Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 175-80.
- Anonimo. "Ginseng". Sans intérêt thérapeutique démontré, et sans garantie d'innocuité. *Prescrire* 2007; 286: 598-602.

Blue Patent V: quali rischi nasconde questo colorante?

Coloranti e individuazione del linfonodo sentinella

Alcuni coloranti sono correntemente utilizzati per la mappatura linfatica nella biopsia del linfonodo sentinella¹. Tale tecnica è stata inizialmente ideata come alternativa allo svuotamento linfonodale ascellare che fino a qualche anno fa era la terapia standard nella chirurgia del cancro della mammella. Nel 5-20% dei pazienti lo svuotamento ascellare provoca dolore, parestesie, linfoedema. Tali complicanze, insieme con l'evidenza che soltanto una percentuale dei pazienti con cancro della mammella presenta un effettivo interessamento linfonodale, hanno fatto sì che oggi il ricorso allo svuotamento ascellare sia estremamente ridotto rispetto al passato.

Il processo di metastatizzazione linfonodale nel cancro della mammella è ordinato e progressivo. Pertanto, il linfonodo più vicino alla sede del tumore – detto “linfonodo sentinella” – sarà il primo a essere invaso in caso di metastasi. L'identificazione di questo linfonodo ne consente la rimozione²; la valutazione istologica che ne segue fornisce informazioni prognostiche e terapeutiche e, soprattutto, permette di evitare, in caso di negatività, l'inutile rimozione di altri linfonodi che, se mantenuti in sede, consentirebbero la conservazione dell'immunità regionale. Attualmente la biopsia del linfonodo sentinella viene utilizzata anche per altre indicazioni, quali il trattamento chirurgico del melanoma, del carcinoma della vescica e del cancro cervicale ed endometriale³⁻⁶. La tecnica di localizzazione del linfonodo sentinella con coloranti è stata descritta per la prima volta⁷ in uno studio in cui è stato utilizzato il blu di isosulfano (*isosulfan blue*). In seguito sono stati usati altri coloranti tra cui il blu di metilene, il *sulphan blue* e soprattutto il Blue Patent V.

Il Blue Patent V appartiene al gruppo dei coloranti triarilmetani insieme con il blu di isosulfano, dal quale si differenzia per la presenza di un gruppo -OH addizionale in posizione 5 rispetto al blu di isosulfano e dal posizionamento in posizione 4 anziché 5 di un gruppo -SO₃. Il *sulphan blue* è un isomero strutturale del blu di isosulfano. Il Blue Patent V è ampiamente utilizzato anche nell'industria alimentare come colorante con il

nome di E131. Il blue di metilene è anch'esso usato con successo nella biopsia del linfonodo sentinella, ma se ne raccomanda l'iniezione profonda in quanto può causare, per somministrazione intradermica, grave necrosi tessutale⁸.

A causa della somiglianza strutturale, spesso in letteratura^{5,9} questi coloranti sono stati confusi tra loro. Per tale ragione, da alcuni autori è stato suggerito il ricorso al Chemical Abstract Service Registry Number (CAS number) della molecola per l'identificazione certa del colorante in questione (tabella I).

Per tutti questi coloranti sono riportate in letteratura reazioni di ipersensibilità e, in particolare, reazioni anafilattiche, comprese gravi, seppur rare, reazioni di shock anafilattico. Alla somiglianza strutturale tra *sulphan blue* e blu di isosulfano è dovuta la cross-reattività documentata in letteratura⁹. La struttura chimica del blu di metilene non è correlata a quella del blu di isosulfano e del Blue Patent V e, quindi, reazioni di sensibilità crociata sono piuttosto improbabili⁵.

Il punto di partenza

Nel 2008 sono state notificate all'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) due sospette reazioni avverse al Blue Patent V (tabella II). In entrambi i casi il colorante è stato usato per via intradermica per la marcatura dei linfonodi sentinella nel trattamento chirurgico di melanoma maligno insorto nel piede. In particolare, un caso riguardava una reazione di shock anafilattico; l'altro riportava reazioni allergiche che andavano dalla comparsa di ponfi a parestesie e malessere generale. L'unico altro farmaco concomitante descritto è la bupivacaina somministrata per l'anestesia spinale.

In letteratura sono presenti numerosi lavori relativi all'insorgenza di reazioni di ipersensibilità e di shock anafilattico associate a tutti i coloranti sopra citati^{2,10-21}, insorte durante la colorazione dei linfonodi sentinella. È stato riportato anche un caso di necrosi tessutale con blu di metilene⁸.

In una metanalisi, alcuni autori²² hanno calcolato che l'incidenza di reazioni avverse di tipo anafilattico è

Tabella I. Principali coloranti vitali utilizzati nella individuazione del linfonodo sentinella.

Colorante	Sinonimo	CAS number ^a	Nome commerciale ^b	Indicazioni ^c
Isosulfan Blue (blu di isosulfano)	Patent Blue violet Sulphan Blue*	68238-36-8	Lymphazurin (1% isosulfan blue, Hirsch Industries, Inc. USA)	Individuazione del linfonodo sentinella Linfografia
Patent Blue V (Blu Patentato V)	E131 Acid blue 3 Disulfine blue	3536-49-0	Patent Blue V Guerbet (2,5% Patent Blue V, Guerbet, Francia)	Individuazione del linfonodo sentinella Linfografia Colorante alimentare e cosmetico
Sulphan Blue*	Patent Blue VF Azul sulfàn Blue VRS Acid blue 1 Patent violet	129-17-9	--	Individuazione del linfonodo sentinella Colorante vitale Colorante cosmetico
Methylene Blue (blu di metilene o metiltioninio cloruro)	Methylthionium chloride Basic blue 9 Aniline violet	61-73-4	Blu di metilene (produttori vari, IT) Urolene blue (Star Pharmaceuticals Inc. USA)	Individuazione del linfonodo sentinella Linfografia Metaemoglobinemia Identificazione tessutale in vivo Antisettico

* Il Sulphan Blue è l'isomero strutturale dell'Isosulfan Blue, per cui talvolta in letteratura i due coloranti vengono denominati nello stesso modo.

a. CAS number: Chemical Abstract Service number. Il Chemical Abstract Service, divisione dell'American Chemical Society, produce e revisiona costantemente il CAS Registry, database ad oggi contenente informazioni su circa 39 milioni di molecole organiche ed inorganiche, numerate in modo univoco. Il CAS Registry è un database di riferimento mondiale nel settore chimico.

b. L'elenco dei nomi commerciali non è esaustivo.

c. Si tratta di indicazioni generali, non sempre tutte presenti nell'autorizzazione del singolo medicinale citato.

Tabella II. Sospette reazioni avverse al Blue Patent V segnalate all'Ufficio di Farmacovigilanza AIFA.

Data di insorgenza della reazione	Età (anni)	Reazione	Farmaci concomitanti
5/9/2008	47	Shock anafilattico successivo all'iniezione intradermica al piede sinistro con marezza cutanea. Ipotensione, tachicardia, prurito intenso, orripilazione cutanea e sensazione di difficoltà respiratoria	Bupivacaina per anestesia spinale
23/9/2008	53	Reazione allergica all'iniezione intradermica al piede destro con comparsa di ponfi bluastri sulla cute della coscia destra confluiti in un unico ponfo all'inguine destro. Parestesie periorbitali e periorali. Malessere generale, tinnito.	Bupivacaina per anestesia spinale

risultata compresa tra lo 0,6 e il 2,5% (media 1,8%) per il Blue Patent V e tra lo 0,9 e l'1,9% (media 1,4%) per il blu di isosulfano. Il numero cumulativo di pazienti inclusi in questo studio è stato di 1940 per il Blue Patent V e 4247 per il blu di isosulfano. La maggior parte delle reazioni è stata di lieve entità, con reazioni anafi-

lattiche di grado I e II, quali orticaria, rash cutaneo, prurito, ma sono state registrate anche gravi reazioni ipotensive. Recentemente è stata dimostrata la presenza di anticorpi IgE anti-blu di isosulfano in pazienti con precedente reazione anafilattica a questo colorante¹⁰.

L'insorgenza di reazioni anafilattiche da Blue Patent

V ha già da tempo interessato le agenzie regolatorie di molti Paesi. Infatti, nel 2002, nell'Australian Adverse Drug Reactions Bulletin sono state riportate 42 segnalazioni di reazioni di tipo anafilattico al Blue Patent V, di cui 6 di anafilassi²³. Cinque di queste riguardavano pazienti di sesso femminile di età compresa tra i 37 e i 54 anni, sottoposte a chirurgia della mammella. In quattro di questi casi la reazione anafilattica descritta era grave e due delle pazienti erano state ricoverate in un reparto di terapia intensiva. In quasi tutti i casi non è stata registrata un'esposizione precedente al Blue Patent V ma ciò sembra comunque improbabile. In quasi tutti i casi si è avuto un miglioramento della condizione clinica.

Recentemente in Francia sono state notificate reazioni anafilattiche correlate all'uso di Blue Patent V, che in questo Paese è registrato come specialità medicinale (Bleu Patenté V Guerbet 2,5%). In seguito a ciò lo scorso settembre l'Agenzia francese per i medicinali ha pubblicato un comunicato nel quale sono stati riportati i risultati di un'inchiesta ufficiale sulle reazioni anafilattiche²⁴, associate all'uso clinico di questo colorante, che sono risultate più frequenti di quanto indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. I casi notificati all'Agenzia francese sono relativi a reazioni di ipersensibilità immediata quali: orticaria, edema di Quincke e shock anafilattico. L'Agenzia ha, quindi, disposto una modifica degli stampati del medicinale e l'invio di una Nota Informativa Importante ai medici prescrittori.

In Italia non esistono attualmente specialità medicinali autorizzate contenenti Blue Patent V che, invece, è usato come eccipiente in formulazioni orali e topiche e come colorante nell'industria alimentare. Pertanto, viene importato da altri Paesi o, in alternativa, se ne richiede la produzione a officine autorizzate secondo quanto disposto dall'art. 5 del d.lgs. 219/06 (medicinali preparati industrialmente su richiesta del medico). Per avviare tale richiesta il medico deve fare domanda di acquisto del medicinale presso la farmacia della propria struttura, che provvede quindi ad inviare la ri-

chiesta all'officina di produzione scelta. Inoltre, il medico deve acquisire il consenso del paziente al trattamento.

Date le modalità di approvvigionamento è al momento difficile effettuare una stima dell'esposizione al colorante sul territorio nazionale. Una prima ricognizione effettuata dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA presso alcune delle officine che producono il Blue Patent V e presso i responsabili di farmacovigilanza delle strutture pubbliche ha rilevato un ampio utilizzo del colorante sul territorio.

Il rischio associato all'utilizzo di Blue Patent V e dei coloranti utilizzati nella biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere valutato attentamente.

L'occorrenza di reazioni anafilattiche da coloranti è rara ma rappresenta un problema clinico che deve essere conosciuto dagli operatori sanitari.

L'occorrenza di reazioni anafilattiche da coloranti è rara ma rappresenta un problema clinico che deve essere conosciuto dagli operatori sanitari dato il sempre maggiore ricorso alla tecnica della biopsia del linfonodo sentinella.

Infine, è opportuno richiamare fortemente l'attenzione sull'importanza della segnalazione delle reazioni associate all'uso di questi coloranti che, nel caso del Blue Patent V, del blu di isosulfano e del *sulphan blue*, deve essere inoltrata via fax al responsabile dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA, dato che non è possibile l'inserimento della scheda in rete non essendo queste molecole presenti come principio attivo. Il blu di metilene è invece presente come metiltioninocloruro. **bif**

Bibliografia

1. Linee Guida FONCaM – Cap. IV Biopsia del linfonodo sentinella. www.senologia.it/foncam/pdf/LG_cap4.pdf (accesso verificato il 18/11/2008).
2. Raut CP, Daley MD, Hunt KK, et al. Anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast cancer lymphatic mapping in patients given preoperative prophylaxis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 567-8
3. Leong SP. Selective sentinel lymphadenectomy for malignant melanoma, Merkel cell carcinoma, and squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Res* 2005; 127: 39-76.
4. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 109-12.

5. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 497-500.
6. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
7. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-8.
8. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005; 2: 26.
9. Scherer K, Bircher AJ, Figueiredo V. Blue dyes in medicine: a confusing terminology. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 231-2.
10. Wöhrl S, Focke M, Hinterhuber G, Stingl G, Binder M. Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1037-8.
11. Krouse RS, Schwarz RE. Blue dye for sentinel lymph node mapping: not too sensitive, but too hypersensitive? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 268-9.
12. Longnecker, SM, Guzzardo, MM, Van Voris, LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharm* 1985; 4: 219-21.
13. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005; 14: 151-4.
14. Mansouri R, Chicken DW, Keshtgar MR. Allergic reactions to patent blue dye. *Surg Oncol* 2006; 15: 58.
15. Lanitis S, Filippakis G, Sidhu V, Al Mufti R, Lee TH, Hadjiminis DJ. Atypical anaphylactic reaction to Patent Blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 338-9.
16. Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NF, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 218-9.
17. Liang MI, Carson WE 3rd. Biphasic anaphylactic reaction to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 79.
18. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 348-52.
19. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005; 189: 236-9.
20. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 381-4.
21. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 361-6.
22. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 385-8.
23. ADRAC - Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Patent blue V and anaphylaxis 2002; 21: 10.
24. Afsaps - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Information importante de pharmacovigilance concernant le Bleu Patenté V Guerbet 2,5 pour cent. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/ddl-bleupatente-092008.htm> (accesso verificato il 18/11/2008).

Telmisartan: aspettative e delusioni

Introduzione

La riduzione della mortalità e della morbilità per malattie cardiovascolari (CV) deve essere l'obiettivo primario del trattamento antipertensivo, oltre la riduzione pressoria ed in associazione alle modificazioni dello stile di vita. La disponibilità di farmaci o associazioni che raggiungano questo target in sicurezza può migliorare gli esiti e la compliance dei pazienti.

Nell'anno in corso, c'è stata molta aspettativa da parte della comunità scientifica per i risultati di alcuni studi clinici, condotti su ampie popolazioni (oltre 50.000 pazienti), che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del telmisartan, in tipologie di pazienti differenti. In particolare erano attesi i risultati dello studio ONTARGET¹ (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*), che viene descritto e commentato in questo articolo. Si tratta di un mega-trial volto a definire il reale beneficio clinico del telmisartan un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (ARB), nei confronti del ramipril, un ACE-inibitore (ACE-I: inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina) con solide evidenze sia sul raggiungimento del target pressorio, sia sull'efficacia nella prevenzione degli eventi CV. È stata inoltre valutata efficacia e sicurezza della loro associazione.

La prevenzione secondaria dello stroke è stata invece oggetto dello studio PRoFESS², pubblicato a fine agosto sul *New England Journal of Medicine*; trial clinico con disegno fattoriale 2x2 su un'ampia popolazione, in cui telmisartan veniva aggiunto a due diverse combinazioni di farmaci antiaggreganti piastrinici, aspirina/dipiridamolo e clopidogrel. Questo studio, che non verrà approfondito in questa sede, ha dimostrato che il telmisartan non è superiore al placebo nel ridurre le recidive di ictus.

Successivamente, a settembre 2008, sono stati pubblicati su *Lancet* i risultati dello studio TRANSCEND³ (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease*), una "costola" dello studio ONTARGET con il medesimo disegno, su una popolazione selezionata di pazienti intolleranti al ramipril. Questa analisi ha essenzialmente confermato la tollerabilità del telmisartan.

Titolo: Telmisartan, ramipril, o la loro associazione nei pazienti ad alto rischio per eventi vascolari.

Titolo originale: *Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events.*

Autori: Yusuf S et al.

for The ONTARGET Investigators.

Rivista: *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.

Lo scopo di questo articolo è di analizzare i risultati dello studio ONTARGET e discutere le ricadute cliniche e regolatorie.

Contesto e motivazione della ricerca

Studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato che gli ACE-I riducono la mortalità e morbilità per cause CV in pazienti con malattia vascolare o diabete mellito ad alto rischio senza scompenso cardiaco (ad esempio, perindopril nello studio EUROPA⁴ e ramipril nello studio HOPE⁵).

Fino ad oggi, nella stessa popolazione di pazienti ad alto rischio, il ruolo degli ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*) o sartani, utilizzati in alternativa e/o in associazione agli ACE-I nella prevenzione degli eventi CV, non era stato studiato a fondo.

Scopo dello studio ONTARGET è stato quello di valutare se telmisartan 80 mg/die fosse non-inferiore a ramipril 10 mg/die e se l'associazione dei due farmaci fosse superiore al ramipril nel prevenire eventi vascolari in pazienti con malattia CV o diabete mellito ad alto rischio senza scompenso cardiaco.

Metodi

Lo studio ONTARGET è uno studio di non inferiorità che è stato condotto in 733 Centri in 40 Paesi. Ha arruolato 25.620 pazienti di età > 55 anni, con pregressa

malattia vascolare (coronaropatia, ictus, attacco ischemico transitorio, arteriopatia periferica) o diabete ad alto rischio senza scompenso cardiaco.

Dopo un periodo di run-in di tre settimane in singolo cieco (ramipril fino a 5 mg e telmisartan fino a 40 mg), i pazienti sono stati randomizzati al trattamento in doppio cieco con ramipril 10 mg/die (n=8576), telmisartan 80 mg/die (n=8542) o l'associazione di entrambi agli stessi dosaggi (n=8502).

I pazienti al baseline si presentavano con le seguenti principali caratteristiche: 85% con malattie CV, 38% con diabete, 27% donne, 69% con ipertensione arteriosa.

Le misure di esito erano costituite da un end-point composito di morte per cause CV, infarto miocardico acuto (IMA), stroke o ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco; l'end-point secondario principale era il medesimo dello studio HOPE, ovvero morte per cause CV, IMA e stroke.

Risultati

Durante il periodo di studio, nel gruppo di pazienti trattati con telmisartan si è registrata una riduzione della pressione arteriosa (PA) media di 0,9/0,6 mmHg rispetto al gruppo trattato con ramipril, così come nel gruppo trattato con l'associazione di ramipril e telmisartan si è verificata una riduzione della PA media di 2,4/1,4mmHg rispetto al gruppo trattato con ramipril.

Il numero di pazienti con un aumento della potassiemia oltre 5,5 mmol/l era simile nel gruppo ramipril (n=283) e nel gruppo telmisartan (n=287) ma era significativamente più alto nel gruppo ramipril + telmisartan (n=480) (480 vs 283, $P<0,001$) rispetto al gruppo trattato con ramipril.

Il numero di pazienti in cui si raddoppiava il livello della creatinemia era altresì simile nei tre gruppi.

Ad un follow-up medio di 56 mesi, l'end-point primario si è verificato in 1412 pazienti nel gruppo assegnato al ramipril (16,5%), rispetto a 1423 pazienti nel gruppo assegnato al telmisartan (16,7%) (RR 1,01; intervallo di confidenza 95% [IC] 0,94 -1,09).

Rispetto al gruppo con ramipril, il gruppo in trattamento con telmisartan ha evidenziato una incidenza più bassa di tosse (1,1% vs 4,2%, $P<0,001$) e angioedema (0,1% vs 0,3%, $P=0,01$) e una incidenza maggiore di sintomi di ipotensione (2,6% vs 1,7%, $P<0,001$); la frequenza di sincope è risultata la stessa nei due gruppi (0,2%).

Nella terapia di associazione, l'end-point primario si è registrato in 1386 pazienti (16,3%) rispetto al gruppo con ramipril (16,5%) (RR 0,99; 95% IC 0,92 -1,07); si è verificato inoltre un incremento del rischio di sintomi

ipotensivi (4,8% vs 1,7%, $P<0,001$), sincope (0,3% vs 0,2%, $P=0,03$) e disfunzione renale (13,5% vs 10,2%, $P<0,001$) rispetto all'ACE-I in monoterapia.

Per gli outcome secondari non è stata evidenziata alcuna differenza nella frequenza, eccetto che per la disfunzione renale: nel gruppo ramipril si è verificata in 871 pazienti (10,2%), nel gruppo telmisartan in 906 (10,6%) (RR di insufficienza renale =1,04), nell'associazione in 1148 (13,5%) (RR =1,33 ramipril + telmisartan vs ramipril, $P<0,001$).

Conclusioni

Lo studio ONTARGET ha dimostrato che telmisartan è equivalente al ramipril nel ridurre la mortalità e la morbilità per cause CV, in pazienti con malattia vascolare o diabete ad alto rischio (figure 1 e 2), ed è associato a minore incidenza di angioedema e tosse.

La combinazione dei due farmaci, rispetto al ramipril in monoterapia, nonostante una riduzione della PA sistolica di ulteriori 2-3 mmHg, non apporta un beneficio aggiuntivo in relazione all'outcome primario. È gravata viceversa da un maggior numero di eventi avversi, come ipotensione, sincope, disfunzione renale, iperpotassiemia, e mostra un trend verso un incremento del rischio di disfunzione renale che richiede dialisi, rispetto al gruppo ramipril.

Analisi dello studio

Lo studio ONTARGET è un studio di un confronto "testa a testa" fra due farmaci che agiscono bloccando, in punti diversi, l'asse renina-angiotensina-aldosterone.

Si tratta di un ampio trial comparativo che conferma, al di là di ogni dubbio, come sostiene John McMurray in un editoriale di accompagnamento⁶ nello stesso numero del New England Journal of Medicine, che "angiotensin-receptor blockers are no better than angiotensin-converting-enzyme inhibitors at reducing fatal and nonfatal cardiovascular events".

Lo studio è stato disegnato per testare un'ipotesi di non inferiorità di telmisartan vs ramipril e di superiorità dell'associazione vs la monoterapia con ramipril. Vale la pena ricordare che uno dei punti critici di un trial di non inferiorità è il valore del cosiddetto "margine di non inferiorità", ovvero la differenza di efficacia fra due trattamenti clinicamente accettabile: si tratta di un parametro importante che implica prima di tutto un giudizio di rilevanza clinica, e non il risultato di un calcolo statistico. L'ipotesi di non inferiorità deve essere pianificata in fase di disegno dello studio e non dedotta da un risultato non raggiunto sulla superiorità. ONTARGET è un esem-

Figura 1. Studio ONTARGET: curve Kaplan-Meier per outcome primario nei tre gruppi.

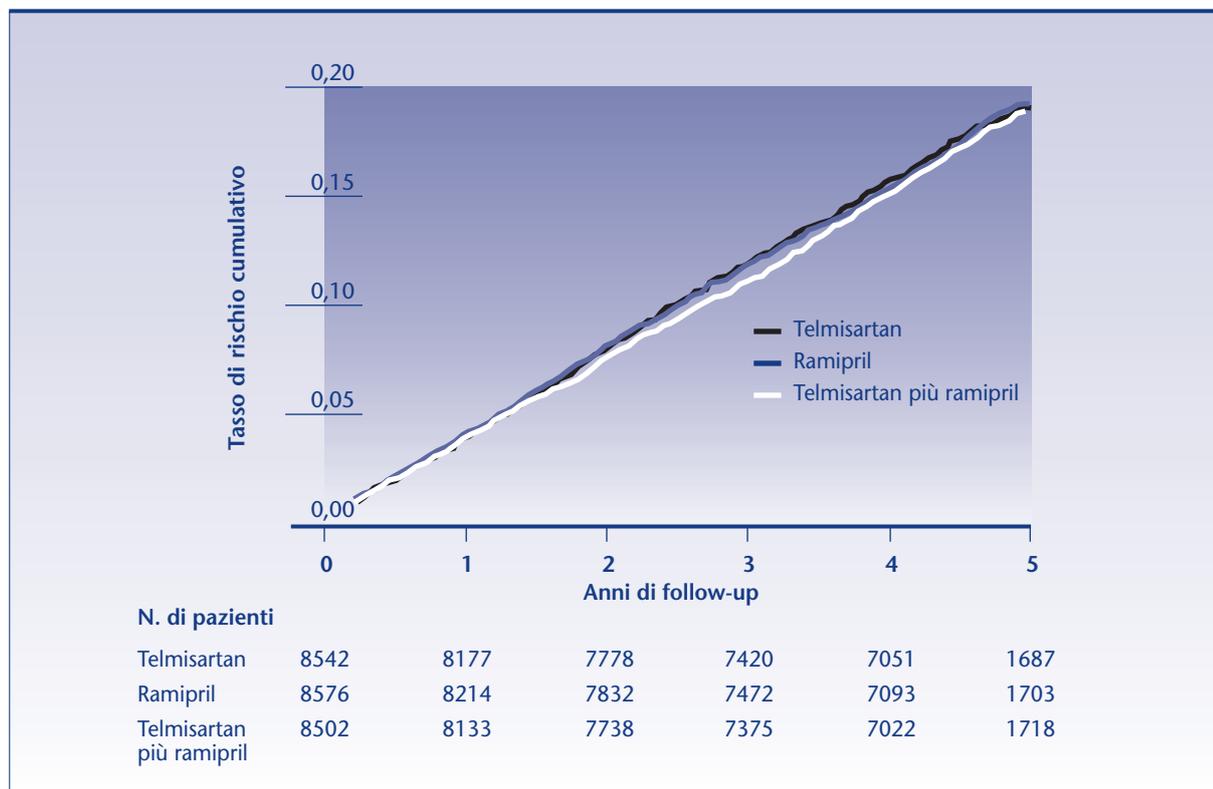
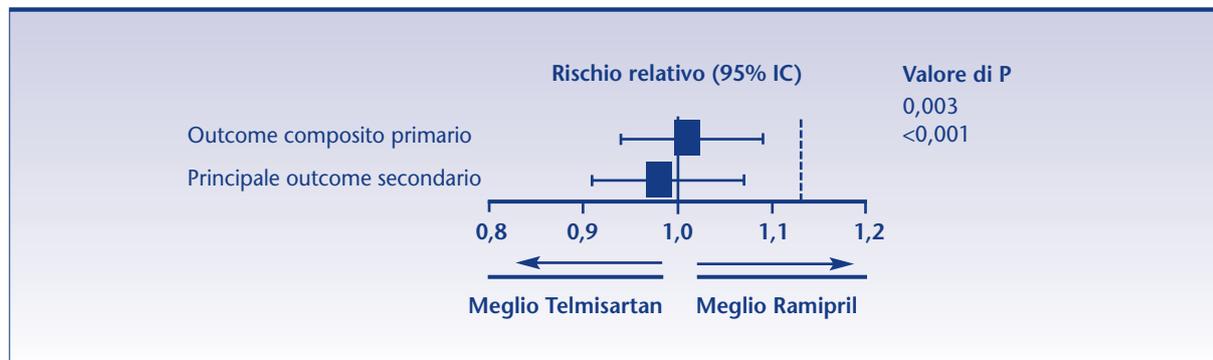


Figura 2. Studio ONTARGET: rischio relativo per outcome primario e secondario principale.



pio di trial di non-inferiorità qualitativamente valido.

La dimostrazione di non-inferiorità su end-point robusti (e non surrogati) come mortalità e morbilità nei confronti di un trattamento già esistente è altresì un requisito regolatorio nell'iter di approvazione di nuovi farmaci, nell'ambito della prevenzione della malattia CV, come previsto in specifiche linee guida dell'EMA (per es. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention)⁷.

La scelta del comparator è appropriata: il confronto è infatti fra la dose massima ed evidence-based di ramipril, 10 mg, e la dose più alta di telmisartan, 80 mg. Frequentemente si osserva nei trial "head to head" come il comparator sia spesso sotto-dosato. È quanto successo probabilmente negli studi ELITE II⁸ e OPTIMAAL⁹ che

non sono riusciti a dimostrare la non inferiorità del losartan, 50 mg/die vs captopril 50 mg tid (dosaggi approvati al momento degli studi).

Come sostenuto anche da alcuni autori¹⁰, la scelta di escludere i pazienti intolleranti agli ACE-I rappresenta invece un limite dello studio: il 60% circa dei pazienti era infatti già in trattamento con ACE-I e gli ulteriori pazienti risultati intolleranti all'ACE-I nel periodo di run-in non sono stati arruolati. L'incidenza di eventi avversi (per es. tosse) nel braccio ramipril è risultata quindi verosimilmente inferiore rispetto a quella reale.

Lo studio TRANSCEND, uno studio parallelo su 5926 pazienti dal disegno praticamente identico, che ha invece arruolato solo i pazienti intolleranti, non ha registrato differenze tra i due gruppi telmisartan e placebo

in relazione allo stesso end-point primario dello studio ONTARGET (15,7% vs 17,0%, $P=0,216$). Ha evidenziato solo una modesta riduzione del rischio sull'end-point composito di mortalità CV, IMA e stroke ed ha confermato la tollerabilità del telmisartan nei pazienti che avevano avuto reazioni anche gravi agli ACE-I.

Che cosa insegnano gli studi clinici con telmisartan

Lo studio ONTARGET ha risposto a due quesiti fondamentali:

1. nei pazienti a rischio CV il farmaco di scelta è un ACE-I o un ARB?
2. Nella stessa tipologia di pazienti, l'associazione porta ad un beneficio aggiuntivo?

Yusuf et al. hanno dimostrato che telmisartan, alla dose di 80 mg al giorno, preserva al 94% (95% IC, 83-105) il beneficio di 10 mg al giorno di ramipril, come già osservato nel trial *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) trial.

Alle stesse conclusioni erano peraltro già giunti due precedenti lavori, pubblicati su *Annals of Internal Medicine*, una revisione sistematica¹¹ ed una metanalisi¹²: ACE-I e ARB sull'effetto pressorio ed antiproteinurico sono sostanzialmente sovrapponibili.

I risultati sono inoltre coerenti con quelli ricavati dallo studio VALIANT¹³ (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*), dal disegno quasi identico, in cui valsartan alla dose di 160 mg bid ha conservato al 100% (95% IC, 60-139) il beneficio di captopril 50 mg tid.

Per quanto riguarda il secondo punto, il trial ONTARGET ha dimostrato che la doppia soppressione del sistema renina-angiotensina, ottenuta mediante la terapia di associazione ARB/ACE-I, pur avendo un effetto biologico più marcato sulla riduzione della PA, non produce un beneficio addizionale sull'outcome primario, in pazienti ad alto rischio CV senza scompenso cardiaco, evidenziando invece un aumento di eventi avversi e della percentuale di pazienti che interrompono il trattamento a causa di ipotensione e disfunzione renale.

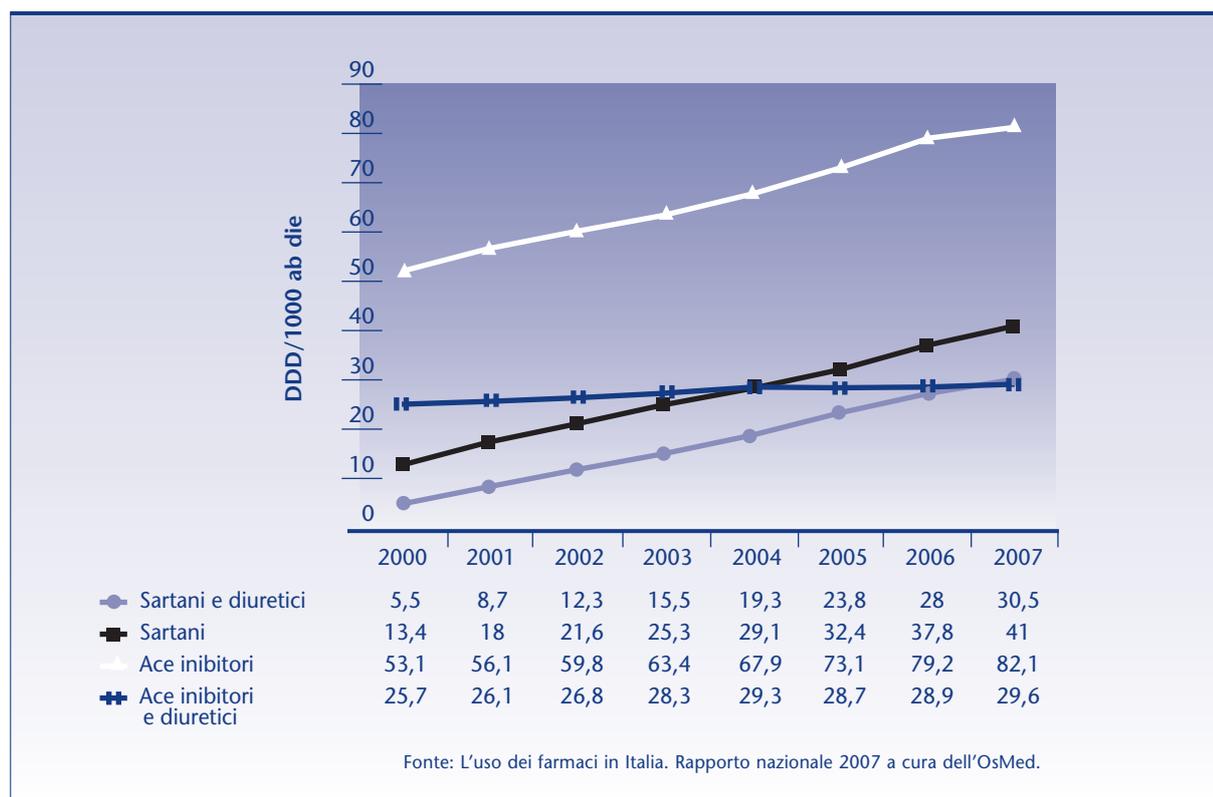
Anche nello studio VALIANT, in pazienti con IMA e disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca, l'interruzione del trattamento per ipotensione o disfunzione renale era stata significativamente più alta nel gruppo in trattamento con l'associazione valsartan 80mg bid/captopril 50 mg tid.

Questi risultati sono altresì in linea con quelli descritti in due metanalisi^{14,15} che hanno evidenziato come la terapia di associazione ARB/ACE-I aumenti il rischio

totale di non aderenza alla terapia, disfunzione renale, iperpotassiemia anche grave, e ipotensione sintomatica rispetto al placebo o ACE-I, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica.

Alcune riflessioni

- Nel periodo 2000-2007, si è registrato in Italia un consistente aumento nella prescrizione di ARB, sia in associazione con diuretici sia in monoterapia (figura 3), fenomeno che peraltro non ha riscontro in altri Paesi europei.
- Gli ARB non sembrano presentare vantaggi aggiuntivi rispetto agli ACE-I sugli outcome di reale beneficio clinico come morbilità e mortalità CV, se non una migliore tollerabilità, a fronte di un costo più elevato.
- Le linee guida 2007 delle Società Scientifiche *European Society of Hypertension* e *European Society of Cardiology* (ESH/ESC)^{16,17} per il trattamento dell'ipertensione arteriosa (IA) enunciano che: *i principali benefici della terapia antipertensiva dipendono dalla riduzione pressoria e che le 5 classi di farmaci antipertensivi – diuretici, calcio-antagonisti, ACE-I, ARB e beta-bloccanti – sono tutte indicate come scelta terapeutica con cui iniziare e proseguire il trattamento, sia in monoterapia che in associazione (...). Poiché nella stragrande maggioranza dei pazienti è necessario impiegare in associazione due o più farmaci antipertensivi per raggiungere il goal pressorio, non è utile sul piano pratico definire quale sia la classe di farmaci di prima scelta (...).*
- Quale allora il corretto "place in therapy" degli ARB, alla luce di quanto sostenuto dalle linee guida delle Società Scientifiche, dei risultati dello studio ONTARGET e di analoghi risultati precedenti? Si ritiene, come sostenuto anche da alcuni autori⁶, che gli ARB debbano essere considerati come una possibile alternativa terapeutica, a disposizione del medico che, in fase di prescrizione, dovrà focalizzare la sua attenzione sul profilo clinico del singolo paziente, tenendo conto della tollerabilità individuale ed anche del costo del farmaco prescritto. Non sembra pertanto che si debbano considerare necessariamente di prima scelta rispetto agli ACE-I, visto che non hanno dimostrato benefici aggiuntivi, e che la percentuale dei pazienti intolleranti agli ACE-I per tosse risulta essere nell'ordine del 10%¹¹.
- L'associazione ARB/ACE-I è spesso scelta dalla classe medica sulla base di considerazioni di tipo puramente meccanicistico ed ha catturato l'interesse dei cardiologi e degli esperti soprattutto nell'ambito dello scompenso cardiaco^{18,19}.
- L'associazione ARB/ACE-I inoltre non viene citata dalle linee guida ESH/ESC fra quelle che si sono rivelate nei trial più efficaci e meglio tollerate; le linee guida del-

Figura 3. Consumi ACE-inibitori e sartani in DDD/1000 ab die: confronto 2000-2007.

L'American College of Cardiology e dell'American Heart Association (ACC/AHA)^{20,21} 2005, nonché della Heart Failure Society of America²² 2006 non raccomandano l'approccio della terapia di combinazione in pazienti con scompenso cardiaco.

- Se l'associazione ARB/ACE-I sia utile in particolari sottopopolazioni, ad esempio in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, come sembrerebbe dagli studi Valsartan Heart Failure Trial²³ e CHARM-added^{24,25} che evidenziano un risultato positivo su mortalità e riduzione dei ricoveri, sarà da verificare in ulteriori studi clinici.
- Recentemente il CHMP dell'EMA, in fase di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti telmisartan (Micardis®/Pritor®) ha rivalutato il profilo beneficio/rischio, anche sulla base dei risultati dello studio ONTARGET, ed ha richiesto una modifica al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per l'inserimento di un warning sull'aumento di eventi avversi quali disfunzione renale e ipotensione legati all'uso dell'associazione telmisartan/ACE-I (specie nei pazienti con IA controllata) e sulla necessità di uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.
- Dai risultati dello studio ONTARGET si potrebbe dedurre invece che il beneficio sulla morbi-mortalità di telmisartan, in analogia a quanto successo con ramipril, sia indipendente dai valori pressori, dal momento che lo

studio arruolava sia pazienti ipertesi che normotesi ad alto rischio CV. Vi è tuttavia evidenza di un aumento di eventi avversi nei soggetti in cui veniva abbassata la pressione arteriosa, suggerendo la presenza della cosiddetta *J curve* nel trattamento della pressione, fenomeno per cui gli eventi CV diminuiscono con il diminuire della pressione fino ad un certo punto, al di sotto del quale aumentano.

- Lo studio ONTARGET, per la tipologia dei pazienti arruolati, non fornisce dati sugli effetti della terapia in pazienti con IA di grado 2 e 3 (PA 160-179/100-109 e PA >180/110 mmHg rispettivamente); allo stesso tempo rimane inesplorato l'effetto (benefico o dannoso?) dell'abbassamento della PA al di sotto di 130 mmHg. Ulteriori analisi per sottogruppi potranno fornire nuove evidenze.

Concludendo, lo studio ONTARGET ha confermato l'efficacia a lungo termine di telmisartan e la non inferiorità di telmisartan rispetto a ramipril nella popolazione oggetto dello studio; ha contestualmente sancito la non-utilità dell'associazione ACE-I e ARB nella stessa tipologia di pazienti, evidenziandone un potenziale effetto negativo in termini di sicurezza.

Le zone d'ombra ancora presenti per quanto riguarda il beneficio dell'associazione in specifiche sottopopolazioni potranno avere una risposta conclusiva dai risultati di ulteriori studi clinici. **bif**

Bibliografia

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59
2. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. for the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37
3. The TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
4. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
6. McMurray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease: unbeatable? *N Engl J Med* 2008; 358: 1615-6.
7. EMEA, www.emea.europa.eu (accesso verificato il 27/11/2008).
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
9. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
10. Kaplan NM. Recent clinical trials: the good, the bad, and the misleading. *Hypertension* 2008; 52: 608-9.
11. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16-29.
12. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
13. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906. [Erratum, *N Engl J Med* 2004; 350: 203].
14. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930-6.
15. Lakdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2008; 14: 181-8.
16. European Society of Cardiology, www.escardio.org (accesso verificato il 27/11/2008).
17. European Society of Hypertension, www.eshonline.org (accesso verificato il 27/11/2008).
18. Blanchet M, Sheppard R, Racine N, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus irbesartan on maximal and submaximal exercise capacity and neurohumoral activation in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 938 e 1-7.
19. Cruden NL, Newby DE. Angiotensin antagonism in patients with heart failure: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists or both? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4: 345-53.
20. American College of Cardiology, www.acc.org (accesso verificato il 27/11/2008).
21. American Heart Association, www.americanheart.org (accesso verificato il 27/11/2008).
22. Heart Failure Society of America, www.hfsa.org (accesso verificato il 27/11/2008).
23. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
24. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
25. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Am Heart J* 2006; 151: 985-91.

Una storia del doping

Dall'antica Grecia alla nascita della WADA



“Minozzi va alla finestra. Non ha il coraggio di guardare in faccia Dorando mentre gli dice: ‘Il giudice, signor Jack Andrew, ha accolto il reclamo degli americani... Sei stato squalificato per l’aiuto ricevuto dagli uomini che ti hanno sorretto negli ultimi trecento metri della corsa’.

‘Squalificato... Ma non è giusto! Quegli aiuti non li ho chiesti io. Ce l’avrei fatta anche da solo’. Minozzi non ha il coraggio di dirgli che Andrew sostiene anche, con la testimonianza di alcuni corridori, che Dorando era drogato, che puzzava di stricnina.

Davvero puzzava, lo aveva constatato anche Minozzi, ma era odore di aceto balsamico misto a sudore”.

da Pederiali G. *Il sogno del maratoneta*.
Milano: Garzanti, 2008: 91.

Dall'antica Grecia alla Grande Guerra

Sempre più spesso ascoltiamo rimpiangere quanto fosse pulito lo sport del passato. Eppure, scorrendo almanacchi dai fogli ingialliti, consunti articoli di quotidiani o pesanti volumi di storia dello sport, ben pochi sembrano essere gli indizi a riprova di questa romantica visione delle cose. Al contrario, sembra proprio che quella del doping sia una pratica vecchia quanto lo sport.

Certo, fa sorridere oggi apprendere che gli atleti al tempo di Platone o Pausania, pur di vincere, si affidavano a diete ricche di carne, a pozioni ricavate dai funghi o, ancora, a unguenti e semi di sesamo¹⁻³. Per non parlare poi dei gladiatori dell’antica Roma che, prima dei combattimenti, tracannavano una “bevanda preparata con una miscela composta dal sudore dei

collegli risultati vincitori negli incontri del giorno precedente e dalla sabbia del campo da gioco che aveva accolto il sangue dei vinti³.

Ciononostante, queste primordiali e colorite pratiche svelano un *modus operandi* che è possibile rintracciare anche in epoca contemporanea: ricorrere ad aiuti esogeni pur di superare i propri limiti e primeggiare sugli altri.

Ma quando si comincia a parlare di doping così come noi oggi lo conosciamo? Il termine, chiarisce la World Anti-Doping Agency (WADA), proveniente dalle colonie olandesi in Africa, si diffonde all'alba del secolo scorso soprattutto nell'ambito delle corse a cavallo (agli animali veniva somministrata una miscela di oppio, tabacco e narcotici). Negli sport di durata, però, stricnina, caffeina, cocaina, utilizzate come stimolanti, e alcool, assunto per ridurre l'ansia e la tensione nervosa, sono già usati⁴.

Ne sa qualcosa il povero maratoneta americano Thomas Hicks che ai Giochi di Saint Louis (1904) viene aiutato dal suo coach durante i quaranta chilometri di corsa con iniezioni di solfato di stricnina, sorsi e frizioni di cognac francese e un uovo crudo. Dopo circa tre ore e mezza di corsa, la medaglia d'oro è sua, ma il giro d'onore dello stadio sotto lo sguardo della figlia del presidente degli Stati Uniti d'America, Alice Roosevelt, lo farà privo di sensi e su un'automobile⁴⁻⁶.

Dagli anni Venti alla metà del secolo

Così, sul finire degli anni Venti, arrivano il biasimo e i primi stop alle pratiche dopanti: l'International Association of Athletics Federations, IAAF, è stata infatti la prima federazione sportiva a mettere al bando il doping, esattamente ottanta anni fa⁴.

Tuttavia, in mancanza di una prova che smascheri il trucco, i sospetti sono destinati a rimanere tali. Anzi, nel decennio che precede e nei due che seguono il secondo conflitto bellico mondiale si è spettatori inermi del dilagare delle amfetamine, utilizzate per ridurre la sensazione di fatica, aumentare la competitività e diminuire il peso corporeo.

Le prime voci su un loro impiego si hanno ai Giochi di Berlino nel 1936⁵; tredici anni più tardi è a causa di questo prodotto che un ciclista italiano muore al termine di una nota competizione⁷; tracce di stimolanti sono riscontrate nel corpo senza vita dell'atleta danese Knud Enemark Jensen, ancora un ciclista, crollato a terra durante la cronometro a squadre nel primo giorno di gare ai Giochi olimpici di Roma (1960)^{3,4,6}; infine, di metamfetamine si parla nel luglio del 1967, quando il britannico Tommy Simpson muore lungo i

tornanti assoluti del mont Ventoux nel corso della cinquantaquattresima Grande Boucle^{3,4}.

Episodi assordanti, sconfitte indelebili per lo sport ma, innanzitutto, per la vita. E solo il caso, ricordando come "l'assunzione di droghe fosse anche considerata comune nella boxe professionistica e alcuni velocisti nel pattinaggio si fossero ammalati per iper-assunzione di amfetamina durante le Olimpiadi di Helsinki"³, vuole che accadano per la gran parte fra la popolazione degli atleti in bicicletta.

D'altronde anche il mondo del calcio non pare essere senza macchia: dalle amfetamine sono, infatti, causate le prime squalifiche nella Serie A italiana d'inizio anni Sessanta⁸, mentre in Francia questo prodotto trova menzione in un articolo sulla morte del diciottenne Jean-Louis Quadri durante un match (1968)⁵.

Nel 1967, il Comité International Olympique (CIO) stila per la prima volta la lista delle sostanze proibite.

I primi test antidoping

Nel corso degli anni Sessanta fanno il loro esordio anche nelle più importanti competizioni sportive internazionali i controlli per rilevare l'uso di sostanze proibite.

Nel 1966 è la volta dei Campionati mondiali di calcio in Inghilterra e dei Mondiali di ciclismo in Germania⁴. Nel 1967, il Comité International Olympique (CIO) stila per la prima volta la lista delle sostanze proibite⁴. Infine, nell'anno della contestazione e della ribellione giovanile, la 'rivoluzione' tocca anche le manifestazioni a cinque cerchi di Grenoble e Città del Messico, dove il pentatleta svedese Hans Gunnar Liljenwall "viene trovato positivo per alcool (un tasso di 0,81 grammi per litro [...])"⁶. A nulla valgono i tentativi di discolarsi additando le due birre bevute prima della gara di tiro come la causa della sua positività al controllo. "Liljenwall otterrà il dubbio primato d'essere il primo squalificato per doping nella storia olimpica"⁶.

Manca però un metodo per scoprire l'impiego di steroidi anabolizzanti (utilizzati soprattutto negli sport di potenza per accrescere la forza), entrati nelle borse degli atleti fin dagli anni Cinquanta e nella lista delle sostanze proibite dal CIO a partire dal 1974⁵.

Il test arriverà a Montreal due anni più tardi e, pur se sospendendo la 'cura' 15 giorni prima della gara un

atleta poteva sperare di superare indenne i controlli⁵, si assisterà ad una crescita del numero degli sportivi dopati (su 11 ben 9 possono essere associati all'uso di anabolizzanti)⁵.

Ciononostante, come in una sorta di corsa a handicap, i 'maghi' del doping sono sempre due passi avanti rispetto a chi li insegue e, mentre nei laboratori si cercano le tracce lasciate dagli steroidi anabolizzanti, c'è già chi è passato all'autoemotrasfusione (pratica utilizzata per aumentare la disponibilità di ossigeno e quindi la resistenza fisica alla fatica)³.

Il doping di Stato e gli anni Ottanta

Gli anni Ottanta si aprono con le boicottate Olimpiadi di Mosca. Ai 'Giochi del farmacista', come qualcuno le ribattezza, non un atleta cade nella rete dei controlli⁵ e le voci sull'esistenza di un doping di Stato "che alcuni paesi erano sospettati di praticare, sospetti che si sono dimostrati largamente fondati nel caso della Repubblica Democratica Tedesca"⁴, si fanno sempre più insistenti.

Nel 1986 il CIO mette al bando anche il doping ematico⁴. Ma la battaglia è ancora lunga. Tanto è vero che nel marzo di due anni dopo si registra il primo caso di positività all'antidoping durante una competizione per club dell'Union of European Football Associations (UEFA); il governo europeo del calcio aveva introdotto i controlli nelle fasi finali delle sue manifestazioni otto anni prima. E, come se tutto ciò non bastasse, ai Giochi di Seoul, in Corea del Sud, si registra quello che mediaticamente è forse il più famoso caso di doping fino ad oggi vissuto. Al termine di una finale dei cento metri maschili corsa in nove secondi e settantanove centesimi lo sprinter canadese Ben Johnson è trovato positivo allo stanozololo, uno steroide anabolizzante^{3-5,9}.

False illusioni e nuove 'invisibili' sostanze

Alle Olimpiadi di Atlanta del 1996 solo 2 atlete furono trovate positive ad anabolizzanti⁵ e poi squalificate, mentre non furono resi pubblici i risultati positivi al test antidoping di altri 4 sportivi³.

Inoltre, com'è facile apprendere dalle cronache, non solo sportive, dei maggiori quotidiani italiani e stranieri, da un paio di lustri l'eritropoietina (EPO) e l'ormone della crescita (GH) hanno fatto il loro ingresso fra le sostanze utilizzate per scrivere nuovi record. La prima è utilizzata soprattutto da chi deve affrontare gare che richiedono sforzi prolungati, per aumentare il trasporto di ossigeno ai tessuti. La se-

conda è utilizzata a scopo anabolizzante e quindi per potenziare la forza muscolare. Rilevarle è il problema maggiore per chi deve vigilare sulla regolarità di correnti e gare.

Gli ultimi anni del Novecento e la nascita della WADA

Difficile dimenticare l'estate del 1998. Di qua dalle Alpi tengono banco le dichiarazioni dell'allenatore di calcio Zdenek Zeman¹⁰, di là, in Francia, il mondo delle due ruote finisce nuovamente nel mezzo della tempesta. Alla frontiera franco-belga, infatti, la vettura di una squadra partecipante al Tour viene trovata piena di prodotti dopanti durante un controllo di routine.

È allora che il CIO prende l'iniziativa di convocare la Conferenza Mondiale sul Doping nello Sport, svoltasi a Losanna nel febbraio del 1999. "L'Agenzia mondiale antidoping (WADA), la cui creazione è stata proposta in occasione di questa Conferenza, è stata istituita a Losanna il 10 novembre 1999"⁴.

Per concludere

Quanto fin qui esposto fornisce la prova che la *liaison* fra lo sport e la pratica del doping non è un frutto dei tempi moderni, al contrario affonda le proprie radici nelle epoche passate.

La storia del doping raccontata in queste pagine ha rivolto il proprio sguardo principalmente sul professionismo (con i distinguo che l'andare indietro nel tempo richiedeva). Oggi, però, sappiamo che il fenomeno del doping è emigrato fin nelle categorie amatoriali e giovanili. Quantificarne le esatte dimensioni si dimostra perciò un compito arduo, forse impossibile.

È compito delle varie figure della società sportiva e degli operatori sanitari, nonché degli istituti scolastici, mettere l'atleta in guardia dai rischi associati al doping.

Stroncare tale piaga è certamente una questione di controllo da parte delle autorità preposte ma è anche, soprattutto, una questione culturale e di divulgazione dell'informazione.

Viviamo in una società "farmacocentrica" in cui si tende ad attribuire ai farmaci funzioni che nulla hanno a che fare con la salute.

La tentazione è quella di ricorrere al "miracolo farmacologico o medico" per migliorare le performance sportive, ridurre il peso corporeo o migliorare l'aspetto fisico.

L'utilizzo dei medicinali al fine di ottenere vantaggi sportivi non sempre dimostrati ha ben poco a che vedere con il fine per il quale sono stati progettati, ed espone l'individuo a gravi rischi per la salute.

Tali rischi sono legati al fatto che non è possibile prevedere quali conseguenze abbiano quando vengono somministrati a dosaggi diversi da quelli terapeutici in persone sane e in condizioni di sforzo fisico. Inoltre i farmaci utilizzati a fine di doping spesso vengono acquistati in mercati clandestini dove si trovano prodotti allestiti illegalmente e che quindi sfuggono ai controlli di qualità e sicurezza previsti dalla legge.

È compito delle varie figure della società sportiva e degli operatori sanitari, nonché degli istituti scolastici, mettere l'atleta in guardia dai rischi associati a tale atteggiamento.

Ciò richiede un livello di educazione e professionalità degli operatori sportivi e sanitari sempre maggiore che può essere perseguito attraverso una continua attività di informazione e formazione. **bif**

Stefano Romagnoli

Giornalista, responsabile
delle pagine sportive
di Nove da Firenze

I numeri di Pechino 2008

- Oltre 5.000 i controlli antidoping effettuati (al termine delle competizioni ma anche prima)
- 7 gli atleti sottoposti ai test per ogni prova (i primi 5 classificati più 2 sorteggiati)
- 6 gli atleti fermati per doping nel corso della manifestazione
- 4 le donne (1 ciclista, 1 eptatleta, 1 sprinter, 1 ginnasta)
- 2 gli uomini (1 pesista, 1 tiratore)
- 3 i risultati d'analisi "anormali" al vaglio della Commissione Disciplinare del CIO al momento in cui questo articolo viene chiuso e che, quindi, potrebbero variare il numero degli atleti risultati positivi nel corso dei Giochi

I casi relativi alla competizione Uefa e al Tour 1998 sono stati ricostruiti dall'autore attraverso un lavoro di ricerca sulle agenzie di stampa e, in particolare nel primo episodio citato, un contatto diretto con l'Ufficio stampa dell'Uefa. I numeri relativi a Pechino 2008 (box) sono stati ricavati dai comunicati stampa emessi dal CIO durante la manifestazione.

Bibliografia

1. Merola M, Mariani LD. La prima medaglia d'oro italiana. Focus 2008; 190: 26-32.
2. La storia del doping, tratto da www.runners.it (accesso verificato il 31/10/2008).
3. Tavella S. Giganti con i piedi nell'argilla. Bologna: ciPsPsia, 2007.
4. www.wada-ama.org (accesso verificato il 31/10/2008).
5. De Modemand JP. Dictionnaire du dopage. Paris: Masson, 2004.
6. Trifari E (a cura di). L'enciclopedia delle olimpiadi. Milano: RCS Quotidiani, 2008, vol 1.
7. Dotto G. I dannati del doping. La Stampa, 29 marzo 2008.
8. Calzia F, Castellani M. Palla avvelenata. Torino: Bradipolibri editore, 2003.
9. Trifari E (a cura di). L'enciclopedia delle olimpiadi. Milano: RCS Quotidiani, 2008, vol 2.
10. Calcio e doping: la cronologia di cinque mesi di inchieste, tratto da www.sportpro.it (accesso verificato il 31/10/2008).

Ulteriori approfondimenti

- Doping: soluzione o inganno chimico? Bollettino d'Informazione sui farmaci 2006; 4: 154-60.
- L'informazione nella lotta al doping. Bollettino d'Informazione sui farmaci 2007; 6: 275-6.

Errori di terapia

Gli errori di terapia possono essere dovuti a errori diagnostici: a una diagnosi sbagliata consegue generalmente una decisione terapeutica inappropriata, come nel primo degli esempi di seguito riportati.

Una corretta decisione?¹

Un uomo di cinquantasei anni aveva dolore epigastrico, nausea e sudorazione, iniziati tre ore prima. L'ECG mostrava una elevazione di 2 mm del tratto ST in D1, V2, V4 e aVL. Noi ponemmo diagnosi di infarto acuto antero-laterale, e avviammo la fibrinolisi con plasminogeno tissutale attivato (TPA). Dopo nitroglicerina e morfina il dolore epigastrico si attenuò, ma il paziente cominciò a lamentarsi di dolore addominale centrale, con diminuzione dei movimenti intestinali all'ascoltazione. La mioglobina, misurata ogni mezz'ora, era indosabile; allora fermammo (dopo 70 minuti) l'infusione di TPA ed eseguiamo una TAC, che dimostrò una pancreatite necrotico-emorragica molto grave (grado D). Iniziammo il trattamento appropriato, e il paziente lentamente migliorò. Il tratto ST si normalizzò poche ore dopo, mentre creatinasi e troponina rimasero nella norma.

Gli esempi che seguono sono invece errori di terapia dopo una diagnosi corretta.

In alcuni è sbagliata la decisione terapeutica – si può trattare di omissione o ritardo di terapia, o è sbagliata la scelta del trattamento. Nella terminologia del risk ma-

nagement, questi errori si definiscono *mistakes*²: la decisione terapeutica è inadeguata a raggiungere lo scopo, cioè un beneficio per il paziente. In altri casi, la decisione terapeutica è appropriata, ma la sua esecuzione è sbagliata, per distrazione o dimenticanza; questi errori si definiscono *slips*, o *lapses*². Gli errori si verificano sia in medicina che in chirurgia o nell'uso di trattamenti invasivi non chirurgici – per esempio, negli interventi percutanei coronarici. Tra i sei esempi riportati, quattro sono errori medici e riguardano la scelta e l'uso dei farmaci; degli altri due, uno è chirurgico e l'altro riguarda un intervento percutaneo coronarico.

Liste di attesa: risentimento o sentenza di morte?³

In un cinquantaduenne con angina il cateterismo cardiaco dimostrò una buona funzione ventricolare e una severa malattia che interessava la biforcazione della discendente anteriore sinistra e il secondo ramo diagonale. La circonflessa e le coronarie dominanti di destra non avevano stenosi significative. Questo paziente mi fu inviato per un intervento coronarico percutaneo (PCI); com'è usuale nel Regno Unito, rimase in lista d'attesa per cinque mesi.

L'intervento si rivelò tecnicamente difficile (...) Il flusso rallentò nell'intero territorio coronarico di sinistra (...) e alla fine si fermò del tutto (...), il paziente perse conoscenza e nonostante i tentativi di rianimazione morì di fronte a me. Portare la notizia alla moglie e alla figlia quattordicenne fu un'esperienza che mi lasciò un'impressione indelebile. I cardiologi interventisti hanno familiarità con la chiusura di un vaso coronarico durante un PCI, ma il rallentamento e poi l'arresto dell'intero flusso sanguigno sono davvero inusuali (...). L'autopsia dimostrò una grave aterosclerosi dell'intero territorio coronarico di sinistra, ma anche la completa occlusione non recente della coronaria di destra, che doveva essere avvenuta mentre il paziente era in lista d'attesa. Se io avessi rivalutato la pervietà della coronaria destra non avrei intrapreso un intervento così complesso sulla sola coronaria residua, e una ragazzina avrebbe ancora un padre.



Decisivi in questo caso sono due fattori.

Il primo è la lunga durata del tempo in lista di attesa, con un effetto fatale polemicamente espresso dal titolo: *liste di attesa: risentimento o sentenza di morte?* Liste di attesa incompatibili con la progressione delle malattie sono errori di sistema, dovuti a difetti di risorse o di organizzazione che ostacolano il trasferimento alla pratica dei benefici di nuovi trattamenti⁴⁻⁶.

Il secondo fattore è l'errore del cardiologo che intraprende l'intervento terapeutico propriamente detto senza avere prima rivalutato lo stato anatomico delle coronarie. È un errore di decisione (*mistake*), dovuto alla non conoscenza di un dato relativo al paziente. In altri casi manca la conoscenza di evidenze terapeutiche dalla letteratura per una malattia o una condizione clinica, come nell'esempio seguente.

Due errori⁷

(...) Il secondo caso è quello di un paziente con metastasi epatiche di un carcinoma coloretale fenotipicamente aggressivo, in progressione nonostante la chemioterapia. Benché durante l'intervallo successivo all'ultimo ciclo di chemioterapia avesse sviluppato un intenso ittero, questo paziente ricevette un trattamento chemioterapico a dosaggio intero, che provocò gravi effetti tossici e ne accelerò la morte. Io riunii lo staff per capire quali erano le cause dell'errore, che cosa potevamo imparare, e quali passi potevamo fare per prevenire altri errori simili. Tipicamente, c'era stata una convergenza di errori per la contemporanea assenza dei medici e degli infermieri più esperti, e il paziente fu ricoverato [per il ciclo di chemioterapia] nell'intervallo tra le due visite settimanali che io facevo nel reparto. (...). La chemioterapia oncologica ha curve dose-risposta ripide, che lasciano uno stretto margine tra effetti terapeutici ed effetti tossici. Prescrizione elettronica, algoritmi concordati per la riduzione dei dosaggi, infermieri esperti in chemioterapia e una crescente specializzazione del servizio farmaceutico possono rappresentare una barriera contro gli effetti degli errori di prescrizione.

La morte di questo paziente ha due cause in sequenza. La prima causa è la decisione sbagliata di medici relativamente inesperti, che sembrano ignorare le evidenze sui rischi dei trattamenti oncologici in pazienti itterici⁸. L'errore è definibile dunque come *mistake*. Seconda causa è la mancanza di una barriera contro l'errore di prescrizione, cioè l'assenza di infermieri esperti o di un sistema di *pharmacist-led medication review*⁹ in grado di prevedere gli effetti avversi del trattamento prescritto e di fermarne l'esecuzione. Sullo sfondo rimane un errore nell'organizzazione del servizio, responsabile della contemporanea assenza del personale medico e infermieristico più esperto.

Più chefs¹⁰

Nel mio lavoro in una unità di terapia intensiva coronaria ebbi in cura una signora di mezza età con shock cardiogeno e insufficienza respiratoria. Il decorso si complicò con una sepsi. Poiché la paziente non rispondeva agli antibiotici di prima indicazione aggiunsi un aminoglicoside, senza tenere conto del fatto che lei aveva una storia di miastenia. Poco dopo l'inizio dell'aminoglicoside insorse un blocco neuromuscolare che obbligò a un'altra settimana di ventilazione meccanica. Molto onestamente, io riferii alla famiglia che avevo fatto un errore, e loro mi perdonarono.

Gli aminoglicosidi rientrano fra gli antibiotici raccomandati nella terapia empirica delle sepsi gravi, particolarmente se si sospetta un'infezione da *Pseudomonas*¹¹. Il case report è un'occasione per ricordare che le raccomandazioni valide per una malattia o per una condizione clinica devono essere adattate alle caratteristiche specifiche dei singoli pazienti¹².

Il testo del case report suggerisce che il medico conosceva la controindicazione all'uso di aminoglicosidi nei pazienti miastenici, ma che non ne tenne conto al momento della prescrizione. Sembra un errore dovuto a distrazione o dimenticanza, e come tale definibile come *slip* o *lapse*.

Errore clinico e culturale¹³

Alla fine di una giornata lavorativa in una unità di terapia intensiva neonatale, lasciai per un prematuro iperglicemico la prescrizione di una infusione continua di insulina, scrivendo un dosaggio dieci volte maggiore di quello che era nella mia intenzione. L'infermiera iniziò l'infusione dopo che io avevo lasciato l'ospedale [con la dose di insulina della mia prescrizione]. L'ipoglicemia conseguente fu scoperta dal medico di guardia, che immediatamente fermò l'infusione prima che i sintomi si manifestassero... [Da allora], imparai che nella prescrizione di un farmaco potenzialmente a rischio si deve incorporare un controllo che ne escluda eventuali errori.

Questo errore è un tipico *slip*: il medico sa bene qual è il dosaggio di insulina che deve prescrivere, ma sbaglia a scriverlo. Ed è un esempio di evento avverso che non si è verificato perché è stato prevenuto da un meccanismo di barriera a valle dell'errore.

Lacune conoscitive¹⁴

Il mio primo errore ad esito fatale lo feci quando ero un giovane specializzando, negli anni '70. Un uomo di cui ero responsabile ebbe uno stroke embolico da fibrillazione atriale. Io regolai il dosaggio del warfarin in ospedale, mentre lui prendeva anche un barbiturico per l'insonnia, e poi lo dimisi con la stessa dose di warfarin, ma sospendendo il barbiturico.

Entro una settimana il metabolismo del warfarin, non più accelerato dal barbiturico, si era rallentato al punto che il paziente fu ricoverato per una emorragia mesenterica che gli fu fatale. La consapevolezza di averlo ucciso mi indusse a un permanente interesse per le interazioni tra farmaci, e quasi certamente contribuì alla scoperta che feci, con David Bailey e Malcolm Arnold, degli effetti del succo di pompelmo sul metabolismo dei farmaci¹⁵.

Il primo commento è nelle righe iniziali del case report: "(...) è obbligo e gioia del medico essere un perpetuo studente. Gli errori che facciamo possono essere uno dei nostri più importanti maestri, ma solo se siamo preparati a usarli per imparare. La determinazione di imparare da un errore e di commettere un dato errore solo una volta dovrebbe far parte dell'autoapprendimento durante l'intera vita professionale".

Negli USA il warfarin, responsabile diretto della morte di questo paziente, è fra i dieci farmaci con la maggior incidenza di eventi avversi gravi negli anni dal 1990 al 2006, e dal 2006 è etichettato con un box warning come farmaco a rischio¹⁶. Nel paziente di Spence il metabolismo del warfarin, accelerato dal barbiturico, era divenuto più lento alla sospensione dello stesso barbiturico, determinando un eccesso dell'effetto anticoagulante, l'emorragia e la morte. L'evento avverso seguì dunque il venir meno di una interazione. Più spesso, gli eventi avversi sono causati dallo stabilirsi di una interazione, un rischio che è maggiore negli anziani per la coesistenza di comorbidità, multiterapia (con prescrizioni di medici diversi reciprocamente ignorate) e ridotta capacità di omeostasi¹⁷.

Perdonare, e ricordare¹⁸

Una paziente operata di una colecistectomia di routine ebbe un decorso tempestoso, con ittero di crescente intensità, e morì dopo una lunga e penosa agonia. Novizio com'ero, solo dopo tempo compresi che l'operatore – un chirurgo anziano da me molto ammirato – aveva inavvertitamente legato il dotto biliare principale.

Non si ricava dal testo quale esperienza di colecistectomie avesse il chirurgo anziano che aveva operato questa sfortunata paziente. Forse non molta, e l'ammirazione del suo giovane collega era motivata dall'abilità tecnica dell'anziano in altri tipi di chirurgia. È ben dimostrata infatti la correlazione negativa fra il numero di interventi di un certo tipo eseguiti da un particolare chirurgo e l'incidenza di eventi avversi, che per gli interventi e le patologie di maggior impegno si traduce in un aumento di mortalità¹⁹⁻²¹. **bif**

Bibliografia

1. Wagner AM, Santalò M. Uses of error. A correct decision? *Lancet* 2002; 359: 157.
2. Reason J. Understanding adverse events: human factors. In: Vincent C, ed. *Clinical Risk Management*. London: BMJ Publishing Group, 1999: 34.
3. Gunn J. Uses of error. Waiting lists: irritation or death sentence? *Lancet* 2003; 361: 2123.
4. Werch C, Grenard JL, Burnett J, et al. Translation as a function of modality: the potential of brief interventions. *Eval Health Prof* 2006; 29: 89-125.
5. Green LW, Glasgow RE. Evaluating the relevance, generalization, and applicability of research: issues of external validation and translation methodology. *Eval Health Prof* 2006; 29: 126-53.
6. Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008; 299: 211-3.
7. Kerr DJ. Uses of error. Two errors. *Lancet* 2004; 364: 907.
8. Deleve LD. Cancer chemotherapy. In: Kaplowitz N, Deleve LD, eds. *Drug-induced liver disease*. New York: M Dekker Publ, 2003: 593-632.
9. Donyai P, O'Grady K, Jacklin A, et al. The effects of electronic prescribing on the quality of prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 230-7.
10. Lauer MS. Uses of error: more chefs. *Lancet* 2001; 358: 1641.
11. Barrons RW. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1220-32.
12. Pagliaro L, Bobbio M. *Medicina basata sulle evidenze e centrata sul paziente. Un dizionario di termini clinici*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2006: 287-8.
13. De Meer K. Uses of error. Clinical and cultural. *Lancet* 2001; 357: 1796.
14. Spence D. Uses of error. Knowledge gaps. *Lancet* 2001; 358: 1934.
15. Bailey DJ, Arnold MO, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 101-10.
16. Wysowski DK, Nourjgh P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use. A prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1414-9.
17. Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing in elderly people. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370: 185-91.
18. Gale EAM. Uses of error. Forgive, and remember. *Lancet* 2001; 357: 1971.
19. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349: 2117-27.
20. Nordin P, van der Linden W. Volume of procedures and risk of recurrence after repair of groin hernia: national register study. *BMJ* 2008; 336: 934-7.
21. Carter D. The surgeon as a risk factor. *BMJ* 2003; 326: 832-3.

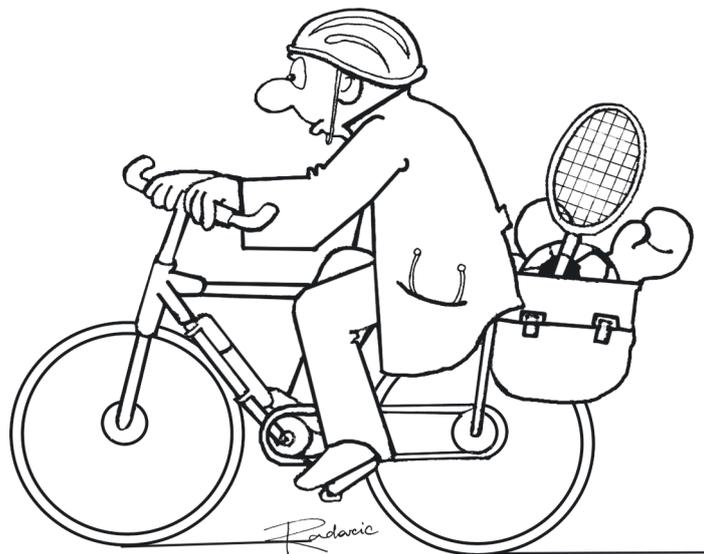
Nella borsa del medico di medicina dello sport

La borsa del medico dello sport è un po' come la borsa di Mary Poppins, perché il medico dello sport è un po' *sui generis*: un medico della mutua con la particolare caratteristica di avere tutti gli assistiti che stranamente fanno sport, si muovono, fanno attività fisica.

Pertanto cosa deve esserci dentro alla sua borsa di medico? Sicuramente quello che c'è anche nella borsa del medico di medicina generale (vedi Bif 4/2008). Infatti, il medico dello sport è un medico di base i cui pazienti sono degli sportivi che non hanno una patologia particolare, ma possono avere tutte le patologie, eccetto quelle geriatriche, e ovviamente subire dei traumi, che sono i problemi peculiari che si trova ad affrontare il medico di medicina dello sport.

Inoltre, va tenuto presente il modo in cui il medico dello sport esplica la sua attività professionale: potrebbe essere un medico ambulatoriale e quindi non avere necessità di una borsa particolare; oppure essere un medico dello sport che lavora con una società sportiva; in questo caso, lavorando presso la società, avrà a disposizione tutto quello di cui necessita e non avrà esigenze particolari legate alla borsa avendo un armadietto fornito di tutto in cui, a parte ciò che serve in una situazione di tipo ambulatoriale o di studio privato, deve trovare spazio il materiale specifico per far fronte alla patologia più probabile per uno sportivo: la patologia traumatica. E come per il medico di medicina generale, anche la borsa del medico dello sport dovrà tenere conto dell'evento acuto, dell'incidente, non potendo essere sprovvista di tutto quello che serve per fare un minimo di pronto soccorso: dalla piccolissima chirurgia, come bloccare una emorragia, togliere/mettere punti di sutura, alla pulizia di una ferita, all'intervento su un trauma contusivo o distorsivo.

Va anche considerato che il medico dello sport è, sì, il medico degli atleti ma quando è in trasferta, che è un'altra situazione tipica in cui si trova ad operare, non si occupa solo degli atleti, ma della squadra in generale, e della squadra fanno parte anche dirigenti, allenatori, preparatori fisici, lo stesso fisioterapista (che possono essere giovani ma possono essere anche anziani o essere affetti da una o più patologie); divenendo un punto di



riferimento per tutti. Quindi il medico dello sport deve essere pronto anche a far fronte a delle situazioni che non hanno niente a che vedere con gli atleti e i giovani sportivi. Ecco perché il riferimento al medico di medicina generale: il dirigente può essere diabetico, iperteso, cardiopatico, ecc.

Le peculiarità della borsa del medico dello sport sono legate fondamentalmente al fatto di seguire gli atleti e quindi al rischio del trauma, dipendendo chiaramente dalla disciplina sportiva che il medico è chiamato a seguire: un conto sono le bocce, un conto il canottaggio, un conto il rugby o gli sport di combattimento (ad esempio lotta, judo), ecc.

E ancora: il medico sportivo segue la squadra o è chiamato a fare quella che in termini tecnici si chiama "assistenza gara"? Se opera sul campo deve far fronte non solo a quanto succede agli atleti chiamati a disputare la competizione, ma anche al pubblico. Un po' come il medico che fa assistenza in teatro: deve essere pronto ad intervenire sia nei camerini con l'attore (l'equivalente dell'atleta), sia in sala con il pubblico.

Il medico dello sport, tra l'altro, può essere chiamato ad operare in diversi luoghi: in una città grande, in una piccola località, all'estero, in paesi molto diversi da quello di origine, o in paesi in difficoltà. Nel caso di paesi in difficoltà, la borsa del medico dello sport deve prevedere molte più cose...

Infine, ma non per importanza, la borsa del medico dello sport deve tenere conto di una questione molto delicata, quella dei farmaci ritenuti doping: molti farmaci da banco sono ritenuti tali. Dunque, nella borsa del medico dello sport devono comunque esserci questi farmaci come pure altri farmaci "dopanti" necessari per il pronto soccorso. Se, ad esempio, un atleta avesse una crisi di asma, bisognerebbe intervenire con i farmaci necessari, anche se contemplati nella lista dei farmaci vietati dalle norme dell'Agenzia Mondiale Anti-Doping (WADA). **bif**

Materiale sanitario

<ul style="list-style-type: none"> • Disinfettanti e detergenti • Sostanze repellenti contro le zanzare e altri insetti • Glucosio 33% fl. 10 cc • Soluzione fisiologica fl. 10 cc • Kit per medicazione e per sutura • Neomercuriocromo • Integratori idro-salini-energetici 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamponi nasali emostatici • Cerotti medicati (varie misure) • Cotone idrofilo medicale • Rete tubolare elastica (varie misure) • Cerotti non medicati • Ghiaccio spray • Criopack • Guanti monouso • Bisturi monouso 	<ul style="list-style-type: none"> • Cerotto spray • Argento metallico/benzoile perossido • Cerotti per sutura • Garze sterili • Termometro • Lacci emostatici • Abbassalingua monouso • Siringhe monouso varie misure • Aghi da mesoterapia
--	--	---

Farmaci per il pronto soccorso

<ul style="list-style-type: none"> • Betametasone fosfato disodico • Isosorbide dinitrato 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminofillina • Furosemide • Propranololo cloridrato • Nifedipina 	<ul style="list-style-type: none"> • Etilefrina cloridrato • Salbutamolo solfato • Lidocaina o mepivacaina
---	---	---

Elenco categorie farmaci

<ul style="list-style-type: none"> • Antinfiammatori non steroidei – antipiretici – miorilassanti • Analgesici • Antiedemigeni – venotropi • Antibatterici e antimicotici • Ipnotici e ansiolitici 	<ul style="list-style-type: none"> • Respiratori (mucolitici, sedativi della tosse, espettoranti ed emollienti) • Gastroenterici (antispastici, antisecretivi, protettivi della mucosa gastrica, lassativi, antidiarroidici, antiemorroidari, antiemetici) 	<ul style="list-style-type: none"> • Emostatici • Antitrombotici • Antistaminici non sedativi • Oftalmici – otologici – stomatologici – rinologici – dermatologici
---	--	--

Un valido strumento per un corretto uso dei farmaci: la nuova GUF

La Guida all'Uso dei Farmaci (GUF), giunta alla sua 5^a edizione, continua a rappresentare un valido strumento per la promozione di un corretto uso dei farmaci.

Questa nuova edizione, come le precedenti, è tratta dal volume n. 55 del British National Formulary (prestigiosa pubblicazione realizzata da anni in Gran Bretagna dalla collaborazione tra la British Medical Association e la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain) ed è adeguata al contesto italiano in base alla disponibilità dei prodotti e alle indicazioni per cui sono autorizzati nel nostro paese.

I contenuti della Guida sono organizzati per sezioni: sedici capitoli cui seguono le schede dei principi attivi e sei appendici.

La nuova edizione, inoltre, si distingue dalle precedenti per essere strutturata, all'interno delle sezioni, anche per quesiti clinici.

Ciascun capitolo è preceduto da un'introduzione di carattere generale e per ciascun principio attivo vengono riportate le indicazioni, le avvertenze, le con-



troindicazioni, gli effetti indesiderati, la posologia, i nomi commerciali, la confezione, il prezzo e la classe di rimborsabilità.

Pensata per il medico e il farmacista (cui è diretta), la GUF si propone come uno strumento d'informazione indipendente sul farmaco e può essere consultata liberamente anche on line.

È infatti aperto a tutti l'accesso al sito www.guidausofarmaci.it

La versione on line della Guida si presenta sotto forma di ipertesto, è di

facile consultazione ed è consentita la ricerca anche all'interno dei contenuti tramite un apposito motore di ricerca.

Si tratta di un'iniziativa rilevante sul piano della formazione e dell'aggiornamento in quanto consente al medico e al farmacista di avere un testo costantemente aggiornato con tutte le informazioni relative alle indicazioni, agli effetti indesiderati, alle interazioni, al prezzo, alla disponibilità dei farmaci equivalenti e ogni altra utile informazione per una corretta prescrizione dei farmaci. **bif**

www.guidausofarmaci.it è il sito ora rinnovato della Guida all'uso dei farmaci. Visitalo per scoprire tutte le novità della versione cartacea ed elettronica della Guida.

GUIDA ALL'USO DEI FARMACI Sulla base del British National Formulary

Uno strumento per promuovere scelte consapevoli

organizzazione per aree cliniche. Questo diverso rationale pone la malattia al centro e considera il trattamento farmacologico come uno degli strumenti terapeutici per curare o prevenire le varie patologie, ponendo l'accento sui diversi schemi posologici e includendo le segnalazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco in tema di vigilanza.

Il sito della *Guida all'uso dei farmaci 2008* riflette le novità dell'edizione cartacea.

La versione di quest'anno, pur basandosi come le precedenti sulla traduzione del *British National Formulary*, segue una nuova or-

Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa

Da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al **Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza**

1 Iniziali del paziente	2 Data di nascita	3 Sesso	4 Data insorgenza reazione	5 Origine etnica	Codice segnalazione
6 Descrizione reazione ed eventuale diagnosi (se il segnalatore è un medico)					7 Gravità della reazione <input type="radio"/> Grave <input type="checkbox"/> Decesso <input type="checkbox"/> Ospedalizzazione o prolungamento osp. <input type="checkbox"/> Invalidità grave o permanente <input type="checkbox"/> Pericolo di vita <input type="checkbox"/> Anomalie congenite/deficit neonato <input type="radio"/> Non grave
8 Eventuali esami di laboratorio rilevanti per ADR (riportare risultati e data degli accertamenti)					9 Esito <input type="checkbox"/> Risoluzione completa ADR il/...../..... <input type="checkbox"/> Risoluzione con postumi <input type="checkbox"/> Miglioramento <input type="checkbox"/> Reazione invariata o peggiorata <input type="checkbox"/> Decesso il/...../..... <input type="checkbox"/> Dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> Il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> Non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> Causa sconosciuta <input type="checkbox"/> Non disponibile
10 Azioni intraprese (specificare). In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
Informazioni sul farmaco					
11 Farmaco (i) sospetto (i). Nome della specialità medicinale. In caso di vaccini specificare il numero di dosi e/o di richiamo e ora di somministrazione					
A.		12. Lotto		13. Dosaggio/die	
14. Via di somministrazione		15. Durata uso da/...../..... a/...../.....			
B.		12. Lotto		13. Dosaggio/die	
14. Via di somministrazione		15. Durata uso da/...../..... a/...../.....			
C.		12. Lotto		13. Dosaggio/die	
14. Via di somministrazione		15. Durata uso da/...../..... a/...../.....			
16. Il farmaco è stato sospeso?		A. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		B. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
17. La reazione è migliorata dopo la sospensione?		A. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		C. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
18. Il farmaco è stato assunto nuovamente?		A. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		B. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
19. Sono ricomparsi i sintomi dopo la somministrazione?		A. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		C. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
20 Indicazioni o altro motivo per cui il farmaco è stato utilizzato					
A.					
B.					
C.					
21 Farmaco (i) concomitante (i), dosaggio, via di somministrazione, durata trattamento					
22 Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari ecc. (specificare)					
23 Condizioni concomitanti predisponenti (se il farmaco sospetto è un vaccino, riportare anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti la somministrazione)					
Informazioni sulla segnalazione					
24 Qualifica segnalatore <input type="checkbox"/> Medico di Medicina Generale <input type="checkbox"/> Pediatra di Libera Scelta <input type="checkbox"/> Medico Ospedaliero <input type="checkbox"/> Farmacista <input type="checkbox"/> Specialista <input type="checkbox"/> Altro			25 Dati segnalatore Nome e cognome		
26 Data compilazione		28 Codice ASL		Indirizzo	
				Tel e fax	
				E-mail	
27 Firma segnalatore			29 Firma responsabile di Farmacovigilanza		



Scheda variazione dati anagrafici

Inviare via fax al numero
02 248 60 139

o via mail all'indirizzo
poligrafico@eu.dendrite.com

I campi in azzurro sono facoltativi

Cognome		Nome	
Cod. Fiscale			
Dove esercita la sua attività 1 Denominazione struttura (studio medico, ospedale, poliambulatorio, ecc.)			
2 Denominazione reparto (reparto di geriatria, di chirurgia, ecc.)			
Indirizzo			N.
CAP	Località		Prov.
Tel.	Fax	E-mail	

Dove desidera ricevere le nostre comunicazioni scritte (compilare se indirizzo diverso dal precedente)

Indirizzo			N.
CAP	Località		Prov.
Tel.	Fax	E-mail	
Attività esercitata <input type="radio"/> Medico <input type="radio"/> Farmacista ospedaliero <input type="radio"/> Farmacista privato (titolare) <input type="radio"/> Farmacista privato (collaboratore)			
Attività professionale prevalente (Medico di Medicina Generale, Pediatra di Libera Scelta, Medico Ospedaliero o altro) <input type="radio"/> MMG <input type="radio"/> PdLS <input type="radio"/> Med. Osp. <input type="radio"/> Altro			
Specializzazione accademica			
Luogo e data		Firma	

Informativa ai sensi del D.LGS 196/2003 (Codice sulla Privacy)

Per favore legga con attenzione la seguente informativa

I dati acquisiti attraverso la presente scheda saranno trattati da Dendrite Italia Srl, con sede in Sesto San Giovanni – MI, Piazza Indro Montanelli 20, nella sua qualità di Titolare del trattamento, esclusivamente per le finalità connesse alla consegna del Bollettino d'informazione sui farmaci, commissionata dall'AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco, e con modalità anche automatizzate che ne garantiscono in ogni caso la riservatezza.

Ai sensi dell'art. 7 del D.LGS 196/2003 Lei potrà in ogni momento chiedere la conferma dell'esistenza di dati personali; consultare i dati stessi; avere conoscenza dell'origine dei dati nonché della logica e delle finalità del trattamento; ottenere l'individuazione delle categorie di soggetti a cui i dati possono essere comunicati; ottenere la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, nonché l'aggiornamento, la rettifica o, avendo interesse, l'integrazione dei dati; opporsi, in tutto o in parte, per motivi legittimi, al trattamento; nonché opporsi a che tali dati vengano utilizzati ai fini di informazioni commerciali, pubblicitarie o di marketing. Per esercitare i Suoi diritti o per ogni necessità, potrà contattare il Responsabile del trattamento all'indirizzo e-mail privacy@eu.dendrite.com o scrivendo all'Ufficio Privacy presso la sede di Dendrite Italia Srl.

Inviando il presente modulo Lei acconsente al trattamento dei Suoi dati per le finalità e con le modalità di cui all'informativa sopra riportata.



Finalmente in buona compagnia!

Bif online 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

5/08

EDITORIALE

- 193 **Dieci classi di antibiotici...
e non ne rimase nessuno**
La nuova campagna di comunicazione
dell'AIFA

PANORAMI E PERCORSI

- 196 **Fondi regionali di farmacovigilanza**
Come sono stati gestiti i fondi
della farmacovigilanza delle Regioni

AGGIORNAMENTI

Bif watch

- 199 **Sintesi da JAMA, Annals of Internal
Medicine e BMJ**

Strumenti del mestiere

- 201 **Analisi per sottogruppi:
guardare ma non toccare!**

Farsi un'idea

- 204 **I medici usano Internet?**

FARMACOVIGILANZA

- 206 **Didrogesterone in gravidanza**
Pochi dati di efficacia ma qualche
beneficio in donne con aborto abituale
- 209 **Analisi dei segnali:
primo semestre 2008**
L'analisi delle prime 5018 ADR
- 212 **Rimonabant. Il perché
della sospensione**
Il rischio di effetti psichiatrici

Farmacovigilanza news

- 214 **Dear Doctor Letter**

Roastbif

- 215 **Ginseng: scarse evidenze
di interesse terapeutico
e nessuna garanzia di innocuità**

Hai visto mai?

- 219 **Blue Patent V: quali rischi nasconde
questo colorante?**

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

- 223 **Telmisartan: aspettative e delusioni**
Lo studio ONTARGET: alcune conferme,
ma no all'associazione ACE-I/ARB

LA GALLERIA

- 229 **Una storia del doping**
Lo sport e i farmaci
che danno un "aiutino"

ERRORI E DOTTORI

- 233 **Errori di terapia**
Diagnosi o decisione sbagliate,
errore clinico o culturale, lacune
conoscitive. Diversi i fattori
alla base degli errori di terapia.

NELLA BORSA DEL MEDICO

- 236 **Nella borsa del medico
di medicina dello sport**
I farmaci e altro del medico
che assiste lo sport

ATTIVITÀ EDITORIALE DELL'AIFA

- 238 **Un valido strumento per un corretto
uso dei farmaci: la nuova GUF**