

# Bollettino

## Bollettino d'Informazione sui Farmaci

# 1/09

- 18 Studi sui vaccini  
influenzali  
e finanziamenti
- 29 Raptiva: le ragioni  
della sospensione
- 35 Il peperoncino
- 38 Medicinali equivalenti  
vs medicinali  
di riferimento:  
un confronto  
sul piano clinico



Bimestrale  
dell'Agenzia  
Italiana  
del Farmaco



## Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore responsabile  
e 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.

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  
a marzo 2009.

Stampa  
**Istituto Poligrafico**  
**e Zecca dello Stato**

### come autore

**A. Addis**  
**G. Angiello**  
**M.C. Barbera**  
**M. Baroncini**  
**L. De Fiore**  
**F. Firenzuoli**  
**N.G. Mangano**  
**E. Matarangolo**  
**G. Milano**  
**L. Pierattini**  
**G. Rasi**  
**B.M. Sagone**  
**C. Santuccio**  
**V. Severi**  
**G. Toffol**  
**R. Turno**

### come collaboratore

**E. Donnarumma**  
**P. Folino Gallo**  
**E. Marotta**  
**I. Pagano**  
**L. Tonon**  
**M. Venegoni**

Tra gli autori del numero 6/2008  
va annoverato anche **A. Battaggia**.  
Ci scusiamo dell'errore con l'autore.

# Il potenziamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco

**Maggiori risorse per la tutela della salute e migliori opportunità di crescita per l'industria farmaceutica italiana**

**C**on l'approvazione della Legge n. 14 del 27 febbraio 2009 la pianta organica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è stata rideterminata nel numero di 450 unità, consentendo di giungere, nell'arco dei prossimi tre anni, ad un considerevole ampliamento della dotazione di personale finora sotto dimensionata in rapporto alle funzioni da svolgere.

Tale importante risultato, che rappresenta una evidente espressione della grande attenzione manifestata dal Governo e dal Parlamento nel sostenere l'AIFA nel percorso di rinnovamento e di crescita intrapreso, consentirà di ottimizzare progressivamente i processi registrativi, ispettivi e di farmacovigilanza e di giungere all'armonizzazione delle procedure agli standard quali-quantitativi delle altre Agenzie regolatorie europee.

Grazie al rafforzamento del proprio organico, che si tradurrà in un'organizzazione più snella, strutturata ed efficace, l'AIFA potrà certamente offrire risposte più adeguate alle necessità di cura dei cittadini garantendo livelli sempre più elevati di qualità, sicurezza ed efficacia delle terapie e favorendo una sempre maggiore disponibilità di farmaci innovativi.

Questo incremento di personale, che peraltro non inciderà sul bilancio dello Stato, essendo previsto l'utilizzo di risorse proprie derivanti dalle tariffe dovute dalle Aziende farmaceutiche per i servizi prestati attualmente, versate in parte all'AIFA, consentirà all'Agenzia di giungere ad un repentino recupero dell'efficienza regolatoria ed ispettiva e di superare le criticità operative e organizzative con le quali si è dovuta confrontare sino ad oggi.

Ma non è tutto. Con il potenziamento e il consolidamento della propria struttura, l'AIFA potrà non solo assicurare il corretto assolvimento delle funzioni istituzionali, la piena realizzazione degli obiettivi strategici attribuiti dalla norma istitutiva e la puntuale rispondenza alle disposizioni previste dalla legislazione farmaceutica vigente, ma anche garantire al Paese un'Agenzia regolatoria in grado di competere nello scenario internazionale, di favorire una maggiore attrattività del sistema e di sostenere lo sviluppo dell'intero settore industriale farmaceutico offrendo la garanzia di un quadro regolatorio stabile e la certezza dei tempi necessari per ottenere le autorizzazioni alla produzione dei farmaci.

Al percorso di rinnovamento e di riorganizzazione dell'AIFA avviato con l'incremento della dotazione organica dell'Agenzia, e che vedrà la sua piena realizzazione nel più ampio progetto di riordino previsto dalla legge, va quindi senz'altro attribuita una valenza strategica di grande rilievo per la salute pubblica e per il Sistema Paese.

*Prof. Guido Rasi  
Direttore Generale  
Agenzia Italiana del Farmaco*

# L'informazione sui farmaci definisce un nuovo orizzonte

In fondo di cos'altro si dovrebbe occupare un bollettino come il nostro se non proprio del tema dell'informazione? Naturalmente ci siamo spesso soffermati ad affrontare gli aspetti etici<sup>1</sup>, metodologici<sup>2,3</sup>, e anche tecnologici<sup>4-7</sup> del settore ma certo è che a ritornare sul tema non si corre il rischio di esaurire le possibilità di approfondimento. Vale la pena dunque di riprendere il discorso con il primo editoriale del 2009, soprattutto perché in pentola bollono novità che potrebbero modificare – e di molto – lo scenario attuale dell'informazione sui farmaci.

La principale questione sul tappeto è la proposta della Commissione Europea in tema di informazione al pubblico sui medicinali che sarà prossimamente discussa all'Europarlamento di Strasburgo. Si tratta di una possibile nuova legge comunitaria che potrebbe permettere alle aziende farmaceutiche di proporre direttamente al pubblico un tipo di informazione che fino ad oggi non è mai stata consentita. Pur rimanendo il divieto di fare pubblicità ai medicinali soggetti a prescrizione medica (*Direct to Consumer Advertising*), le aziende potrebbero condurre delle campagne informative “non promozionali” attraverso riviste specializzate ed internet. La proposta è frutto del lungo lavoro di un tavolo tecnico europeo (vedi l'articolo a pagina 8), che ha cercato di definire modi e caratteristiche di questo nuovo tipo di informazione. Purtroppo, non sembra che i risultati siano andati molto al di là di una dichiarazione d'intenti e dei suggerimenti generali per la realizzazione di un'informazione che sia slegata dalle logiche di mercato e che contribuisca a rendere un servizio alla

migliore conoscenza dei medicinali da parte dei cittadini.

Sarà interessante vedere come tali raccomandazioni verranno poi tradotte nella pratica in termini di regole e controlli da effettuare in ogni singolo Paese. In ogni modo la novità fondamentale non può sfuggire ai più: si tratta di una nuova cornice regolatoria che ridefinirà immancabilmente il metodo ed i contenuti dei messaggi informativi che fino ad oggi siamo abituati a vedere.

Impossibile pensare che tutto ciò non avrà un riflesso sull'attenzione con cui i rischi e i benefici dei medicinali sono trattati da parte dei grandi mezzi di

**Una possibile nuova legge comunitaria potrebbe permettere alle aziende farmaceutiche di proporre direttamente al pubblico un tipo di informazione fino ad oggi mai consentita.**

comunicazione. Per questo è importante ragionare non soltanto sulle regole ma anche – ci proviamo in questo numero a pagina 4 – confrontando il nostro punto di vista con l'opinione di esperti di giornalismo scientifico e sanitario riguardo a come è possibile attrezzarsi rispetto ad un'informazione sui medicinali che cambia.

In realtà non siamo i soli a preoccuparci del peso che i “media” hanno nell'influenzare la percezione del pubblico sulla sicurezza e efficacia dei nuovi e vecchi medicinali. Basterà ricordare alcuni esempi che hanno

fatto scuola nel creare infondate speranze (caso Di Bella) o nel nascondere reali pericoli (caso COX-2), per capire che i modi e i contenuti sui farmaci maggiormente discussi sui media non rispondono sempre ad una logica di necessità informativo-terapeutica reale del pubblico. Spesso capita, invece, che la comunicazione in questo ambito risponda ad istanze diverse, quali la politica, il mercato o altro ancora.

A questo punto vale la pena di chiedersi se la novità sostanziale rappresentata dall'entrata in campo delle aziende nell'arena di chi fa informazione "non promozionale" sui medicinali cambierà tali fenomeni. Se sì, in che maniera aiuterà o meno il cittadino a orientarsi nella già complicata giungla informativa che riguarda in generale la sanità ed in particolare il settore farmaceutico?

Per provare a sperimentare questo ipotetico, e probabilmente prossimo, scenario dobbiamo immaginare di trovarci già nella situazione in cui i farmaci, anche quelli che stanno fuori dalla sfera dell'automedicazione, potranno avere un corollario di informazioni reperibile indipendentemente dall'operatore sanitario medico-farmacista. Ciò vorrebbe dire che se pur la gestione del farmaco, la sua scelta, la sua distribuzione dovranno continuare ad essere strettamente legate ad una professionalità sanitaria che ne controlli l'uso da parte del paziente, l'informazione ad esse collegata potrà sganciarsi da tale associazione e viaggiare liberamente e direttamente al "consumatore".

Ponendo anche il presupposto di riuscire veramente a fare in modo che si tratti di una informazione davvero indipendente da logiche "profit" – e legata semplicemente ai disagi, alle patologie o alla salute – in che maniera il soggetto privato potrà contribuirvi mantenendola effettivamente scollegata dal "suo" prodotto? Potrà essere critica e autocritica? È chiaro che molti hanno già proposto la necessità di un sistema di controlli che impedisca gli abusi. Risulta però difficile immaginarne

di efficaci ma contemporaneamente privi di pesanti e complicate procedure di accertamento e verifica.

Per continuare il test, più pragmaticamente, potremmo ragionare sulla base dei modelli che già oggi consentono al profit di comunicare direttamente al pubblico. Si tratta del caso delle campagne informative sui vaccini che, anche sotto la vigente normativa, possono essere effettuate dalle aziende previa verifica da parte dell'ex Ministero della Salute. L'analisi di ciò che recentemente abbiamo visto transitare in termini di campagna di comunicazione delle aziende sul vaccino contro l'HPV ci serve come esempio per verificare se e come il contributo diretto del settore profit ha nei fatti aiutato l'operatore sanitario a comunicare ed il pubblico in genere a comprendere, le corrette informazioni, i rischi e i dati di efficacia del vaccino stesso.

Proponiamo di condurre ciascuno questa analisi come un test personale di verifica dei termini del dibattito.

Il Bif naturalmente continuerà a mantenere alta l'attenzione sul tema dell'informazione sui farmaci e rammentiamo che recentemente ha lanciato, attraverso il sito Bif online, una indagine tra gli operatori che speriamo ci dia un saggio di ciò che pensano sul tema i nostri lettori. Si tratta di un interesse che non è dettato solo dal rispetto dovuto alla nostra testata ma è anche frutto della convinzione che l'evoluzione dei mezzi e delle regole dell'informazione sui farmaci rappresentano un passaggio importante per la definizione dei ruoli e dei compiti degli operatori sanitari coinvolti nell'uso dei medicinali. **bif**

### Bibliografia

1. Direct-to-consumer advertising. Per informare o persuadere? Bif 2006; 5: 193-4.
2. Cosa i medici vogliono sapere e come cercano le informazioni. Bif 2008; 2: 63-5.
3. La comunicazione senza informazione. Bif 2007; 2: 90-1.
4. Il medico usa i blog? Bif 2008; 6: 257-8.
5. I medici usano Internet? Bif 2008; 5: 204-5.
6. I medici usano il computer? Bif 2008; 2: 66-7.
7. La magia di Internet aiuterà la nostra salute? Bif 2007; 5: 231-4.

## Ma i giornalisti scientifici fanno buona comunicazione?

**N**on può essere considerato casuale (e quindi non significativo) che l'articolo di apertura del primo numero del 2009 di un'autorevole rivista internazionale come il *New England Journal of Medicine* si interroghi "criticamente" sulla comunicazione di notizie mediche e di salute da parte della stampa. E se l'incipit – in senso strettamente filologico (come prima frase o prima serie di parole) – è notoriamente cosa seria ed importante, che sia di un romanzo, di una pièce teatrale, o di una sinfonia, allora lo è anche l'avvio di quell'articolo: "che ne siano o meno consapevoli, nel riportare notizie sugli sviluppi della medicina e delle cure, i giornalisti trasmettono messaggi sulla salute che possono influenzare il comportamento di medici e pazienti", afferma Susan Dentzer – editor-in-chief di *Health Affairs* – autrice della "Perspective" del NEJM<sup>1</sup>; e "abbiamo – prosegue la Dentzer – la responsabilità di mantenerci ai più alti livelli se esiste l'eventualità che medici e pazienti agiscano sulla base di quanto noi scriviamo".

Eppure la comunicazione sulla salute per mano di giornalisti risulta a volte erronea o quantomeno fuorviante. Perché? Secondo la Dentzer, le ragioni sarebbero da ricercare:

- in una certa mancanza di preparazione e/o incapacità di interpretazione e poi trasmissione dei risultati degli studi clinici;
- in una certa insicurezza circa il proprio ruolo nel comunicare di salute e medicina (qual è esattamente il compito di un giornalista in questo campo? riportare solo la "novità"? fornire il quadro generale?);
- e soprattutto, nella difficoltà di cogliere la complessità delle realtà che ci si accinge a trasmettere e di fornire il giusto contesto nel quale collocare tali informazioni ("... per i fatti di salute, piuttosto che il bianco e nero, si devono usare tutte le tonalità del grigio in modo da poter dipingere un quadro comprensivo di realtà che sono inevitabilmente complesse"<sup>1</sup>).

Per la Dentzer sembrerebbe, allora, che la chiave di volta per una corretta trasmissione di notizie relative a medicina e salute risieda in una comunicazione accu-

rata, completa ed equilibrata; che non sacrifichi in alcun modo la complessità dei fatti; e che inserisca i nuovi sviluppi in un contesto logico e ragionevole agli occhi di lettori o spettatori.

La questione non è solo delicata, ma già di per sé complessa; viene ragionevolmente da pensare che non riguardi infatti solo i giornalisti da una parte e i fatti e le notizie dall'altra. Sulla scena della comunicazione medico-scientifica si muovono anche altri attori, altrettanto importanti: i medici e i ricercatori e il loro modo di rapportarsi con giornalisti e media; le istituzioni scientifiche, le autorità regolatorie e l'industria farmaceutica le quali, anch'esse – sebbene evidentemente con obiettivi molto diversi – contribuiscono necessariamente ai contenuti ma anche alla "forma" delle notizie.

Inoltre, chi oggi fa giornalismo scientifico non può trascurare né la facilità con cui, in generale, è possibile reperire notizie ed informazioni su farmaci, patologie, terapie e quant'altro abbia a che fare con la salute (senza obbligatoriamente rivolgersi ad un medico o ad un esperto); né la maggiore competenza e conoscenza che il paziente stesso ha in fatto di salute, paziente che – per il giornalista – è al contempo lettore e spettatore di notizie.

Viste la complessità della questione e le sue tante sfaccettature e sfumature, il Bif ha ritenuto opportuno nonché utile raccogliere le opinioni di alcuni giornalisti della carta stampata e rappresentanti del mondo della comunicazione e dell'informazione che proprio di salute e medicina si occupano.



1. Dentzer S. Communicating medical news. Pitfalls of health care journalism. *N Engl J Med* 2009; 360: 1-3.

**Intervista a: *Gianna Milano (Caporedattrice di medicina e salute a "Panorama"),  
Bianca Maria Sagone (Caporedattrice di Yahoo! Salute)  
Roberto Turno (Coordinatore editoriale di "Il Sole 24 ore Sanità").***

**Informare/scrivere di salute (piuttosto che di politica o economia, ecc.), e in particolare di farmaci, è un'attività giornalistica "diversa" dalle altre?**

**G. MILANO**

Esiste un'etica dell'informazione che vale per qualsiasi argomento, che sia la politica estera o l'economia. Fare una corretta informazione è esercizio di democrazia. Tuttavia ritengo che informare sulla salute e sui farmaci richieda da parte del giornalista un'attenzione particolare. Maggiore obiettività, per esempio, ma anche trasparenza e competenza. In gioco è la salute e, come ha scritto Marcia Angell, già direttrice del *New England Journal of Medicine*, e autrice del saggio *Pharma&Co.*, "la disinformazione non è innocua". Non solo quella medica, ovviamente.

**B.M. SAGONE**

Nella società attuale, sottoposta ad un surplus di stimoli informativi, la funzione del giornalismo è tanto indispensabile quanto controversa, per la sua vocazione a incidere sulle coscienze, sollecitando dei cambiamenti. Ciò assume ancora più rilevanza quando l'informazione riguarda il "bene" salute e i mezzi per raggiungerlo. È dunque soprattutto per le sue ovvie implicazioni etiche che scrivere di salute può essere considerata un'attività giornalistica diversa dalle altre: non ci si limita ad orientare le idee del lettore, ma si può incidere anche sul suo stile di vita e sulle sue scelte terapeutiche. Tanto più in considerazione del fatto che, essendo tramontato il modello "paternalistico" della medicina, il cittadino/paziente si trova a dover operare delle scelte, spesso difficili e delicate, in cui non sempre viene supportato adeguatamente dai medici; in molti casi, dunque, si rivolge ai mezzi di informazione e a internet per farsi un'opinione più approfondita sulla strategia terapeutica da seguire, per verificare se ci sono alternative, per scegliere il "miglior" centro a cui affidarsi.

**R. TURNO**

Scrivere e informare "di salute" presuppone il possesso del medesimo bagaglio di attrezzi che qualsiasi giornalista dovrebbe possedere. Si occupi di musica, di cronaca nera, di economia, di finanza, di sport, di pesca o di caccia. Certo, le medicine non sono patate, la salute ci interessa troppo. Ma anche gli affari in Borsa, per dire, non sono patate... Intendo dire che non si può informare su ciò che non si conosce, non si può divulgare (cioè: spiegare chiaramente

e far capire) quel che non si è capito. E ancora: non si può "informare correttamente", che poi è il lato eticamente sensibile della faccenda, se non si è liberi da condizionamenti di qualsiasi genere. In primo luogo da interessi economici, di carriera, di potere. Per questo ho usato il condizionale: la categoria dei giornalisti, in genere, possiede davvero e sempre e comunque la giusta cassetta degli attrezzi per svolgere al meglio il proprio dovere? Io credo di no, e per tante ragioni. Legate anche in partenza al fatto che gli editori "puri" praticamente non esistono e che sempre più il peso delle proprietà e degli interessi economici, e dei condizionamenti diretti e indiretti che ciò comporta, limita e in qualche modo derubrica il sacro fuoco della "libera informazione". Ma la categoria ha le sue colpe, spesso gravissime. Chissà che creare l'Ecm per i giornalisti (ma chi gliela insegna e quanto guadagnerebbe il formatore e chi lo pagherebbe?) non possa rappresentare una delle soluzioni. Magari rendendo pubblici, a beneficio dei lettori, stipendi, prebende e conti correnti.

**Da cosa è fatto un buon giornalismo scientifico? Quali sono le cause di una comunicazione fuorviante? E di queste, quali possono essere corrette?**

**G. MILANO**

Il primo requisito è l'onestà intellettuale; se manca, allora il rischio è che si aprano le porte all'informazione fuorviante. Si è parlato molto, e si parla molto, di conflitto di interessi: anche il giornalista scientifico non è immune da questo tarlo. Viaggi pagati per partecipare a congressi in zone amene, regali, e altri incentivi possono influire sul taglio da dare all'articolo, sulla scelta degli esperti da intervistare, e sulle conclusioni. Conclusioni che, in assenza di obiettività e di contestualizzazione dell'argomento, possono indurre a scelte che sono più nell'interesse dell'industria (o del medico) che del paziente.

Circa come correggere le cause della comunicazione fuorviante, è un discorso complesso che dovrebbe richiedere una maggiore consapevolezza da parte dei giornalisti dei tranelli in cui è possibile cadere, delle subdole strategie del mercato e del rischio di rivolgersi ad esperti con un conflitto di interessi non dichiarato. Per chi comincia a fare il giornalista scientifico occorrono quindi buoni maestri e corsi di formazione *ad hoc*. Oltre che un'indiscussa onestà.

**B.M. SAGONE**

Idealmente, un buon pezzo di giornalismo medico-scientifico dovrebbe fornire un'informazione critica, in grado di dare al lettore un quadro generale ma ben contestualizzato di un tema sanitario/terapeutico, che lo aiuti a farsi un'idea del problema e delle ricadute che potrebbe avere sulla sua salute, su quella dei suoi familiari e su quella degli altri cittadini; dovrebbe dunque essere equilibrato, quanto più possibile oggettivo e non utilizzare la "chiave" del sensazionalismo. È ovvio, infatti, che un'azione disinformatrice che riguarda la salute può avere effetti estremamente negativi non solo sul singolo ma sull'intera rete socio-sanitaria, creando ad esempio false aspettative riguardo ad una cura o "screditando" alcune importanti figure di riferimento.

Per quanto riguarda le cause di questa comunicazione fuorviante, vengono principalmente additate la scarsa preparazione scientifica dei giornalisti e la non sempre adeguata capacità di interpretare e riportare i dati rilevanti delle ricerche cliniche, ma questi non sono che alcuni dei possibili aspetti negativi. Basti pensare, ad esempio, al ruolo giocato dai sempre più pressanti conflitti di interesse, che possono coinvolgere ricercatori, società scientifiche e associazioni di pazienti, aziende farmaceutiche e sanitarie...

Quali sono i possibili correttivi? Naturalmente la premessa essenziale è che il giornalista scriva di cose che conosce o su cui si è documentato, in termini non equivocabili e analizzando le fonti con un atteggiamento che si potrebbe definire di "scetticismo costruttivo". Deve dunque avere un sufficiente bagaglio di professionalità, da mettere al servizio di un'informazione che sia etica, trasparente e quanto più possibile libera da condizionamenti.

**R. TURNO**

Io non sono un "giornalista scientifico": mi occupo di Sanità, più dal versante economico-finanziario-gestionale-politico, e devo dire che mi basta. Quanto alla Sanità, è chiaro, un peso relevantissimo lo hanno gli interessi che stanno "dietro" le notizie: se parliamo di farmaci che ci faranno campare cent'anni, di miracoli anti-tumore, di cure definitive per il diabete, e via rendicontando tutte le mirabolanti novità spesso ipertitolate e strillate a nove colonne. Non dimenticherò mai la vicenda "Di Bella" e le gravissime responsabilità del circo dei media. Cautela, massimo approfondimento, capacità di arrivare alle fonti migliori e alle interpretazioni sempre fuori dalle parti (ovvero: dagli interessi) devono (dovrebbero) guidare la nostra mano, riga per riga, virgola per virgola, citazione per citazione. È sempre così? Non è che, in certi casi, sia meglio non dare una notizia, e rischiare il temutissimo "buco" dalla concorrenza?

## A fronte di una giusta e necessaria "semplificazione dei fatti", in che senso si rischia di trascurare proprio una certa complessità delle notizie riguardanti la salute, la medicina e i farmaci?

**G. MILANO**

Da anni scrivo di medicina e salute e non credo che la "semplificazione" nel porgere un argomento possa venire a detrimento della sostanza. Anche un breve pezzo può e deve essere corretto, anche se semplice. La storia che brevità e mancanza di tempo siano responsabili di una cattiva informazione non è difendibile. Per comunicare in modo chiaro, prima di tutto è importante capire. "Short, tense and clear" è il motto inglese per un buon giornalismo che ho fatto mio.

**B.M. SAGONE**

È intuitivo che, per poter veicolare in maniera corretta ad un ampio pubblico delle informazioni complesse e superspecialistiche, si devono necessariamente trascurare i dettagli "tecnici" per concentrarsi sul messaggio. Senz'altro la complessità dell'originale notizia scientifica viene in qualche modo sacrificata, anche in ragione delle poche centinaia di parole che solitamente si hanno a disposizione, ma probabilmente sarebbe ancora più "disinformatrice" trasferire al lettore dei dati che non è in grado di interpretare o può interpretare in maniera scorretta. Penso, ad esempio, ad alcuni dettagli sulla conduzione degli studi clinici, sui loro risultati in termini "relativi" e dunque sulla loro effettiva trasferibilità nella pratica clinica...

**R. TURNO**

Questo è sicuramente uno dei punti che può (potrebbe) andare a discolpa della categoria. L'informazione corre terribilmente veloce oramai, le potenziali notizie nel giro di dieci anni sono più che centuplicate. Ecco: controllare tutto è davvero difficile. Poi c'è il capo servizio che ti rincorre, il capo redattore che ti spreme, il direttore che ti striglia. Peccato che non sempre c'è il senso etico di sé e della professione, manca la forza di dire "no". E con la crisi che incalza, aggringerei, il lato debole della professione giornalistica rischia di aumentare ancora. Si vanno riducendo le redazioni, calano i posti di lavoro, quelli fissi poi... Giustamente per la Sanità si pensa subito all'industria farmaceutica, ai produttori di questo o di quell'altro apparecchio, a chi ridicolizza il sistema pubblico solo perché vuole fare gli interessi del privato e non perché ha sacri principi e ideali da perorare. Forse che spingere un certo film, una certa azione in borsa, un calciatore può non avere dietro interessi specifici da sostenere? Nel nostro giro si dice che le "peggio marchette" avvengono nello sport... Io non ci credo, però a pensar male spesso non si fa peccato.

## La popolarità di internet comporta un rischio maggiore di perdita del contesto delle informazioni?

**G. MILANO**

Direi che internet comporta il rischio di parcellizzare l'informazione, di privarla di un contesto necessario per ricavare gli strumenti che aiutino il lettore a farsi un'idea di un argomento (per esempio un farmaco). Inoltre, l'industria farmaceutica sta già usando internet con strategie molto sottili per fare giungere i suoi messaggi ai possibili consumatori in maniera mascherata. Del resto, come è stato denunciato, ci sono voci di Wikipedia che sono state "modificate" dall'industria per promuovere questo o quel farmaco.

**B.M. SAGONE**

Senz'altro il pericolo esiste, soprattutto perché su internet si creano dei canali comunicativi "alternativi" su cui le informazioni viaggiano con grande velocità e pervasività, con il rischio di perdere lungo la strada alcuni dettagli, anche importanti, o di essere snaturate. Se ci si affida a fonti attendibili, ritengo si tratti tuttavia di un rischio minimizzabile. Per questo è importante che il cittadino sia sensibilizzato su questo problema e non si affidi acriticamente alle prime risultanze che trova con l'ausilio dei motori di ricerca.

## Quanto e in che modo le informazioni via internet possono condizionare la prescrizione e l'uso dei farmaci?

**G. MILANO**

Le informazioni su internet possono venire condizionate in molti e infiniti modi di cui è difficile rendersi conto, a meno di essere informati. E tra coloro che ritengo debbano essere informati ci sono i cittadini ma anche i medici, sia gli uni sia gli altri spesso si fidano ciecamente di quanto leggono su internet in maniera acritica. Di recente Healthy Skepticism, un sito australiano di informazione indipendente sui farmaci ([www.healthyskepticism.com](http://www.healthyskepticism.com)), ha pubblicato online un interessante articolo, "Pharmaceutical marketing and the internet": [www.australianprescriber.com/magazine/31/1/2/4](http://www.australianprescriber.com/magazine/31/1/2/4).

Leggere per credere. Bigpharma sta traendo vantaggio dal nuovo mezzo mediatico per promuovere i suoi prodotti: edetailing, website interattivi, blog, promozioni via email, network sociali come You Tube, MySpace e perfino Facebook....

**B.M. SAGONE**

Molto, a mio avviso. Le persone sono oggi estremamente attente al tema della salute, più informate e più esigenti, ed uno

degli strumenti che ha favorito il cambiamento è proprio internet. Questo fenomeno ha prodotto una serie di trasformazioni nella relazione medico-paziente, di cui non si possono disconoscere gli elementi positivi. Secondo quanto emerso da un recente rapporto del CENSIS, la stragrande maggioranza della popolazione riconosce ai farmaci di aver contribuito in maniera decisiva a sconfiggere malattie che erano mortali, a permettere di convivere con le patologie croniche e a migliorare in genere la qualità della vita. Sempre secondo questo rapporto, tuttavia, il farmaco non viene assunto acriticamente ma solo dopo aver consultato un esperto, in particolare il medico di medicina generale o – se del caso – il farmacista. In sostanza, le informazioni sui farmaci e le terapie disponibili vengono da molti ricercate su internet dopo aver ricevuto una diagnosi, ma vengono poi discusse con il medico curante, fenomeno che ha contribuito a far prevalere un modello di scelta terapeutica "condivisa". Perciò, anche se non bisogna trascurare gli effetti negativi che naturalmente produce un'informazione scorretta, o decontestualizzata, reperita su internet, non si può d'altronde negare che una comunicazione corretta e trasparente sul farmaco può – nella sua forma ottimale – incentivare il dialogo con il medico e produrre una sorta di "democratizzazione" del sapere scientifico. Il web, peraltro, viene sfruttato dagli stessi medici, dalle organizzazioni e aziende sanitarie, per costruire un rapporto diretto con il cittadino-utente, e spesso i media si trovano a fare da tramite in questo canale comunicativo che sempre più sta diventando una risorsa utile quanto imprescindibile. L'importante è che tutte le parti in causa ne facciano buon uso...

**R. TURNO**

La tecnologia, come la scienza, non la fermi. Devi saperla dominare, guidare e indirizzare a buon fine. Devi guidarla, non farti guidare. Indietro non si torna, il luddismo ha perso da tempo. È chiaro che tutti, e i pazienti per primi, avranno a disposizione più strumenti per informarsi. Che poi le informazioni siano buone o meno, è altra cosa. Ma questo valeva anche prima: quante colpe hanno la classe medica e il mondo scientifico, assisi sul trono del "sappiamo tutto noi"? Quante responsabilità hanno gli operatori dell'autoreferenzialità del sistema e della sua innata incapacità di comunicare? Che poi i giornalisti non siano sempre all'altezza, forse, è anche loro responsabilità. Se lo ricordino. **bif**

# Pharmaceutical Forum. Quali conclusioni?

**C**i sono voluti quasi tre anni di lavoro ma alla fine il Pharmaceutical Forum ha finalmente prodotto le sue raccomandazioni su cui ora la Commissione Europea ha presentato una proposta per un pacchetto di nuove norme che il Parlamento Europeo si troverà a breve a votare. Si tratta di nuove regole che riguarderanno la pubblicità, il mercato, la contraffazione e la vigilanza dei farmaci.

## Scopo del Pharmaceutical Forum è quello di condividere procedure di *best practices* nell'ambito della politica del farmaco.

Il Pharmaceutical Forum è nato nel 2005 su iniziativa della Commissione Europea con lo scopo di condividere procedure di *best practices* nell'ambito della politica del farmaco ed esaminare i successi ottenuti in fatto di efficienza nel contesto europeo. Il Forum si proponeva innanzitutto di discutere della competitività dell'industria farmaceutica europea e fare considerazioni connesse alla salute pubblica, focalizzando in particolare l'attenzione sulle seguenti tre aree di interesse: informazione al paziente sulle patologie e le opzioni di trattamento, valutazione dell'efficacia relativa, e prezzi e rimborso dei prodotti medicinali. È stato un confronto importante in cui i diversi attori (pazienti, produttori e distributori di farmaci, operatori sanitari) hanno di fatto presentato i diversi punti di vista facendo contare il peso specifico delle diverse lobby.

Le attività sono state organizzate attraverso tre gruppi di lavoro che si occupavano rispettivamente delle tematiche sopra menzionate: informazione al paziente, efficacia relativa, prezzi e rimborso dei medicinali, ed erano composti da rappresentanti degli Stati Membri e degli stakeholder.

La Steering Committee, il cui compito era quello di organizzare i lavori del Forum provvedendo anche al coordinamento dei gruppi, era composto dai Ministri della Salute degli Stati Membri che hanno assunto la presi-

denza dell'Unione Europea durante la durata del Forum, da un membro del Parlamento Europeo, due membri della Commissione e dagli stessi stakeholder del Forum.

Di seguito si riportano le conclusioni cui sono giunti i tre gruppi suddetti alla fine dei lavori.

### 1. Informazione al paziente

Il Pharmaceutical Forum è partito soprattutto dalla constatazione che le attività di informazione sui farmaci differiscono nei diversi stati membri. Paradossalmente la molteplicità degli approcci – una ricchezza per alcuni – è stata vista come un fattore limitante circa l'accesso da parte dei pazienti alla corretta informazione. I documenti del Forum si dilungano nel cercare criteri e riferimenti per definire una informazione obbiettiva e utile al cittadino. La vera novità è che i produttori dei medicinali potranno, secondo le nuove norme, fare "informazione non promozionale". Quest'ultima definizione ha impegnato molti nel mai riuscito tentativo di individuare una formula che permetta di distinguere l'informazione dalla ben conosciuta pubblicità. Il timore di molti partecipanti è stato quello di trovarsi ancora una volta di fronte alla surrettizia possibilità di avere anche in Europa una sorta di *Direct to Consumer Advertising*, per quanto attenuata e modificata nei termini e nelle possibilità esplicite di pratiche promozionali.

Sono stati, quindi, definiti dei paletti importanti, ma purtroppo ancora limitati all'individuazione delle fonti su cui sarà possibile effettuare l'informazione non promozionale.

### 2. Efficacia relativa

L'obiettivo di questo gruppo è stato quello di sostenere gli Stati Membri nell'analisi dei sistemi per la valutazione dell'efficacia relativa che possano consentire un contenimento della spesa farmaceutica senza perdere di vista l'innovazione.

In generale si tratta di metodiche piuttosto complesse e nuove per molti Stati dell'Unione Europea, che dovrebbero consentire di identificare i farmaci più va-

lidi da immettere sul mercato, sia in termini di efficacia clinica sia di costo-efficacia, e di stabilire un prezzo adeguato per tali farmaci.

Il gruppo ha riconosciuto la necessità di migliorare la disponibilità dei dati sull'efficacia relativa, in particolare i dati post-marketing, e ha stabilito di:

- definire principi di buona pratica clinica per la valutazione dell'efficacia relativa. Si tratta in pratica di realizzare una checklist che possa servire da base per una collaborazione a livello europeo e per una valutazione a livello nazionale;
- fare una ricognizione dei sistemi di valutazione di relative *effectiveness* esistenti;
- affrontare le barriere tecniche e legali che possano impedire lo scambio di dati.

In questo ambito, si è riconosciuta l'importanza per gli Stati Membri di scambiarsi informazioni su criteri, sistemi e attività di valutazione dell'efficacia relativa, ma non si è potuti giungere ad un'armonizzazione complessiva del sistema dato che il processo decisionale da cui derivano i provvedimenti su prezzi e rimborso dei prodotti medicinali dipende strettamente dalle competenti autorità nazionali.

Molti paesi sono stati attenti nel far sì che i documenti del Forum non si trasformassero in raccomandazioni che possano pesare sui processi decisionali che regolano il rimborso o meno dei medicinali.

### 3. Prezzi e rimborso

Vi sono diversi fattori che hanno determinato negli ultimi anni cambiamenti significativi nei meccanismi di prezzi e rimborso di molti Stati dell'Unione: aumento della spesa farmaceutica, non equità di accesso ai medicinali, infine la richiesta per un rapido accesso ai farmaci innovativi.

L'obiettivo principale di questo gruppo di lavoro è stato di identificare e scambiarsi idee sui processi che possano aiutare gli Stati Membri a rispondere ai quesiti sopra menzionati. Dipende, tuttavia, da ogni Stato Membro la scelta di come applicare questi meccanismi.

Anche se le decisioni su prezzi e rimborso vengono prese individualmente dai singoli Stati, questi devono riuscire a condividere un comune interesse nel bilanciare l'accesso ai farmaci e premiare l'innovazione.

Da ciò è derivato il consenso per principi comuni, quali:

- uso ottimale delle risorse. A questo proposito, il gruppo ha adottato dei principi guida che possano aiutare le autorità nazionali a trovare un giusto bilancio tra spesa, accesso e innovazione;

- accesso ai farmaci. Il gruppo si è concentrato su problemi specifici connessi ai mercati di nicchia e ai farmaci orfani;
- premio per l'innovazione. Sono stati analizzati i meccanismi necessari per valutare il valore dell'innovazione e il premio per i farmaci innovativi in modo da armonizzare i bisogni di salute pubblica con gli investimenti a lungo termine in Ricerca e Sviluppo.

L'armonizzazione delle procedure in questo settore, così come nel precedente gruppo di lavoro, si è rivelata poco pertinente dato che i diversi Stati Membri sono provvisti al loro interno di sistemi di rimborso profondamente diversi tra loro.

Alla luce delle conclusioni raggiunte, sembrerebbe potersi dire che i risultati finali rimangono piuttosto lontani da decisioni concrete che facilitino un'armonizzazione dei temi trattati "reale".

A parere di chi vi ha partecipato, vale la pena riportare come cronaca la sensazione che abbiano prevalso soprattutto alcune logiche lobbistiche, e non i presupposti di un cambiamento normativo. Ciò ha creato una reazione iperdifensiva da parte dei rappresentanti istituzionali, interessati maggiormente a trovare metodi di condivisione delle diverse esperienze e di reale scambio di dati.

Dovremo probabilmente attendere il prossimo futuro per capire se si sia trattato di un'occasione mancata in vista di un'Europa che parli una lingua comune nel settore farmaceutico ma non per questo omologata alla semplice logica di un mercato unico. **bif**

# News e farmaci: le *top stories* del 2008

Di seguito riportiamo alcune delle notizie più importanti emerse in ambito terapeutico durante il 2008 sull'esempio di quanto viene fatto da *Journal Watch*, nota pubblicazione della Massachusetts Medical Society. Gli editori di *Journal Watch*, infatti, all'inizio di ogni anno presentano una selezione di *Top Medical Stories* relative agli argomenti più rilevanti apparsi nei dodici mesi appena trascorsi.

## Trattamento perioperatorio con beta $\beta$ -bloccanti: il trial POISE

Numerosi trial di piccole dimensioni (con  $\leq 200$  pazienti) hanno, in passato, suggerito che i  $\beta$ -bloccanti diminuiscono gli eventi avversi perioperatori di tipo cardiovascolare nei pazienti ad alto rischio che si sottopongono a chirurgia non cardiaca. Questi risultati hanno comportato un impiego molto esteso del trattamento perioperatorio con  $\beta$ -bloccanti, ma recentemente alcuni esperti hanno richiesto la presenza di evidenze più convincenti a sostegno di questa pratica. È così che una squadra di ricercatori condotta da canadesi ha organizzato un trial internazionale randomizzato di ampie dimensioni, lo studio POISE (Perioperative ISchemic Evaluation Study); i risultati del trial sono stati pubblicati nel 2008<sup>1</sup>.

Nello studio sono stati arruolati 8000 pazienti in lista di attesa per intervento di chirurgia non cardiaca e che presentavano fattori di rischio per complicazioni perioperatorie di tipo cardiovascolare. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento con metoprololo a rilascio prolungato (100 mg) o placebo; il trattamento è iniziato da 2 a 4 ore prima dell'intervento ed è continuato per un mese dopo l'operazione. Nonostante l'incidenza a 30 giorni di infarto del miocardio non fatale

sia stata significativamente più bassa nel gruppo in trattamento con metoprololo rispetto al gruppo placebo (3,6% vs 5,1%), nel gruppo trattato con il farmaco sono state significativamente più alte sia la mortalità per tutte le cause (3,1% vs 2,3%) sia l'incidenza di stroke (1,0% vs 0,5%). In parte, questi eventi avversi sono stati mediati da una più alta incidenza di ipotensione e bradicardia con il metoprololo rispetto al placebo. Nessun sottogruppo ha chiaramente beneficiato del trattamento con metoprololo.

Questo trial ha incrinato gli attuali convincimenti sul trattamento perioperatorio con  $\beta$ -bloccanti. I ricercatori che hanno condotto lo studio e i loro sostenitori ritengono che i danni del trattamento perioperatorio con  $\beta$ -bloccanti siano più rilevanti rispetto al beneficio derivante da un più basso rischio di infarto del miocardio non fatale. Al contrario, chi critica lo studio POISE sostiene che la dose di metoprololo somministrata fosse troppo alta e che il trattamento con  $\beta$ -bloccanti dovrebbe essere iniziato molto prima dell'intervento e non durante la fase strettamente perioperatoria.

## Bibliografia

1. Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.

## I sartani non mostrano benefici maggiori degli ACE-inibitori

Gli ACE-inibitori diminuiscono l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti con insufficienza cardiaca, patologie vascolari, o diabete in fase avanzata. Una nuova classe di farmaci, i sartani, funzionano con un meccanismo di azione simile a quello degli ACE-inibitori, ma rischi e benefici dei sartani sono ancora poco noti. Diversi studi pubblicati nel 2008, e supportati dalle aziende produttrici del farmaco, hanno fornito scarse evidenze a sostegno del vantaggio terapeutico di questa classe di farmaci rispetto agli ACE-inibitori.

In uno studio, circa 6000 pazienti con patologia cardiovascolare o diabete avanzato che non tolleravano gli

ACE-inibitori sono stati randomizzati a ricevere giornalmente telmisartan (Micardis; 80 mg) o placebo, insieme ad altre terapie. Dopo una media di 56 mesi di follow-up, il gruppo in trattamento con telmisartan presentava una pressione arteriosa media inferiore (e sintomi ipotensivi più frequenti), ma soltanto una riduzione relativa non significativa (pari all'8%) degli endpoint cardiovascolari rispetto ai pazienti del gruppo placebo<sup>1</sup>. Quando si confrontano questi dati con quelli di studi simili sugli ACE-inibitori, la monoterapia con sartani sembra avere benefici cardiovascolari più deboli.

In un altro trial, i ricercatori hanno tentato di dimostrare che i sartani possono aiutare a prevenire lo stroke ricorrente in maniera più efficace rispetto agli altri anti-pertensivi. Più di 20.000 pazienti con recente stroke ischemico sono stati randomizzati a ricevere aspirina più dipiridamolo o clopidogrel e, in un disegno fattoriale 2x2, sono stati anche assegnati a ricevere telmisartan o placebo. Altre terapie antipertensive sono state impiegate a discrezione dei medici curanti. Dopo un follow-up medio di 2,5 anni, la pressione arteriosa è stata leggermente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan rispetto al gruppo placebo, ma le differenze nell'incidenza di stroke ricorrente non hanno raggiunto la significatività statistica<sup>2</sup>.

E quali sono i risultati di un impiego combinato di ACE-inibitori e sartani? Nello studio ONTARGET, i ricercatori hanno randomizzato circa 25.000 pazienti con malattia aterosclerotica o diabete avanzato a ricevere giornalmente telmisartan (80 mg), ramipril (10 mg), o entrambi, per una media di 56 mesi. Tutti e tre i gruppi hanno riportato una incidenza simile dell'endpoint primario di decesso cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke, o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca<sup>3</sup>. Nello stesso studio, in un'analisi secondaria sugli effetti renali, l'incidenza di dialisi o del raddoppiamento dei livelli di creatinina nel siero è stata simile sia nel gruppo telmisartan sia nel gruppo ramipril, ma è stata significativamente più elevata nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento combinato<sup>4</sup>. In una metanalisi di quattro studi in cui è stato fatto un confronto tra la terapia combinata e l'ACE-inibitore da solo in più di 17.000 pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro sintomatica, la terapia combinata è stata associata ad una incidenza significativamente più elevata di eventi avversi connessi a discontinuazione del trattamento, ipotensione sintomatica e funzione renale declinante<sup>5</sup>.

Nel complesso, i dati recenti forniscono scarsa giustificazione alla sostituzione o all'aggiunta di un sartano quando l'ACE-inibitore è ben tollerato. Per i pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori, i sartani risultano un'alternativa sicura, anche se in qualche modo meno efficace.

## Bibliografia

1. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (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.
2. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.
3. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. for the ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
4. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
5. 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.

## Steroidi e insulina nei pazienti con sepsi grave

Sia i corticosteroidi sia la terapia intensiva con insulina sono stati difesi quali terapie per il trattamento di pazienti gravemente malati di sepsi, in gran parte sulla base di vecchi studi<sup>1,2</sup>. Ma i risultati di trial clinici pubblicati nel 2008 sollevano dei dubbi relativamente all'efficacia di questi interventi per i pazienti con sepsi grave o shock settico.

Nello studio CORTICUS, circa 500 pazienti con shock settico sono stati randomizzati a ricevere dosi fisiologiche di idrocortisone (50 mg per via endovenosa ogni 6 ore per 5 giorni) o placebo per 11 giorni. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella mortalità a 28 giorni tra il gruppo trattato con steroidi e il gruppo placebo nei non responder a tetracosactide (rispettivamente 39% e 36%) o nei responder a tetracosactide (29% in entrambi i gruppi). La pressione arteriosa è migliorata più rapidamente con idrocortisone rispetto a placebo, ma i trattati con idrocortisone sono stati più predisposti a sviluppare superinfezioni<sup>3</sup>.

Nel trial VISEP, i ricercatori hanno randomizzato 537 pazienti con sepsi grave a ricevere terapia intensiva con insulina (livello medio di glucosio nel sangue, 112 mg/dL) o terapia convenzionale (livello medio di glucosio nel sangue, 151 mg/dL). Dopo 28 giorni, non è

stata riscontrata alcuna differenza significativa di mortalità tra i due gruppi di pazienti. L'incidenza di ipoglicemia grave (livello di glucosio nel sangue < 40 mg/dL) è stata significativamente più alta nel gruppo in terapia intensiva (17% vs 4%). I ricercatori hanno confrontato anche la soluzione colloidale (etamido 10%) con quella cristalloide (Ringer lattato). La soluzione colloidale è stata associata ad un'incidenza più alta di insufficienza renale acuta rispetto alla soluzione cristalloide<sup>4</sup>.

La decisione di somministrare corticosteroidi ai pazienti con shock settico è stata condizionata dalla risposta alla somministrazione di ormone adrenocorticotropo (ACTH; per es. tetracosactide). Tuttavia, i risultati dello studio CORTICUS suggeriscono che l'idrocortisone non dovrebbe essere raccomandato quale terapia adiuvante nei pazienti con shock settico, a prescindere dalla risposta al trattamento con ACTH. Dai dati precedenti, si evince che gli steroidi hanno un ruolo limitato; tuttavia, sembrano essere efficaci molto precocemente nel corso dello shock settico nei pazienti che non rispondono alla somministrazione di fluidi e alla terapia con vasopressori. Anche uno stretto controllo glicemico ed etamido non sono riusciti a produrre benefici nei pazienti con sepsi grave, e i dati attuali rivelano che questi trattamenti possono essere dannosi e contribuire ad una morbidità a breve termine più elevata.

### Bibliografia

1. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers E, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
3. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-24.
4. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.

### Prevenzione dell'ictus ischemico ricorrente

Aspirina, aspirina più dipiridamolo, o clopidogrel vengono spesso impiegati per prevenire lo stroke ricorrente. Nel trial PROFESS, randomizzato in doppio cieco, più di 20.000 pazienti clinicamente stabili (età, 50 anni) e con storia recente di stroke ischemico hanno ricevuto o una combinazione fissa di aspirina (25 mg) più dipiridamolo a rilascio prolungato (200 mg) due volte al giorno o clopidogrel (75 mg) una volta al

giorno. Lo studio è stato sponsorizzato dal produttore della combinazione aspirina/dipiridamolo (Aggrenox).

Durante un follow-up medio di 2,5 anni, lo stroke ricorrente è comparso nel 9% dei riceventi il trattamento combinato e nell'8,8% dei pazienti trattati con clopidogrel, una differenza non significativa. L'incidenza dell'outcome composito secondario (stroke, infarto del miocardio, o decesso per cause vascolari) è stata del 13,1% in entrambi i gruppi. Un'incidenza lievemente superiore di emorragia maggiore che si è verificata con aspirina più dipiridamolo rispetto a clopidogrel (4,1% vs 3,6%) è stata di significatività borderline, ma l'incidenza dell'endpoint composito di stroke o emorragia maggiore è stata simile nei due gruppi. Era molto più probabile che interrompessero la terapia oggetto di studio i pazienti che ricevevano il trattamento combinato rispetto ai trattati con clopidogrel<sup>1</sup>.

In precedenza si è sempre ritenuto che la combinazione aspirina più dipiridamolo fosse superiore ad aspirina da sola, mentre il clopidogrel mostrava benefici soltanto marginali rispetto ad aspirina. Lo studio PROFESS (il primo confronto testa a testa tra i due regimi terapeutici) è stato disegnato per determinare la superiorità di aspirina più dipiridamolo rispetto a clopidogrel per la prevenzione dello stroke ricorrente, ma ha fallito in questo obiettivo. Nel complesso, i due regimi sembrano ugualmente efficaci. Tuttavia, questo studio complica la questione se uno dei due regimi è sostanzialmente superiore ad aspirina da sola. Usando una tecnica chiamata "network metanalisi" (nella quale trial diversi vengono analizzati insieme), degli editorialisti hanno concluso che aspirina più dipiridamolo potrebbe essere minimamente superiore a clopidogrel da solo (ma non in maniera significativa), mentre il clopidogrel potrebbe essere minimamente superiore ad aspirina da sola (di nuovo, in maniera non significativa). Ciò significa che costo ed effetti collaterali rappresentano due fattori che i medici dovrebbero tenere in seria considerazione nella scelta di uno di questi trattamenti per i singoli pazienti<sup>2</sup>. **bif**

### Bibliografia

1. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-51.
2. Kent DM, Thaler DE. Stroke prevention. Insights from incoherence. *N Engl J Med* 2008; 359: 1287-9.

# Più cautela nel prescrivere farmaci

**E**ducare i medici perché diventino dei buoni prescrittori a vita? È uno dei quesiti che emergono da un articolo recentemente pubblicato sul JAMA<sup>1</sup>: “Anche se riviste e programmi medico-sanitari sono pieni di informazioni sui farmaci e sul trattamento di patologie specifiche, vi è poca educazione su come diventare dei reali prescrittori a vita”<sup>1</sup> è quanto premettono Schiff e Galanter, citando inoltre alcuni report dell’Association of American Medical Colleges in cui, tra l’altro, si fa riferimento all’influenza estremamente negativa che l’industria del farmaco ha sull’educazione medico-sanitaria e sugli operatori sanitari stessi<sup>2,3</sup>.

E cosa significa che a fronte di molta informazione su farmaci e patologie il medico può comunque non avere capacità prescrittive ottimali? Significa, tra le altre cose, che i fattori alla base di una corretta prescrizione vanno al di là della mera conoscenza del farmaco e della familiarità clinica con la singola patologia. Ecco perché “una riforma educativa è necessaria, ma non è sufficiente a garantire che i pazienti vengano trattati in maniera ottimale” si sostiene nell’articolo del JAMA e perché, ancora, “oltre a migliorare l’educazione professionale in farmacologia e ridurre al minimo la formazione poco equilibrata promossa dall’industria, gli aspiranti prescrittori hanno bisogno di principi che li guidino in farmacoterapia e li aiutino a diventare prescrittori più attenti, cauti, ed *evidence-based*”<sup>1</sup>.

La posta in gioco è alta: da una parte minimizzare il rischio per il paziente di andare incontro a terapie farmacologiche inutili o – peggio – dannose; dall’altra contenere i costi che simili terapie (inutili o dannose) comportano per il servizio sanitario e per il cittadino-paziente.

## Linee guida per una prescrizione più cauta

Schiff e Galanter suggeriscono sei principi (box) che vorrebbero rappresentare “l’antidoto definitivo o globale ai molti fattori che contribuiscono ad una prescrizione subottimale”<sup>1</sup>, allo scopo – appunto – di rendere eccellente la capacità prescrittiva del medico. Sono tutti principi che sottolineano la multifattorialità di una buona pratica prescrittiva in quanto ad essa contribui-

scono numerosi elementi di natura diversa. Aderendo a tali principi, nella sua pratica prescrittiva il medico deve/dovrebbe:

- individuare e promuovere alternative al farmaco valide ed efficaci (vedi box, “pensare oltre il farmaco”), quali esercizio fisico, alimentazione, riduzione di elementi di stress psico-fisico, in sintesi una terapia basata su modificazioni dello stile di vita;
- seguire pratiche prescrittive più caute e giudiziose (vedi box, “prescrizioni più strategiche”) e sempre basate sull’evidenza;
- vigilare sulle conseguenze e sui possibili effetti avversi di un farmaco e di una terapia farmacologica (vedi box, “intensificare la vigilanza degli effetti avversi”), condividendo con il paziente i possibili problemi legati all’assunzione della terapia;
- avere un approccio di giusto scetticismo verso i nuovi farmaci (vedi box, “cautela e scetticismo verso farmaci nuovi”) che – a differenza di quelli da più tempo sul mercato, tra cui ovviamente i farmaci equivalenti – hanno a loro sfavore meno evidenze di sicurezza per un impiego ancora limitato nella pratica clinica;
- contrastare con fermezza ma anche con intelligenza e sensibilità le richieste di farmaci spesso eccessive provenienti dal paziente (vedi box, “condividere l’agenda con i pazienti”); tale azione di contrasto però non dovrebbe nascere e concludersi con un semplice rifiuto da

**Schiff e Galanter suggeriscono sei principi che vorrebbero rappresentare “l’antidoto definitivo o globale ai molti fattori che contribuiscono ad una prescrizione subottimale”, allo scopo di rendere eccellente la capacità prescrittiva del medico.**

parte del medico, quanto piuttosto rappresentare la volontà di condivisione di medico e paziente relativamente ai trattamenti farmacologici;

- considerare sempre benefici e rischi a lungo termine del farmaco e non solo ragionare sul breve termine (vedi box, "il peso di effetti più ampi e a lungo termine").

### Dalla teoria alla pratica: non è sempre facile

Per ognuno di questi principi, esistono però delle barriere che ne ostacolano l'implementazione nella pratica clinica del prescrittore.

Ad esempio, come dichiarano gli autori della pubblicazione sul JAMA, "è più facile scrivere una ricetta anziché ricercare approcci alternativi"<sup>1</sup>, data anche la pressante mancanza di tempo a disposizione del medico e dell'operatore sanitario; oppure, relativamente alla prescrizione di nuovi farmaci, "gli specialisti si sentono costretti a prescrivere perché molti pazienti trattati riportano il mancato funzionamento di terapie più conservative, e la reputazione di un medico specialista cresce grazie all'impiego dei più recenti progressi terapeutici"<sup>1</sup>, e così via, per cui comprendere e superare le barriere può risultare critico, difficile e lungo.

A sfavore, tra l'altro, di una certa cautela nella pre-

scrizione e di una prescrizione quindi più conservativa c'è la stessa letteratura medica, dove spesso a predominare sono gli studi promossi e finanziati dall'industria che possono riflettere un orientamento non sempre favorevole ad una pratica prescrittiva cauta e giudiziosa.

Circa i sei principi suggeriti nell'articolo del JAMA, gli autori concludono che "considerati nel loro insieme, rappresentano un significativo cambiamento degli attuali modelli prescrittivi" e proseguono affermando che "più che nichilismo terapeutico, l'approccio di queste linee guida mira a rispettare i limiti della conoscenza ed allineare i clinici agli interessi dei pazienti"<sup>1</sup>. **bif**

### Bibliografia

1. Schiff GD, Galanter WL. Promoting more conservative prescribing. JAMA 2009; 301: 865-7.
2. Association of American Medical Colleges. Industry funding of medical education: report of an AAMC Task Force. Washington, DC: Association of American Medical Colleges, 2008.
3. Association of American Medical Colleges. Contemporary issues in medicine: education in safe and effective prescribing practices. Washington, DC: Association of American Medical Colleges, 2008.

### Per saperne di più

- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. JAMA. 2004; 292: 1363-4.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. N Engl J Med 2003; 348: 1556-64.
- Jones OA, Voulvoulis N, Lester JN. Potential ecological and human health risks associated with the presence of pharmaceutically active compounds in the aquatic environment. Crit Rev Toxicol 2004; 34: 335-50.
- Kravitz RL, Epstein RM, Feldman MD, et al. Influence of patients' requests for direct-to-consumer advertised antidepressants: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 1995-2002.
- Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. JAMA 2002; 287: 2215-20.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5.
- Macht DI. Osler's prescriptions and materia medica. Osler Libr Newsl 1994; 76: 1-5.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. Lancet 2007; 369: 71-7.
- Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. Arch Dermatol 2002; 138: 353-7.
- Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW. Linking laboratory and pharmacy: opportunities for reducing errors and improving care. Arch Intern Med 2003; 163: 893-900.
- Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. JAMA 2001; 286: 2823-9.
- Waxman HA. The lessons of Vioxx: drug safety and sales. N Engl J Med 2005; 352: 2576-8.

**Box. Principi di prescrizione conservativa\*.****1. Pensare oltre il farmaco**

- Cercare alternative non farmacologiche come prima e non come ultima risorsa.
- Trattare le cause scatenanti anziché trattare solo i sintomi.
- Cercare l'opportunità di prevenire anziché concentrarsi esclusivamente sul disturbo dimostrato o sul miglioramento sintomatico.

**2. Prescrizioni più strategiche**

- Rinviare il trattamento farmacologico ogni volta che è possibile e desiderabile.
- Usare solo pochi farmaci; imparare ad usarli bene.
- Evitare di passare da un farmaco all'altro senza ragioni di evidenza clinica.
- Essere scettici relativamente alla terapia individualizzata quando gli studi suggeriscono scarsa evidenza di beneficio nella coorte analizzata.
- Essere cauti relativamente a prescrizioni telefoniche o via e-mail.
- Ogni qual volta è possibile, cominciare solo con un nuovo farmaco per volta.

**3. Intensificare la vigilanza degli effetti avversi**

- Mantenere un alto grado di sospetto per gli effetti indesiderati dei farmaci.
- Educare i pazienti sui potenziali effetti indesiderati per assicurare un più tempestivo riconoscimento da parte loro.
- Essere vigile ai segnali di sintomi da astinenza di un medicinale che mascherano una ricaduta del disturbo.

**4. Cautela e scetticismo verso farmaci nuovi**

- Apprendere notizie su farmaci nuovi e nuove indicazioni da fonti imparziali e da colleghi con reputazione di prescrittori cauti.

- Non aver fretta di usare nuovi farmaci dal momento che nuovi effetti avversi spesso emergono più tardi.
- Essere certi che i medicinali migliorano i risultati clinici e non modificano soltanto un marker surrogato.
- Non estendere le indicazioni lontano dalle evidenze dello studio clinico.
- Evitare di essere attratti dalla farmacologia elegante o da meccanismi fisiologici in assenza di benefici di risultati clinici dimostrati.
- Diffidare di relazioni selettive e/o di presentazioni parziali di studi.

**5. Condividere l'agenda con i pazienti**

- Non accondiscendere a tutte le richieste dei pazienti per nuovi farmaci che hanno visto in pubblicità.
- Evitare la prescrizione di ulteriori medicinali anche se si sospetta una possibile non aderenza.
- Esigere dai pazienti storie mediche accurate per evitare prescrizioni ripetute di farmaci precedentemente provati senza successo.
- Interrompere farmaci che non funzionano o di cui non c'è più bisogno.
- Lavorare con il paziente e promuovere il desiderio del paziente per una terapia prudente.

**6. Il peso di effetti più ampi e a lungo termine**

- Pensare oltre gli effetti a breve termine; considerare benefici e rischi a lungo termine.
- Cercare sistemi prescrittivi migliori (per es. inserimento dati computerizzato) anziché solo nuovi farmaci come modo per migliorare la farmacoterapia.

\*Tradotto da Schiff GD, Galanter WL. Promoting more conservative prescribing. JAMA 2009; 301: 866.

## Bif watch

### Antipsicotici atipici di seconda generazione vs antipsicotici di prima generazione: una metanalisi

Il costo elevato degli antipsicotici di seconda generazione ha suscitato discussioni sulla loro maggiore efficacia rispetto agli antipsicotici di prima generazione.

Gli autori della metanalisi pubblicata sul *Lancet* hanno confrontato l'efficacia complessiva degli antipsicotici di seconda generazione (amisulpride, aripirazolo, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, sertindolo, ziprasidone e zotepina) rispetto a quelli di prima generazione, su molteplici outcome quali sintomi depressivi, positivi, negativi, ricadute, qualità della vita, effetti avversi extrapiramidali, aumento di peso e sedazione. Sono state selezionate 239 pubblicazioni, nel periodo compreso tra agosto 2005 e ottobre 2006, relative a 150 studi in doppio cieco con complessivi 21.533 partecipanti; la ricerca è stata effettuata impiegando il registro del Cochrane Schizophrenia Group, il website della Food and Drug Administration e precedenti revisioni di RCT in cui formulazioni orali di antipsicotici di seconda generazione venivano messe a confronto con antipsicotici di prima generazione. Considerando l'efficacia complessiva, quattro antipsicotici di seconda generazione sono risultati migliori, amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone. Invece non risultavano differire significativamente dagli antipsicotici di prima generazione sul miglioramento dei sintomi negativi, aripirazolo, quetiapina, sertindolo, ziprasidone e zotepina.

Se si considerano gli effetti extrapiramidali, tutti gli antipsicotici di seconda generazione sono stati associati ad un minor numero di questi eventi rispetto all'aloiperidolo; gli antipsicotici di seconda generazione, però, non si sono mostrati migliori per questi eventi rispetto a quelli di prima generazione a bassa potenza, ad eccezione di clozapina, olanzapina e risperidone.

Ad eccezione di aripirazolo e ziprasidone, gli antipsicotici di seconda generazione sono stati associati ad aumento di peso rispetto all'aloiperidolo. Nessuna differenza significativa su questo effetto tra antipsicotici di seconda generazione rispetto a quelli di prima a bassa potenza. Solo 14 studi a lungo termine hanno ri-

portato l'eventuale ricaduta, mentre la qualità di vita è stata riportata solo in 17 studi.

**Conclusioni.** Gli antipsicotici di seconda generazione differiscono tra di loro per diverse proprietà in quanto non costituiscono un gruppo omogeneo di farmaci per cui il trattamento dei pazienti schizofrenici non può essere generalizzato ma dovrebbe essere personalizzato basandosi su efficacia, eventi avversi e costo dei vari farmaci.

L'autore dell'editoriale che ha accompagnato la metanalisi ha evidenziato inoltre che l'aver usato come *comparator* l'aloiperidolo potrebbe aver costituito un bias a favore della seconda generazione, né si può sottovalutare la pubblicazione selettiva di trial favorevoli alla seconda generazione.

Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.

Tyrer P, Kendall T (editorial). The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet* 2009; 373: 4-5.

### PLASMA: si allarga la schiera degli aspiranti anti-aterosclerotici

Le fosfolipasi A<sub>2</sub> secretorie (sPLA<sub>2</sub>) – enzimi prodotti e secreti dalla parete vasale e dagli epatociti – contribuiscono allo sviluppo dell'aterosclerosi attraverso meccanismi che possono essere sia dipendenti che indipendenti dalle lipoproteine. Gli autori dello studio PLASMA (*Phospholipase Levels and Serological Markers of Atherosclerosis*) hanno indagato gli effetti di un inibitore delle sPLA<sub>2</sub> sulla concentrazione enzimatica e sui livelli plasmatici di lipoproteine e marcatori dell'infiammazione in pazienti coronaropatici.

PLASMA è uno studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, per bracci paralleli e con valutazione della dose-risposta, che è stato condotto su 393 pazienti affetti da malattia coronarica stabile arruolati negli USA e in Ucraina. I soggetti sono stati casualmente assegnati ad uno dei 5 gruppi a confronto destinati a ricevere, due volte al giorno e per 8 settimane, placebo o una differente dose (50/100/250/500 mg) dell'inibitore delle sPLA<sub>2</sub> A-002 (1-H-indol-3-glioxamide). L'endpoint primario è stato il cambiamento nella concentrazione o attività dell'isoenzima sPLA<sub>2</sub>-IIA registrato al termine dello studio rispetto al valore basale. L'analisi dei risultati è stata eseguita per *intention to treat* (ITT).

La concentrazione media di sPLA<sub>2</sub>-IIA si è ridotta del 86,7% (da 15,7 pmol/L a 2,1 pmol/L) nel totale dei soggetti che avevano assunto A-002 rispetto al 4,8% (da

15,7 pmol/L a 14,3 pmol/L) del gruppo placebo ( $P < 0,0001$ ). La riduzione osservata nel gruppo A-002 è stata dose-dipendente (dal 69,2% nel gruppo 50 mg al 95,8% nel gruppo 500 mg) e, per tutte le dosi, significativamente differente rispetto al placebo ( $P < 0,0001$ ). La frequenza degli eventi avversi non differiva tra i gruppi trattamento e placebo anche se un evento avverso grave è stato registrato nel gruppo A-002.

**Conclusioni.** Secondo gli autori la riduzione delle sPLA<sub>2</sub>-IIA suggerisce che A-002 potrebbe essere un efficace anti-aterosclerotico. Un commento pubblicato nello stesso numero, tuttavia, analizza questi risultati discutendoli anche alla luce degli altri studi recentemente condotti (o solo pianificati) su questa potenziale nuova classe di farmaci cardiovascolari e richiama l'attenzione sulla necessità di un approccio prudente. L'editoriale si conclude, infatti, rammentando che i recenti tentativi di sviluppare una terapia selettivamente antinfiammatoria o antiossidante hanno mostrato inizialmente effetti favorevoli sui marcatori biologici e sui parametri di efficacia, mentre gli effetti sugli eventi cardiovascolari si sono successivamente rivelati neutri o addirittura dannosi.

Rosenson RS, Hislop C, McConnell D, et al. Effects of 1-H-indole-3-glyoxamide (A-002) on concentration of secretory phospholipase A2 (PLASMA study): a phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 649-58.

Corson MA. Phospholipase A2 inhibitors in atherosclerosis: the race is on (Comment). *Lancet* 2009; 373: 608-10.

### Ansia nei bambini, poco riconosciuta e poco trattata

I disturbi di ansia e la fobia sociale sono disturbi che colpiscono dal 6 al 20% dei bambini e degli adolescenti. Tuttavia, questi disturbi non sono così frequentemente riconosciuti dai medici. Inoltre, la mancata

identificazione di tali disturbi in età pediatrica porta ad un incremento dell'incidenza dei disturbi di ansia, depressione ed abuso di sostanze in età adulta.

Talvolta può essere difficile distinguere preoccupazioni, paure, timidezza dai disturbi di ansia. Per formulare una diagnosi, preoccupazioni e paure devono persistere e comportare un deterioramento delle capacità funzionali.

Queste questioni sono centrali allo studio CAMS (Child-Adolescent Anxiety Multimodal Study) che confronta due monoterapie, quella cognitivo-comportamentale e quella con sertralina (fino a 200 mg al giorno), esamina la loro combinazione e rivela molte interessanti scoperte.

Innanzitutto, le due monoterapie sono risultate ugualmente efficaci alla valutazione finale dopo 12 settimane. Tuttavia, l'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale rispetto al placebo è stata evidente più tardi nel corso del trattamento (mediamente dopo 8-12 settimane), mentre con il farmaco si è mostrata in tempi più brevi e con un rapido miglioramento iniziale.

**Conclusioni.** Il trattamento combinato appare chiaramente superiore a qualsiasi monoterapia venga impiegata e la differenza assoluta tra la terapia combinata e placebo è stata di 57 punti percentuali.

Tuttavia, anche studi multicentrici di ampie dimensioni come questo possono presentare delle evidenti limitazioni. Questo studio non fornisce una risposta su quale sia la sequenza ottimale nel caso venga deciso di iniziare il trattamento con la monoterapia cognitivo-comportamentale oppure con la sola sertralina e, inoltre, il dosaggio del farmaco risulta forzato dal disegno dello studio.

Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *NEJM* 2008; 359: 2753-66.

Emslie GJ. Paediatric anxiety: underrecognized and undertreated. *N Engl J Med* 2008; 359: 2835-6.

### A proposito di...

### Nimesulide

In attesa dell'emanazione della decisione europea, a conclusione della procedura avviata dall'Irlanda nel maggio 2007 per problemi di epatotossicità, sono stati aggiornati ed armonizzati gli stampati dei medicinali contenenti nimesulide ad uso sistemico. Con la modifica apportata al riassunto delle

caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo è stata introdotta anche la limitazione della durata del trattamento ad un massimo di quindici giorni. Il provvedimento adottato a livello nazionale è stato pubblicato come Determinazione AIFA del 19 febbraio 2009 nella GU del 3 marzo 2009. •

# Studi sui vaccini influenzali e finanziamenti

## Intervista a Tom Jefferson\*

\*Cochrane Vaccines Field, ASL  
AL 20, Alessandria, Italia

*Tra gli studi sull'efficacia dei vaccini influenzali quelli sponsorizzati dall'industria hanno una probabilità maggiore di essere pubblicati su riviste con impact factor più alto.*

DAL BMJ

La qualità di un trial clinico rappresenta una *conditio sine qua non* per la pubblicazione su una rivista ad elevato impact factor? E viceversa, l'impact factor è un parametro sufficiente a garantire la qualità del lavoro pubblicato? Una risposta a queste domande si può trovare in una revisione sistematica condotta da un gruppo di ricercatori italiani della Cochrane Vaccines Field, finanziata dalla Regione Piemonte, e pubblicata sulla rivista *British Medical Journal*<sup>o</sup>.

Abbiamo intervistato sull'argomento Tom Jefferson, uno degli autori della revisione.

<sup>o</sup>Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. *BMJ* 2009; 338: b354.

*Parliamo dell'articolo uscito sul British Medical Journal a febbraio, giudicato addirittura "sovversivo" dal quotidiano inglese The Guardian, in un articolo di commento. Prima di parlare del metodo che avete seguito nella ricerca, qual è stata la ragione per cui vi siete imbarcati in questo studio? Avevate forse dei sospetti sull'editoria scientifica?*

Il movente principale dello studio, il razionale, era la curiosità, come al solito: cercare di capire come mai a fronte di prove di efficacia scarse o assenti e una valutazione di sicurezza deficitaria, i vaccini influenzali sono diventati una specie di "vacca sacra" nel giro di una decade. Anche nonostante un crollo completo della mortalità – non per influenza – ma mortalità relativa all'influenza (ad esempio broncopolmonite) osservato

dal 1945 a oggi in America. È un argomento che ci affascina perché, come i lettori sapranno, noi abbiamo fatto diverse revisioni Cochrane su questo argomento avendole successivamente aggiornate: e nonostante questi dubbi sulla validità delle prove scientifiche su questi vaccini, perplessità che ora stanno diventando crescenti nella comunità scientifica, governi, media, *key opinion leaders* (vale a dire quindi quei "personaggi" che si vedono e si sentono sui media e che discettano sull'argomento) continuano tranquillamente a raccomandare l'uso di questi vaccini senza neanche chiedersi come è possibile farlo in assenza di prove scientifiche. Ci saranno dei motivi? Disponiamo, nel *Cochrane Vaccines Field* che è presso la ASL di Alessandria ed è finanziato in parte dalla Regione Piemonte, di una banca dati di studi estratti di tutte le indagini sul vaccino influenzale dal 1948 ad oggi.

## Che metodo avete seguito per svolgere lo studio?

Quando si identifica uno studio per l'inclusione in una revisione sistematica, lo si sintetizza, si cerca di capire che intendono dire gli autori, quali sono i problemi presenti nello studio e poi si estrae tutta una serie di informazioni; ad esempio la relazione interna tra le varie sezioni del lavoro (obiettivi, metodi, risultati e conclusioni) e altre particolarità della ricerca, ad esempio chi lo ha finanziato.

Abbiamo messo in relazione tutto questo, poi esplorato tutte le variabili incrociandole con un'altra variabile fondamentale, e cioè dove erano stati pubblicati questi studi e quanto erano stati citati: "dove" vuol dire in che tipo di giornale, quale impact factor e che livello di citazione seguente alla pubblicazione avevano ottenuto gli articoli.

## Cosa avete trovato?

Che si trattasse nel 96% dei casi di studi di bassa o infima qualità non era per noi una sorpresa perché li avevamo quasi già letti tutti in precedenza. Allo stesso modo, era prevedibile che nella maggior parte di questi studi ci fosse una relazione tra bassa qualità metodologica dei lavori e positività dei risultati nei confronti dei vaccini (in altre parole: più lo studio è scadente mi-

giori sono i risultati per i prodotti). Ancora: tutto secondo le previsioni anche nella relazione tra conclusioni trionfalistiche e il fatto che fossero finanziati dall'industria. Queste erano tutte cose che erano già state viste in altre aree dello scibile biomedico.

### *Quindi, tutto secondo i programmi...*

Niente affatto: la vera sorpresa ha riguardato il fattore di impatto e il fattore di citazione: a parità di numerosità campionaria e a parità di qualità metodologica, gli studi finanziati dall'industria erano pubblicati su riviste che avevano un impact factor significativamente più alto di quelli non finanziati dall'industria. Questo dato era costante anche dopo aver tolto di mezzo il 24% degli studi che non aveva dichiarazioni di finanziamento. Quindi è una relazione fortissima.

Per la citazione è lo stesso: più alto è il fattore di impatto, più alta è la citazione, quindi anche la citazione è determinata soprattutto da chi paga per la ricerca e non dalla sua qualità. Ed è questa ultima conclusione che il *Guardian* ha considerato sovversiva.

**Gli studi finanziati dall'industria erano pubblicati su riviste che avevano un impact factor significativamente più alto di quelli non finanziati dall'industria.**

*Chiaramente, in uno studio di questo genere, la parte conclusiva è dedicata a quelle che sono le possibili interpretazioni. Siamo nel dominio però, appunto, delle interpretazioni soggettive, sebbene basate sulle evidenze. Allora, cosa avete dedotto? Quali sono le vostre conclusioni rispetto a quello che avete trovato?*

Vorrei invitare i lettori del Bif a ricordare che se voi vi aggiornate, seguite le riviste primarie, le fonti secondarie consultando le sintesi degli articoli originali, ma individuando ciò che vi interessa soltanto sulla base del titolo e poi leggendo l'abstract e magari non tutto ma solo la parte finale, ricordatevi che qualcun altro ha già tenuto conto di queste vostre abitudini. "Qualcun altro" ha già capito che voi andate a leggere soltanto le conclusioni di un articolo e ha sovvertito, sta sovvertendo sistematicamente la letteratura biomedica internazionale per indurvi a conclusioni sbagliate.

Altra cosa da segnalare è che le nostre osservazioni relative ai vaccini influenzali sono state replicate dopo qualche mese da un'altra banda di "sovversivi" psichiatri e psicologi inglesi che hanno usato il nostro stesso metodo per verificare gli studi nel campo degli interventi per la disassuefazione dal fumo.

### *E che cosa hanno trovato?*

La stessa cosa: che c'è una relazione tra chi finanzia la ricerca e dove viene pubblicata, e naturalmente una relazione anche fra le stime di effetto; relazione che noi non abbiamo trovato perché era tutto per lo più di bassa qualità.

### *Alcuni commenti sostengono che voi intendiate mettere in dubbio la credibilità delle più autorevoli riviste di medicina...*

Questa è un'interpretazione. C'è anche un'interpretazione alternativa: che queste riviste di medicina più famose a più alto fattore di impatto sono nel contempo vittime, perché sono i target di questa sovversione dovuta a pressioni economiche e commerciali.

### *Nel senso che sono molto corteggiate dalle industrie farmaceutiche perché tanto maggiore è la loro visibilità tanto più promettente è il risultato, l'esito di una pubblicazione su queste pagine?*

Assolutamente. E poi il nostro bravo informatore farmaceutico porta in giro gli estratti che l'azienda si fa fare: un milione di estratti in tante lingue che vengono pagati in maniera molto profumata dall'industria. Sono servizi esplicitamente pubblicizzati sui siti web delle multinazionali dell'editoria scientifica. "Reprints", tradotti nella lingua target, come dicono loro.

### *Quindi il vostro sospetto è che tanto più ampio è il business che deve sostenere una casa editrice, tanto maggiore è la tentazione di cedere alle lusinghe di chi intende fare dell'informazione scientifica un mercato?*

Forse, e la conclusione si può riassumere in una sola frase: state attenti alle bufale. **bif**

## Informazione di ritorno ai segnalatori

L'informazione di ritorno al segnalatore di sospette reazioni avverse da farmaci è un importante strumento in farmacovigilanza: oltre all'informazione consente infatti di fare formazione continua e di sensibilizzare l'operatore a segnalare altri casi.

L'informazione di ritorno può essere generica o individuale: nel primo caso si realizza attraverso la diffusione di rapporti, bollettini periodici, o aggiornamenti pubblicati sui siti web. Questo tipo di informazione collettiva ad esempio è quella che fornisce l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attraverso:

- la rubrica di Farmacovigilanza del Bollettino di Informazione sui Farmaci;
- il bimestrale "Reazioni";
- o pubblicazioni di report (per es. nimesulide) sul proprio sito web.

L'informazione generica è anche offerta da diverse Regioni e, a livello locale, da strutture sanitarie.

Il DM 12/12/2003 prevede che il responsabile di farmacovigilanza dell'azienda ospedaliera o della AUSL fornisca al segnalatore un riscontro inerente la segnalazione ricevuta. Una vera informazione di ritorno non dovrebbe limitarsi ad una sorta di "notifica di ricevimento", ma dovrebbe arricchirsi di elementi utili al-

l'operatore sanitario per interpretare e possibilmente gestire le sospette reazioni avverse che possono verificarsi nell'espletamento della propria attività quotidiana.

Il contenuto dell'informazione che viene fornita individualmente al segnalatore è attualmente molto disomogeneo sul territorio nazionale: infatti la quantità e la qualità degli elementi forniti sono spesso correlate alla presenza/assenza di un centro di riferimento regionale per la farmacovigilanza, all'attenzione storicamente prestata a livello locale a questa problematica, alla disponibilità di risorse dedicate.

Al fine di migliorare questo strumento, anche attraverso la conoscenza delle aspettative degli operatori sanitari, l'AIFA lancia un sondaggio tra i medici, i farmacisti ed altri operatori sanitari tramite un questionario anonimo compilabile on-line collegandosi al sito [www.bif-online.it](http://www.bif-online.it) dal 6 aprile 2009.

Il sondaggio è articolato in tre sezioni:

1. Caratteristiche del partecipante.
2. Segnalatore e informazione ricevuta.
3. Informazioni attese.

I risultati del sondaggio verranno pubblicati in seguito sul Bollettino di Informazione sui Farmaci. **bif**



Partecipa al sondaggio su  
**[www.bif-online.it](http://www.bif-online.it)**

## Il medico usa il web sociale?

“D a evangelista del web 2.0, attratto dal suo potenziale di anarchia, di democraticità e di iconoclastia, spingo i miei amici a iniziare a usare Facebook”. Non potevamo non citare Richard Smith, che una volta lasciata la direzione del *British Medical Journal* si è lasciato conquistare con ancora maggiore convinzione dal mondo di internet. “I miei amici possono scegliere di continuare a vivere nel vecchio mondo, ma credo stiano facendo un grosso errore. Il delinearsi del web 2.0 mi sembra un gradino cruciale per l'ingresso all'epoca dell'informazione, ancora più importante dell'invenzione del world wide web. Questo è un cambiamento sociale e culturale destinato ad avere un impatto di gran lunga maggiore”. Per concludere con un definitivo: “Entra nel web 2.0 in modo serio o diventerai una persona di ieri”.

Uno dei fenomeni più tipici del web 2.0, quello caratterizzato da interazione, socialità e soprattutto dalla indeterminazione del confine tra chi produce i contenuti e chi li fruisce, è quello dei social network. Come spiega Eugenio Santoro, ricercatore dell'Istituto Mario Negri in un libro uscito di recente<sup>1</sup>, i social network “sono spazi virtuali presenti in internet in cui i contenuti sono frutto della collaborazione, della condivisione e della discussione tra più persone. Chiunque può portare il proprio contributo e la sua esperienza senza subire alcuna censura, senza che alcun filtro sia attivato da parte di un moderatore, rispondendo così a esigenze che ‘nascono dal basso’. Si tratta di un modello di comunicazione che, ribaltando gli schemi a cui siamo abituati, trasforma l'utente di una community da fruitore a produttore dell'informazione”. Santoro usa il verbo “ribaltare” ed è giustamente – quello che stiamo osservando nelle scuole, nelle università, negli istituti di ricerca – un capovolgimento di gerarchie, di procedure, della sequenza del flusso dell'agire al quale eravamo abituati.

La prima definizione del web 2.0 è di pochi anni fa; già è cresciuto al punto di non essere riassumibile nelle sue implicazioni mediche e sanitarie – se non per sommi capi – in un libro di oltre 200 pagine. È lontano il giorno in cui avrà finito di svilupparsi, ma già viene preannunciato il suo successore, il cosiddetto web 3.0,

il “web semantico”<sup>2</sup>. Di che si tratta? Cercate su Google, qui c'è spazio – e ancora insufficiente – per accennare a un solo aspetto del web più visitato del mondo, quello di Facebook e di MySpace.

Tutti perdigiorno? Probabilmente no. “La recente ristrutturazione delle grandi industrie farmaceutiche e la natura precaria degli investimenti nelle biotecnologie, osservano due ricercatori di Cambridge su *Drug Discovery Today*, stanno portando ad una significativa perdita di occupazione nelle economie dei paesi del G8. Molti di questi posti di lavoro sono esternalizzati nei paesi ad economia emergente, come la Cina e l'India, e questo processo coinvolge la ricerca in biologia e chimica finalizzata alla scoperta di nuovi medicinali. La globalizzazione sta venendo favorita dal superamento delle barriere di comunicazione che derivavano dai fusi orari e da altri fattori geografici”<sup>3</sup>. Bailey e Zanders parlano apertamente di “Drug discovery in the era of Facebook”: è il punto di vista visionario di isolati entusiasti del nuovo web? Di nuovo, probabilmente no, se è vero che addirittura un'istituzione prestigiosa come la rivista *Nature* ha pensato di avviare un network per offrire la possibilità di aumentare la visibilità dei singoli scienziati e di incoraggiare una precoce collaborazione e scambio di informazioni. “Nature Network, ha spiegato Matt Brown al BMJ, è ugualmente utile al fisico, al chimico e a chi lavora in campo medico. Oltre ai ricercatori, accogliamo volentieri bibliotecari, persone che si occupano di comunicazione, organizzatori di eventi: chiunque voglia restare in contatto con il mondo scientifico o sanitario”<sup>4</sup>. Un “circolo” professionale: quasi come LinkedIn, altro strumento sempre più utilizzato dai professionisti della sanità, ben presenti tra i 200 mila iscritti e assai sensibili alle opportunità che il sito propone in termini di offerte di interessanti posizioni professionali e di interazione con i colleghi.

### Quali opportunità offre il social web a medici e farmacisti?

In primo luogo, quella di restare in contatto con i propri colleghi. Non è un caso che i principali network siano nati, come abbiamo visto, in ambito universita-

rio: "Costruire relazioni nei campus aiuta a sentirsi parte della comunità e può rivelarsi un fattore importante per l'apprendimento" sostiene Cain<sup>5</sup>. Ampliare le proprie reti di conoscenza e mantenerle vive è una necessità soprattutto per chi fa ricerca clinica ("questi siti possono aiutare i ricercatori a risolvere i problemi insieme"<sup>6</sup>) e c'è chi, come Bailey e Zanders, ha avanzato l'ipotesi che la maggiore facilità di relazionarsi ai colleghi sia uno degli elementi che ha determinato l'aumento del numero medio degli autori degli articoli scientifici, fenomeno talmente vistoso da far parlare di "abdicazione dell'autore solitario"<sup>7</sup>. Restando nell'ambito della sperimentazione clinica, va segnalato che i National Institutes of Health statunitensi sono ricorsi a MySpace per reclutare i partecipanti ad uno studio sull'interazione tra l'ambiente e la genetica nel cancro della mammella<sup>6</sup>.

Facebook è utilizzato anche da alcune biblioteche mediche per pubblicizzare i propri cataloghi e le nuove acquisizioni, per segnalare delle novità agli utenti, rispondere alle richieste di bibliografie<sup>8</sup>. Sono ancora

**Facebook è utilizzato anche da alcune biblioteche mediche per pubblicizzare i propri cataloghi e le nuove acquisizioni, per segnalare delle novità, rispondere alle richieste di bibliografie.**

poche le istituzioni che hanno pensato a questo tipo di presenza sul web che, però, potrebbe rivelarsi in futuro molto interessante; basti pensare alla possibilità di postare dei tutorial per la ricerca bibliografica condividendoli con le biblioteche di tutto il mondo.

Altra importante funzione è quella di costruire un'identità: "Facebook è uno strumento che aiuta chi studia a sviluppare la propria identità e a trovare il proprio modo di adattarsi ad una comunità universitaria", sostiene Cain. Anche in questo caso è assai probabile che tale obiettivo sia condiviso anche da chi ha compiuto il proprio percorso formativo e già lavora in una struttura sanitaria.

Senso di appartenenza, identità e mantenimento di relazioni e contatti anche a distanza, così che si riesca ad avere meno bisogno di viaggiare; è un vantaggio non da poco, se consideriamo il non trascurabile traffico congressuale e seminariale della Medicina di questi anni. "I network online, sottolinea Cohen, non possono sostituire i legami che i ricercatori costruiscono attraverso i meeting, ma hanno i loro vantaggi. Viaggiare per i congressi porta via tempo ed è costoso e riuscire a incontrare le persone con le quali si intenderebbe parlare dipende spesso dalla fortuna. Uno dei vantaggi principali di questi network è che si può capire facilmente chi nel mondo ha i tuoi stessi interessi e avviare un dialogo stando comodamente alla propria scrivania. Il tutto, gratuitamente, e senza contare il vantaggio ambientale".

#### **I pericoli del social web**

Non è tutto oro quel che luccica, neanche da queste parti. A rischiare sono in primo luogo gli utenti più

**Facebook** è nato nel 2004 per collegare tra loro gli studenti della Harvard University. Esteso alle maggiori università americane e successivamente alle scuole statunitensi, è usato oggi non solo da decine di migliaia di persone in ogni Paese del mondo, ma anche da grandi e piccole aziende, per comunicare con i propri clienti. Uno strumento di marketing, in sostanza, di se stessi o della propria società. In questa direzione è stato indirizzato anche MySpace, inaugurato nel 2003 e acquistato due anni dopo dalla News Corporation di Rupert Murdoch, usatissimo da artisti e cantanti per promuovere e commercializzare i propri prodotti.

Il successo di questi spazi d'incontro sul web è stato travolgente; ecco i numeri di Facebook:

- oltre 175 milioni di utenti attivi: ciascuno ha in media 120 "amici" sul sito
- più di 3 miliardi di minuti passati su Facebook ogni giorno da utenti di 180 nazioni
- più di 15 milioni di utenti aggiornano la propria pagina quotidianamente e scambiano oltre 24 milioni di documenti ogni mese
- oltre 850 milioni di fotografie e 5 milioni di video caricati sul sito mensilmente.

inesperti, chi usa i social network in maniera *naïve*, facendosi prendere da quell'entusiasmo che purtroppo, in alcuni casi, può portare a usare affermazioni o toni che possono essere giudicati inopportuni o sconvolgenti al di fuori del proprio ambiente. Non bisogna dimenticare infatti che l'atto di lasciare un messaggio sul wall di Facebook è una "pubblicazione" e ai contenuti può avere accesso anche chi non vorremmo mai leggesse quel contenuto. "Diversi studenti sono stati sospesi o espulsi dalle università che frequentavano per intimidazioni o per commenti a sfondo razzista postati su Facebook; altri sono stati sottoposti a provvedimenti disciplinari per consumo di alcol o di stupefacenti scoperto attraverso la consultazione di post sul sito"<sup>9</sup>. La decisione di sanzionare medici e studenti per attività svolte nel proprio tempo libero è sicuramente discutibile; d'altra parte, è innegabile che comportamenti irrituali o trasgressivi rischiano di minare la credibilità dell'intera professione<sup>10</sup>.

Si comprende facilmente come si intreccino da una parte la complessa questione della protezione della riservatezza delle informazioni degli utenti, dall'altra la ricerca di nuove forme di autorappresentazione e di riformulazione della propria identità (o delle proprie identità?) facilitata dagli strumenti del social network. A questo riguardo è esemplare quanto denunciato dal *New England Journal of Medicine*: "I siti di social networking rappresentano una nuova fonte di informazione sul medico. La American Medical Association ha stretto una partnership con Sermo, un sito di social networking e di discussione che sostiene di avere oltre 90 mila iscritti. I medici sono pagati per postare commenti e rispondere a determinate domande: 100 dollari per i post, selezionati casualmente, e 20 dollari per

domanda. Le aziende farmaceutiche e le società di investimenti pagano per seguire le discussioni tra i medici. In ciascuna di queste situazioni – con diversi livelli di consapevolezza e volontarietà – i medici lasciano tracce elettroniche che rivelano i pattern della propria pratica clinica, tracce che forniscono opportunità a chi assiste, per mirare i propri sforzi promozionali e per modificare questi stessi pattern prescrittivi. E gran parte di queste opportunità può servire in primo luogo a scopi commerciali"<sup>11</sup>.

### Concludendo

"Sta nascendo una nuova e-professionalità che riguarda comportamenti e capacità comunicative nei setting online?"<sup>6</sup>. Probabilmente sì e, come sostiene Smith, se non si è all'altezza sono guai. Si tratta però di sapersi orientare in un ambito non privo di aspetti critici ed è tempo di iniziare a farsi domande tutt'altro che banali: dove finisce la propria vita professionale e dove quella legata alle proprie passioni ed interessi? In quale modo è possibile rendere realmente utili all'educazione continua in medicina le funzionalità dei social network online? Ugualmente: le reti professionali sul web sono o saranno utili alla promozione di attività di ricerca condivise? Ci si può sentire fino in fondo liberi di manifestare le proprie opinioni sul web o è inevitabile accettare un controllo giudiziario o governativo? Quali garanzie devono pretendere medici e farmacisti riguardo la possibile tracciatura del proprio agire da parte di industrie farmaceutiche? Di quali strumenti dispongono le agenzie regolatorie per governare queste nuove emergenti realtà della comunicazione? **bif**

### Bibliografia

1. Santoro E. Web 2.0 e Medicina. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2009.
2. Giustini D. Web 3.0 and medicine. *BMJ* 2007; 335: 1273-4.
3. Bailey DS, Zanders ED. Drug discovery in the era of Facebook: new tools for scientific networking. *Drug Discovery Today* 2008;13: 863-8.
4. Cohen D. Facebook for scientists? *BMJ* 2007; 335: 401.
5. Cain J. Online social networking issues within academia and pharmacy education. *Am J Pharmaceutical Educ* 2008; 72. Article 10.
6. Tilstone C. Information sharing goes virtual. *Lancet Oncology* 2007; 8: 107-8.
7. Green M. The demise of the lone author. *Nature* 2007; 450: 1165.
8. Hendrix D, Chiarella D, Hasman L, et al. Use of Facebook in academic health sciences libraries. *J Med Libr Assoc* 2009; 97: 44-7.
9. Thompson LA, Dawson K, Ferdig R, et al. The intersection of online social networking with medical professionalism. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 954-7.
10. Graham N, Moore P. The dangerous of Facebook. *Student BMJ* 2008; 16: 354-5.
11. Grande D, Asch DA. Commercial versus social goals of tracking what doctors do. *N Engl J Med* 2009; 360: 747-9.

# Le segnalazioni spontanee del 2008

## Riassunto

Nel 2008 le segnalazioni spontanee sono aumentate (11.493) innalzando il tasso di segnalazione al valore di 192,7 x 1.000.000 abitanti. Sono aumentate in particolare le segnalazioni dei medici ospedalieri, dei farmacisti e degli infermieri soprattutto nelle Regioni che hanno maggiormente investito in farmacovigilanza. In relazione ai farmaci molte segnalazioni hanno riguardato medicinali posti sotto monitoraggio attraverso i registri attivati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

## Abstract

In 2008 spontaneous reports are increased (11.493) with a reporting rate corresponding to 192,7 reports x 1.000.000 of inhabitants. In particular the increase concerns the reports from Hospital doctors, pharmacists and nurses especially in those Regions that invested greatly in pharmacovigilance. About drugs many reports are related to medicines under monitoring through Italian Medicines Agency (AIFA) registers.

Nel 2008 le segnalazioni spontanee hanno mostrato un rilevante incremento quantitativo rispetto agli anni precedenti, sono stati infatti inseriti nel database della rete nazionale 11.493 casi di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (figura 1), il tasso di segnalazione a livello nazionale è passato dal valore di 164,8 segnalazioni per milione di abitanti del 2007 al valore di 192,7 del 2008.

L'aumento è stato riscontrato in tutte le Regioni con le sole eccezioni del Friuli, nel quale il numero è stazionario, e della Sardegna dove si può osservare una riduzione (figura 2).

In relazione alla fonte, le segnalazioni sono pervenute per oltre il 50% dai medici ospedalieri (5895) ed in misura minore dai medici di medicina generale (1741), dai farmacisti (1232) e dagli specialisti (1228). Da rilevare in negativo il numero ancora molto basso di segnalazioni provenienti dai pediatri di libera scelta (245) ed in senso positivo l'aumento delle segnalazioni degli infermieri (307) ed anche, sia pur in numero molto esiguo, quelle dei dentisti (27, 25 dei quali in

Emilia Romagna). Quarantacinque pazienti – un terzo dei quali in Toscana – hanno segnalato direttamente le reazioni avverse.

Le segnalazioni pervenute nel 2008 riguardano per il 47% soggetti adulti (da 18 a 64 anni), per il 34% ultrasessantacinquenni, per il 16% bambini fino ad undici anni e per il 3% adolescenti tra i 12 ed i 17 anni. Il numero delle segnalazioni pediatriche, riferite essenzialmente ad eventi insorti dopo vaccinazione, sembrerebbe stazionario anche se piccoli incrementi sono osservabili per le segnalazioni relative a bambini di età superiore ai 2 anni (figura 3).

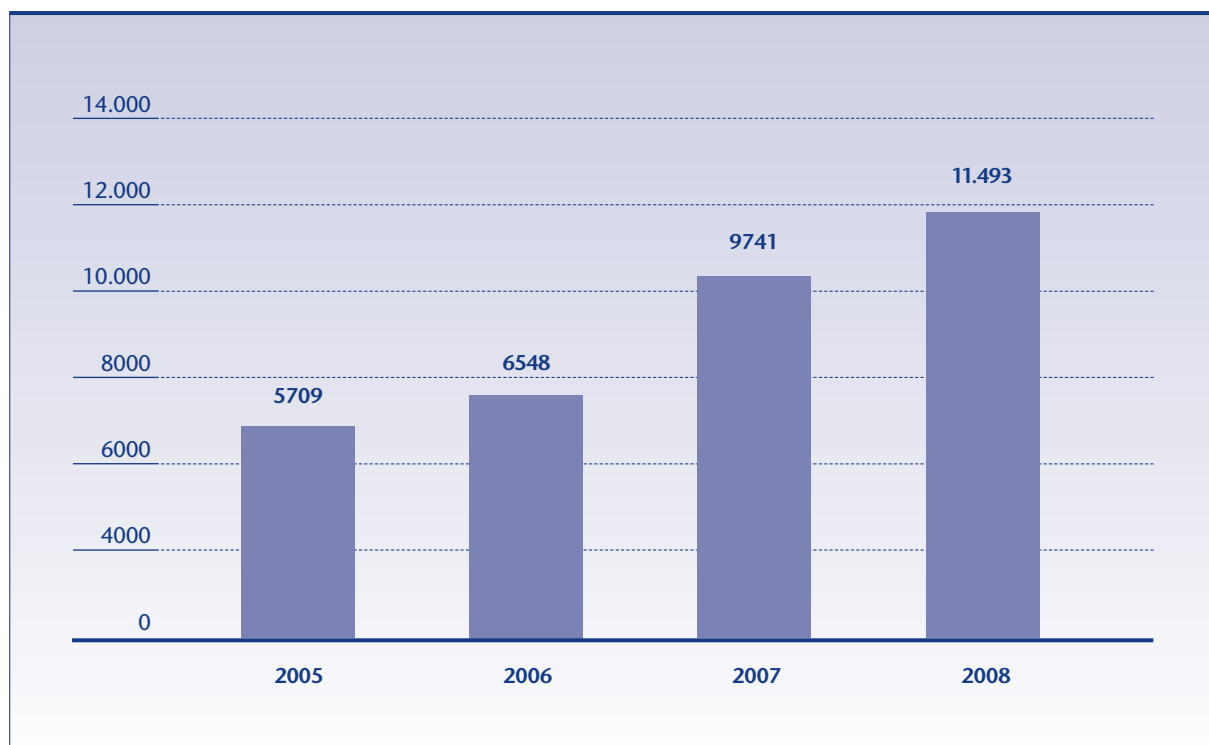
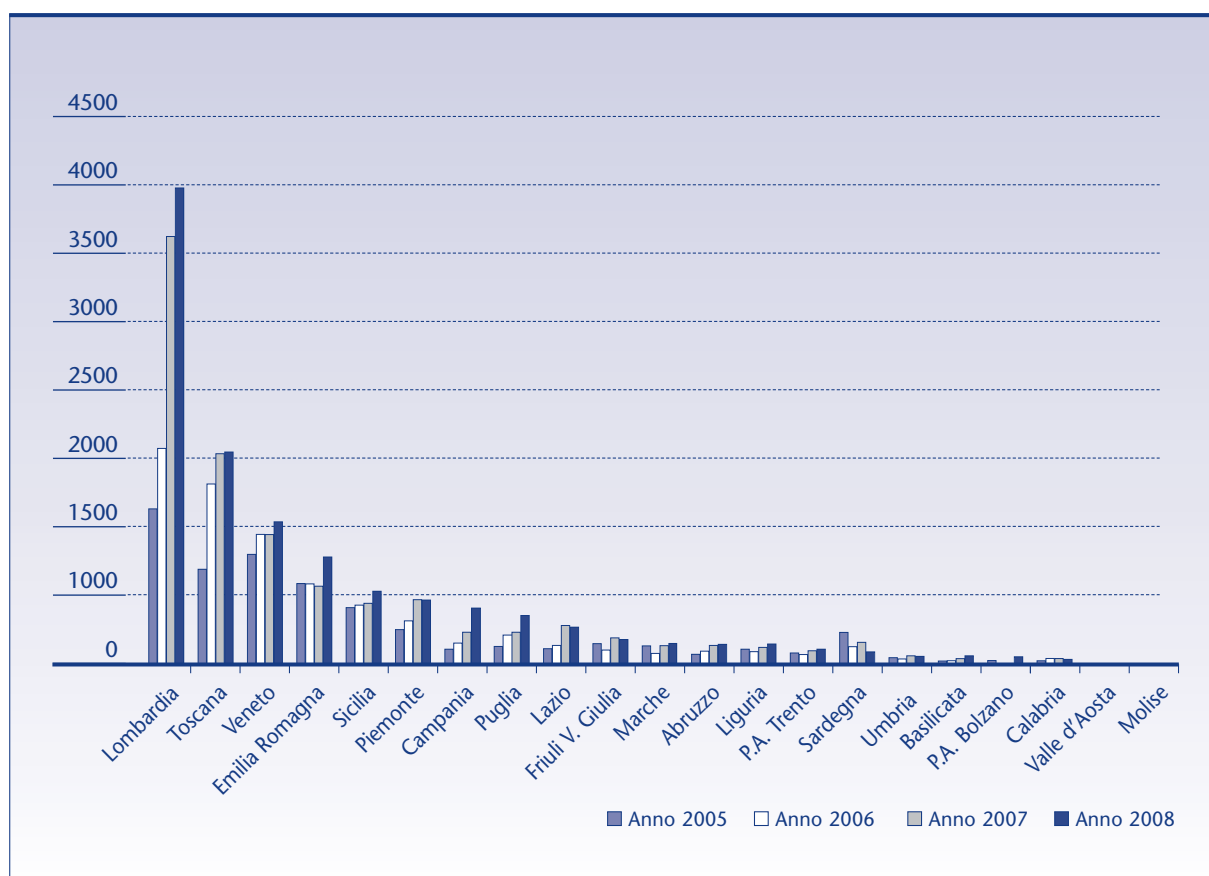
Le reazioni gravi sono state il 27%, mentre sono state definite non gravi nel 71% dei casi e la gravità non è stata definita nel rimanente 2%. La guarigione completa è stata riportata in 5685 segnalazioni ed il miglioramento in 2852. Sono state osservate con maggiore frequenza le reazioni cutanee, le reazioni sistemiche e quelle legate alla sede di somministrazione, seguite dalle reazioni a carico dell'apparato gastrointestinale (figura 4).

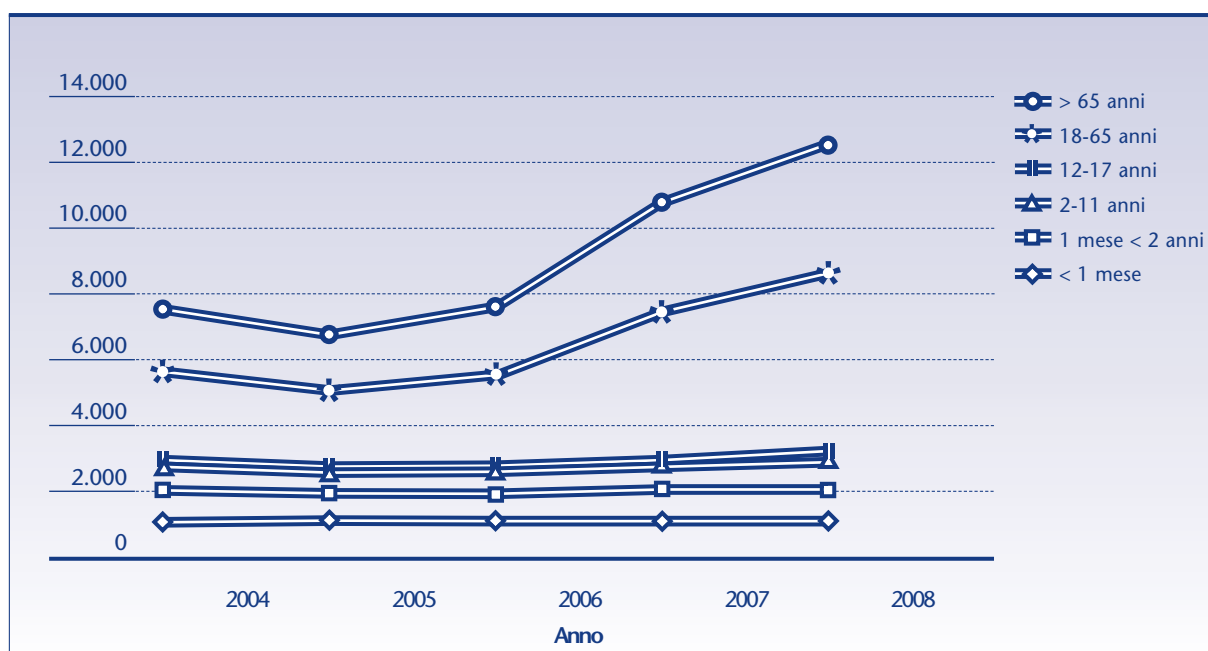
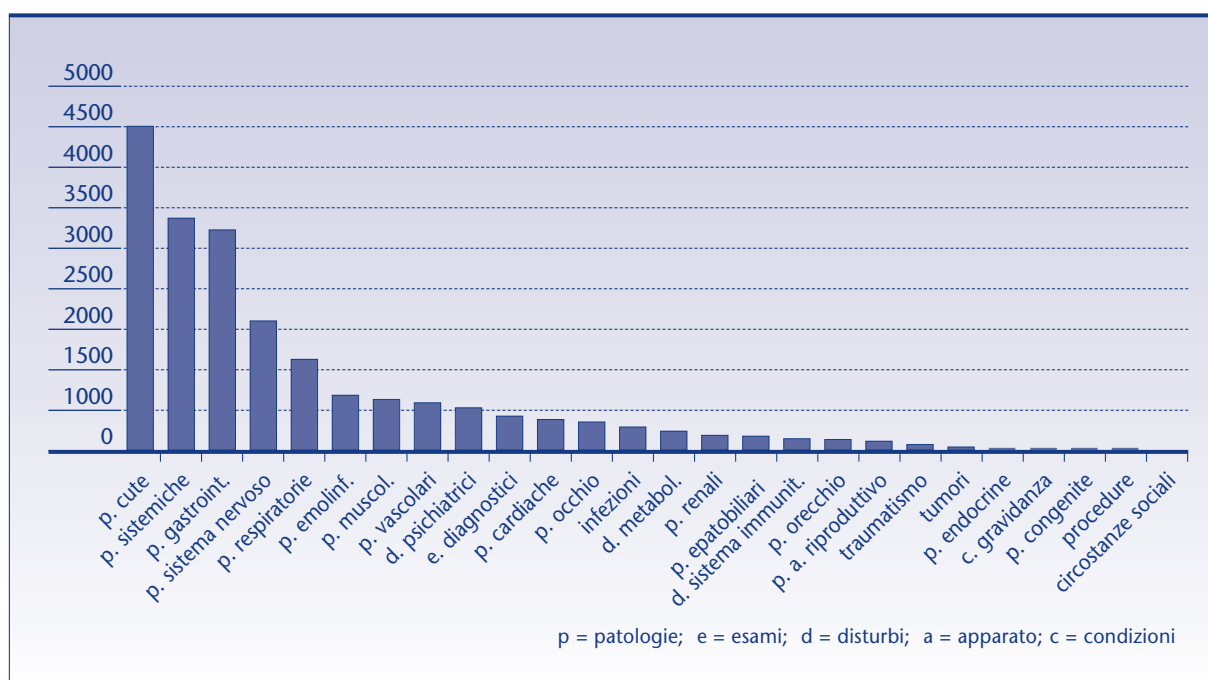
Orticaria, eritema, piressia, nausea e vomito sono i termini riportati più frequentemente per descrivere le reazioni osservate.

Escludendo i vaccini, spiccano nel 2008 tra i primi 30 prodotti (tabella I), sospettati di aver causato la reazione avversa osservata, diversi farmaci inclusi nei programmi di monitoraggio attivati con i registri AIFA per la raccolta di dati finalizzata a garantire l'appropriatezza d'uso del medicinale.

L'incremento del numero di segnalazioni è particolarmente evidente per i farmaci antineoplastici per i quali in passato venivano segnalate reazioni avverse solo sporadicamente a fronte di noti fenomeni di tossicità<sup>1</sup>. Nella figura 5 si può vedere ad esempio l'incremento del numero dei casi segnalati per l'oxaliplatino che non può essere giustificato solo dal miglioramento generale dell'attività di reporting, come dimostra il confronto con il numero di casi relativi ad altri due principi

1. Analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci in Italia – 2001. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2002; 5.

**Figura 1.** Numero di segnalazioni spontanee per anno.**Figura 2.** Numero di segnalazioni per anno e per Regione.

**Figura 3.** Andamento delle segnalazioni per anno e per fascia di età (2001-2008).**Figura 4.** Distribuzione delle reazioni per classe sistemico-organica (SOC).

attivi, la levofloxacina ed il warfarin, inclusi nella tabella I, ma non nei registri AIFA.

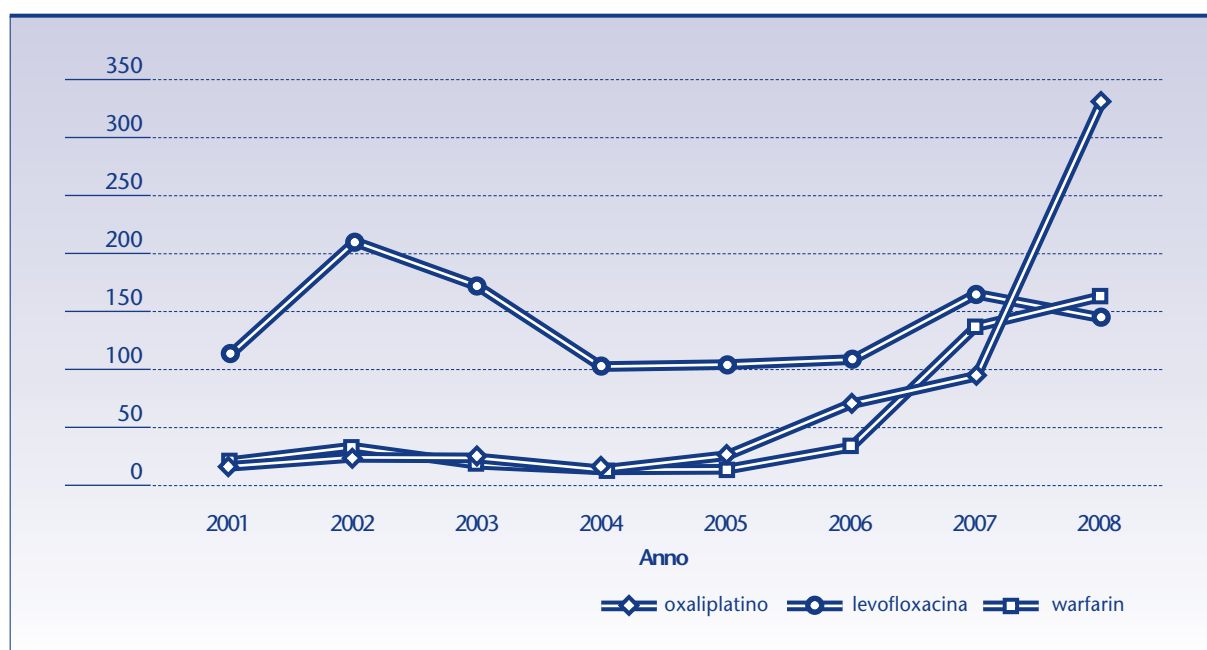
Una maggiore chiarezza sulla tipologia di reazioni da segnalare e l'introduzione di una modalità di trasmissione automatica delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse, negli ultimi registri attivati, hanno agevolato l'acquisizione in rete dei casi osservati ed hanno permesso di superare, per alcune molecole, il disallineamento che normalmente si verifica quando esiste un doppio flusso di comunicazione (registro e rete). Queste

modalità di trasmissione automatica dovrebbero essere estese, nel tempo, a tutti i monitoraggi intensivi previsti sul sito dell'AIFA.

Anche dal punto di vista qualitativo, nel 2008 è stato registrato un sensibile miglioramento delle segnalazioni: la valutazione del nesso di causalità è stata effettuata in 4886 segnalazioni e nella maggior parte dei casi (3047) è stato definito come "probabile" il rapporto causale tra farmaco e reazione. Inoltre è aumentato il numero dei casi completi di relazione clinica di aggiornamento in rete.

**Tabella I.** Totale delle segnalazioni per i primi 30 principi attivi e vaccini segnalati.

| Segnalazioni | Principio attivo                                                                                                                                  | Segnalazioni | Principio attivo                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------|
| 534          | Vaccino difterico/epatitico b ricombinante/haemophilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomielitico inattivato/tetanico | 169          | Exenatide                                      |
| 341          | Vaccino pneumococcico saccaridico coniugato adsorbito                                                                                             | 163          | Warfarin sodico                                |
| 336          | Amoxicillina triidrata/potassio clavulanato                                                                                                       | 159          | Paracetamolo                                   |
| 331          | Oxaliplatino                                                                                                                                      | 155          | Nimesulide                                     |
| 330          | Vaccino morbillo/parotite/rosolia                                                                                                                 | 152          | Amoxicillina triidrata                         |
| 248          | Ribavirina                                                                                                                                        | 145          | Levofloxacina                                  |
| 243          | Interferone alfa-2a pegilato                                                                                                                      | 143          | Ketoprofene sale di lisina                     |
| 224          | Vaccino difterico/pertossico acellulare/tetanico                                                                                                  | 133          | Iomeprolo                                      |
| 214          | Vaccino meningococcico gruppo c coniugato con tossoide difterico                                                                                  | 132          | Bevacizumab                                    |
| 208          | Acido acetilsalicilico                                                                                                                            | 123          | Cetuximab                                      |
| 204          | Erlotinib cloridrato                                                                                                                              | 115          | Vaccino difterico adsorbito/tetanico adsorbito |
| 178          | Sunitinib maleato                                                                                                                                 | 114          | Ibuprofene                                     |
| 170          | Vaccino papillomavirus umano                                                                                                                      | 111          | Vaccino meningococcico polisaccaridico         |
|              |                                                                                                                                                   | 108          | Amoxicillina/acido clavulanico                 |
|              |                                                                                                                                                   | 108          | Sorafenib tosilato                             |
|              |                                                                                                                                                   | 108          | Vaccino influenzale inattivato                 |
|              |                                                                                                                                                   | 105          | Ceftriaxone disodico                           |

**Figura 5.** Confronto del numero di segnalazioni relative a oxaliplatino, levofloxacina e warfarin nel periodo 2001-2008.

### Conclusioni

Il monitoraggio delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini è migliorato durante il 2008 quantitativamente e qualitativamente, presumibilmente per effetto della costante attività di for-

**Il monitoraggio delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini è migliorato durante il 2008.**

mazione/informazione, della collaborazione dei centri regionali, dell'investimento in termini di risorse nel settore della farmacovigilanza nelle regioni dove è stato realizzato e delle modifiche apportate ai sistemi informatizzati di acquisizione dei dati.

Per il 2009 è auspicabile un'estensione dei riscontri positivi in tutte le Regioni ed anche in quegli ambiti ancora poco sviluppati, come ad esempio quello della pediatria. Sarà necessario investire maggiormente nella formazione dei potenziali segnalatori ed intervenire affinché la farmacovigilanza sia inclusa tra le attività strutturate di sanità pubblica. **bif**

### A proposito di...

### Errori nella somministrazione di farmaci

**Quanto sono frequenti** gli errori di somministrazione dei farmaci, specialmente quando la vita dei pazienti è a rischio?

Una recente ricerca multicentrica<sup>1</sup> condotta in 27 Paesi fornisce risposte preoccupanti. Nello studio, relativo alla somministrazione di medicinali per uso parenterale nelle unità di terapia intensiva, sono stati osservati 861 errori, corrispondenti a 74,5 eventi/100 pazienti-giorni (IC 95% 69,5 – 79,4), che hanno coinvolto 441 pazienti su 1328.

L'errore, occorso nel 7% delle somministrazioni, è stato senza conseguenze per la salute nel 71% dei casi ma, per 12 pazienti (0,9% del totale), ha comportato un danno permanente o la morte. Gli autori sottolineano come questo tipo di errori sia comune e rappresenti un grave problema per la sicurezza dei pazienti in terapia intensiva. •

1. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* 2009; 338: b814.

### Bif 2/09, anticipazioni dal prossimo numero del Bollettino

- *l'Editoriale* è sul tema degli studi osservazionali nella **sorveglianza post-marketing**
- *Panorami e percorsi* ripercorre la storia della **talidomide**
- tra gli aggiornamenti: sviluppo neuropsicologico del bambino a distanza di 10 anni dalla somministrazione di vaccini contenenti thiomerosal
- in *Strumenti del mestiere* gli **Adaptive Trials**
- in *Farmacovigilanza* si parlerà di segnalazioni di **sospette reazioni avverse** in età pediatrica, con una sintesi dei dati 2008
- dopo *Nella borsa del medico* una nuova rubrica interamente dedicata ai farmacisti: la prima puntata di **Nello scaffale del farmacista** si occuperà di prodotti di origine vegetale

**Per un'informazione continua, aggiornata, indipendente.**

# Raptiva: le ragioni della sospensione

**I**l 19 febbraio scorso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Raptiva (efalizumab) ritenendo che i rischi legati alla sua assunzione siano superiori ai benefici. Questa decisione è stata presa dal Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA dopo un'ampia discussione tra i Paesi dell'Unione Europea sul profilo di sicurezza del farmaco conseguente alla segnalazione di tre casi confermati di leucoencefalopatia multifocale progressiva. La valutazione ha anche tenuto conto di altri eventi avversi gravi insorti in pazienti affetti da psoriasi cronica a placche in trattamento con Raptiva, quali sindrome di Guillain-Barré, sindrome di Miller Fisher, encefalite, encefalopatia, meningite, sepsi ed infezioni opportunistiche. Anticipando la ratifica del provvedimento di sospensione da parte della Commissione Europea, la ditta Merck Serono ha notificato all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) la cessazione della commercializzazione di Raptiva. Il farmaco in Italia sarà comunque disponibile ancora per un breve periodo in modo da consentire ai centri del progetto PSOCare di trasferire i pazienti che lo assumono ad altre terapie, gradualmente e senza che una sua interruzione improvvisa possa determinare una recidiva della psoriasi o una esacerbazione della malattia.

## Il trattamento della psoriasi

La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle, non infettiva, generalmente ad andamento cronico e recidivante, che in Italia interessa circa il 2,7 per cento della popolazione adulta. Si conoscono diverse varianti cliniche della malattia le cui manifestazioni più comuni sono papule e placche eritematose ben delimitate ricoperte di scaglie argenteo o opalescenti. Le lesioni possono essere di diversa dimensione ed anche il grado di gravità della psoriasi è variabile, andando da poche lesioni a una dermatosi disseminata, in alcuni casi associata a esfoliazione o artrite psoriasica deformante. La terapia della psoriasi è quindi differente a seconda della sua gravità. Nelle forme lievi il trattamento comprende preparazioni topiche emollienti, cortisoniche e/o agenti

riduttori, agenti cheratolitici, analoghi della vitamina D, retinoidi sintetici. Nel caso di forme generalizzate di psoriasi può utilizzarsi la fototerapia con UVB (radiazione ultravioletta di tipo B), oppure la terapia PUVA (psoraleni + radiazione ultravioletta di tipo A-UVA). Nelle forme generalizzate e gravi possono essere impiegati anche retinoidi, metotressato o ciclosporina A, e dove questi trattamenti sistemici non diano risposta o non possano essere utilizzati, un'opzione terapeutica è data dai farmaci cosiddetti "biologici" (figura 1). Si tratta di farmaci derivati dalle tecniche di biologia molecolare, assai diversi tra di loro e con meccanismi d'azione differenti, che sono dotati di una discreta efficacia nell'arco di alcuni mesi di trattamento, ma il cui profilo di sicurezza nella psoriasi non è ancora stato definito compiutamente nel lungo periodo e il cui uso può essere limitato dall'insorgenza di gravi eventi avversi; in Italia, l'uso di questi farmaci è riservato ai centri facenti parte del Progetto PSOCare. Infatti, avendo l'obiettivo di studiare e ridurre al minimo il rischio di eventi avversi associati all'impiego dei farmaci sistemici utilizzati nella terapia della psoriasi, l'AIFA ha rafforzato il sistema di farmacovigilanza postmarketing per questi farmaci mediante il Progetto PSOCare, un programma di organizzazione dell'assistenza e di ricerca avviato con la Determinazione AIFA pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale 146 del 25 giugno 2005.

Tra i farmaci biologici che trovano indicazione nel trattamento della psoriasi, e che sono stati inseriti nel Progetto PSOCare, vi è Raptiva il cui principio attivo, efalizumab, è un anticorpo monoclonale in grado di bloccare la proteina LFA-1 presente sulla superficie dei linfociti; poiché LFA-1 svolge un ruolo importante nell'aiutare i linfociti ad aderire alle cellule della pelle, efalizumab sarebbe in grado di ridurre l'infiammazione della pelle, migliorando di conseguenza i sintomi della psoriasi.

## La terapia con Raptiva

Raptiva è stato autorizzato in Europa nel settembre 2004 mediante procedura centralizzata (tale procedura comporta che l'autorizzazione alla commercializza-

zione è valida in tutti i Paesi dell'Unione Europea) per il trattamento di adulti affetti da psoriasi a placche cronica da moderata a grave che non rispondono o non possono assumere altre terapie sistemiche quali ciclosporina, metotressato e PUVA. Da quando è stato immesso in commercio, sono giunte da più Paesi segnalazioni di gravi effetti avversi associati al suo uso. In particolare, sembra che Raptiva sia in grado di influenzare il sistema immunitario aumentando il rischio o la gravità delle infezioni e riattivando infezioni croniche latenti.

Il profilo di sicurezza di Raptiva è stato riesaminato dall'EMA dopo che si era avuta notizia di tre casi confermati di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) segnalati tra settembre 2008 e gennaio 2009 in pazienti che avevano assunto Raptiva per più di tre anni. Due dei tre casi hanno portato alla morte del paziente. Inoltre, si è ricevuta la segnalazione di un ulteriore caso di sospetta PML che potrebbe non essere confermato, e di un altro caso sospetto che in seguito è stato giudicato non probabile. In Italia non è stato segnalato alcun caso di PML.

La PML è una patologia del sistema nervoso centrale, rara, progressiva, demielinizzante che generalmente porta a morte o a grave disabilità. È causata dall'attivazione del virus JC, un poliomavirus che è presente in forma latente in più dell'80% degli adulti sani. Il virus JC generalmente rimane latente causando la PML tipicamente solo in pazienti immunocompromessi. I fattori che portano all'attivazione dell'infezione latente non sono completamente conosciuti. Anormalità nelle cellule T sono state descritte come possibili fattori di riattivazione del virus JC e della PML. La PML è stata riscontrata in pazienti HIV positivi, in pazienti immunodepressi con cancro, in pazienti trapiantati, in pazienti con patologie autoimmuni. Oltre che con Raptiva, alcuni casi di PML sono stati segnalati anche in associazione all'utilizzo di altri farmaci.

Il CHMP dell'EMA ha ritenuto che il rischio di PML nei pazienti in trattamento con Raptiva sia concreto e che, sebbene la psoriasi sia una condizione che può causare ai pazienti problemi relazionali e psicologici, essa non ne mette a rischio la vita. Il CHMP ha quindi concluso che il rischio di PML, che assai spesso è fatale, sia inaccettabile per i pazienti che assumono Raptiva. L'introduzione di restrizioni all'uso di Raptiva sono state giudicate difficilmente capaci di ridurre questo rischio, poiché al momento non esistono sistemi certi per sapere quali pazienti potrebbero sviluppare la PML o quando la patologia possa con maggiore probabilità manifestarsi. Peraltro, il CHMP ha osservato come corrano a modificare in senso negativo il profilo di si-

#### Raccomandazioni per i pazienti in trattamento con Raptiva

- I pazienti non devono interrompere il trattamento con Raptiva in maniera brusca dal momento che ciò potrebbe determinare una recidiva della malattia o una sua esacerbazione.
- I pazienti che sono attualmente in trattamento con Raptiva devono fissare un incontro con il proprio medico prescrittore del farmaco.
- I pazienti attualmente arruolati in studi clinici con Raptiva devono parlare con i loro medici sperimentatori.
- I pazienti che hanno assunto Raptiva nel passato ed hanno qualche preoccupazione devono parlarne con i loro medici e farmacisti.
- I medici non devono prescrivere Raptiva a pazienti che non stanno ancora assumendo il farmaco.

#### Raccomandazioni per i medici prescrittori di Raptiva

- I medici devono valutare il trattamento di tutti i pazienti che attualmente stanno assumendo il farmaco in vista di una interruzione del trattamento.
- I medici non devono interrompere il trattamento con Raptiva in maniera improvvisa per evitare una recidiva della malattia o una sua esacerbazione, ma devono prendere in esame trattamenti alternativi e continuare a monitorare la psoriasi del paziente.
- Gli effetti di Raptiva sul sistema immune permangono per circa 8-12 settimane dopo la sua sospensione. Quindi, i medici devono accertarsi che i pazienti siano attentamente esaminati per individuare eventuali infezioni e sintomi neurologici anche dopo che hanno interrotto il trattamento con Raptiva.

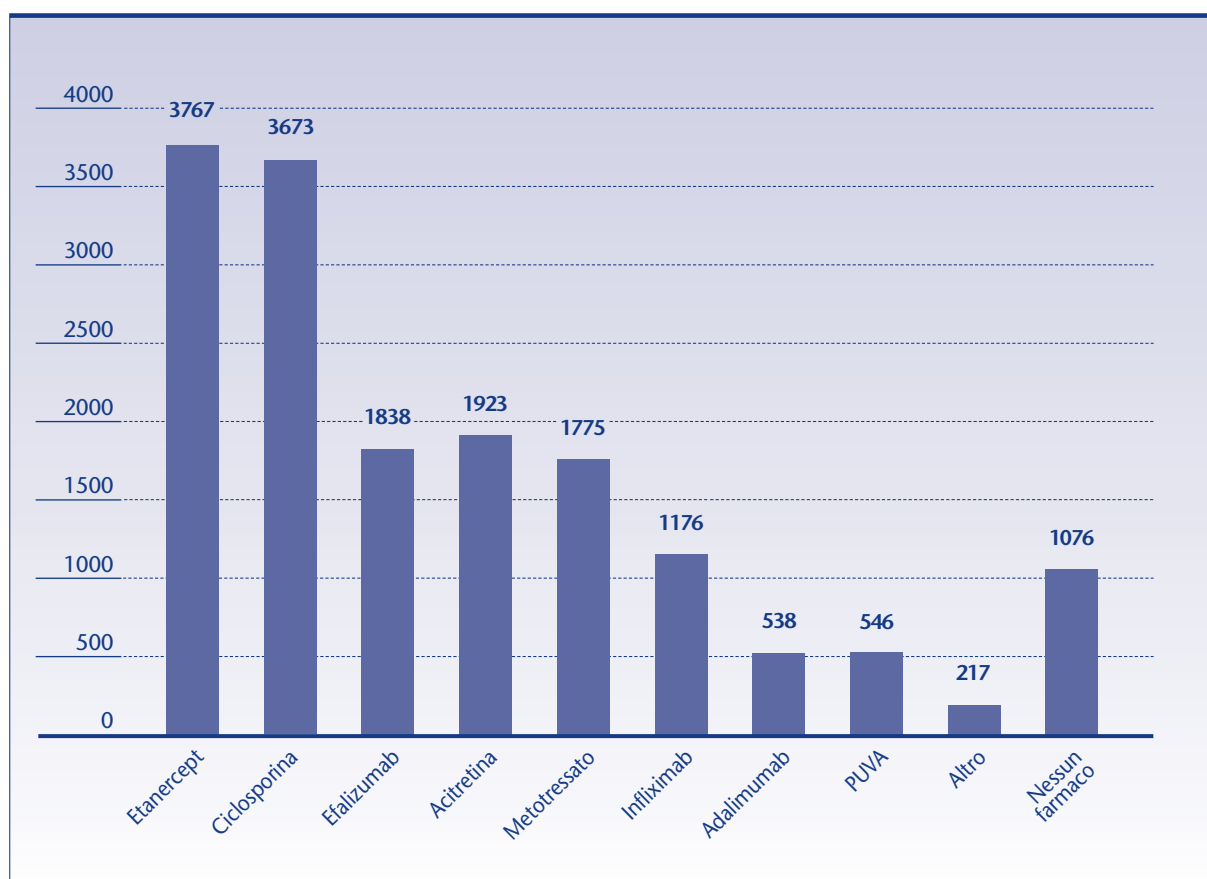
curezza del farmaco anche le segnalazioni di altri gravi effetti collaterali, quali sindrome di Guillain-Barré e sindrome di Miller Fisher, encefalite, encefalopatia, meningite, e altre infezioni come setticemia e tubercolosi. Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ha ritenuto che il rapporto benefici/rischi per Raptiva nella psoriasi sia divenuto negativo e ha raccomandato che la sospensione dell'autorizzazione alla commercializzazione di Raptiva debba rimanere finché non vi sia una qualche nuova evidenza capace di individuare un sottogruppo di pazienti in cui i benefici di Raptiva ne superano i rischi. In particolare, il CHMP ritiene che sarebbe utile disporre di eventuali nuove informazioni sull'efficacia di Raptiva in quei pazienti per cui non vi siano altre opzioni terapeutiche; bisogna comunque tenere presente che questi pazienti potrebbero già essere immunocompromessi, ad esempio per un precedente trattamento con bloccanti del TNF-alfa (altri farmaci usati per trattare la psoriasi). Il CHMP ha quindi ritenuto che sia preferibile che gli studi clinici più importanti con Raptiva non vengano interrotti, dal momento che possono fornire informazioni rilevanti sulla sicurezza e l'efficacia del farmaco nei pazienti che non hanno altre opzioni terapeutiche. La decisione se gli studi clinici debbano

continuare o meno è stata comunque lasciata a livello dei singoli Paesi membri. In Italia, dove l'utilizzo di Raptiva è gestito esclusivamente all'interno del Progetto PSOCare, i medici che ne fanno parte sono stati invitati a richiamare tutti i pazienti in trattamento con Raptiva in un tempo ragionevolmente breve in maniera da esaminare caso per caso il loro stato neurologico e valutare le possibilità di trasferimento a terapie alternative per la cura della psoriasi. **bif**

### Bibliografia di riferimento

- Comunicato EMEA: [www.agenziafarmaco.it/allegati/comunicato\\_emea\\_raptiva190209.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/allegati/comunicato_emea_raptiva190209.pdf) (accesso verificato il 26/03/2009).
- Dato proveniente dallo studio Praktis, condotto nel 2003-2004 dal Centro Studi GISED
- Rapporto PSOCARE 2008: [www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto\\_psocare2008.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_psocare2008.pdf) (accesso verificato il 26/03/2009).
- Ulteriori informazioni su Raptiva sono disponibili nel rapporto europeo di valutazione per il pubblico (EPAR): [www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/raptiva/raptiva.htm](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/raptiva/raptiva.htm) (accesso verificato il 26/03/2009).
- Si vedano anche le Note Informative Importanti per Mabthera, Tysabri e CellCept su: [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

**Figura 1.** Pazienti in trattamento con efalizumab ed altri farmaci biologici.



## 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](http://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.**

### Avastin

**Principio attivo:** bevacizumab

**Azienda:** Roche Registration Limited

**Indicazioni:** trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto, in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine; trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico, in combinazione con paclitaxel; trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare, in aggiunta a chemioterapia a base di platino; trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico, in combinazione con interferone alfa-2a.

**Informazioni di sicurezza:** sono stati segnalati in Canada 25 casi di eventi avversi oculari a seguito della somministrazione off-label intravitreale di aliquote del lotto B3002B028 di Avastin; i sintomi riportati sono stati irritazione oculare, fotofobia, visione offuscata e flocculazioni del vitreo associate a uveite di grado medio/moderato,

sia anteriore che posteriore, associate occasionalmente a depositi di fibrina nella camera anteriore.

**Febbraio 2009**

### Tinset

**Principio attivo:** oxatomide

**Azienda:** Prodotti Formenti S.r.l.

**Indicazioni:** prevenzione e trattamento di fondo delle affezioni allergiche, principalmente nei casi di rinite, asma estrinseco (ad esclusione delle crisi asmatiche), congiuntivite follicolare, orticaria cronica, dermatiti atopiche, allergie alimentari.

**Informazioni di sicurezza:** nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono stati registrati alcuni casi gravi di reazioni avverse cardiache e a carico del sistema nervoso centrale verificatisi in bambini e dovuti ad errori posologici/sovradosaggio accidentale delle due formulazioni orali liquide di oxatomide disponibili (2,5% e 0,25%). L'AIFA ha predisposto l'aggiornamento degli stampati del medicinale Tinset allo scopo di favorire un uso appropriato del farmaco.

**Febbraio 2009**

### Myozyme

**Principio attivo:** alglucosidasi alfa

**Azienda:** Genzyme

**Indicazioni:** terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di  $\alpha$ -glucosidasi acida)

**Informazioni di sicurezza:** nei primi mesi del 2009 le scorte di Myozyme risulteranno ridotte in misura tale da comportare il rischio di possibili interruzioni della terapia. I neonati, i bambini e gli adolescenti dovranno continuare il trattamento con Myozyme senza interruzione. Nuovi trattamenti nei pazienti in questa fascia di età dovranno essere iniziati quando necessario senza alcuna restrizione. Negli adulti non dovranno essere iniziate nuove terapie con Myozyme. Nei pazienti adulti già in trattamento i medici devono considerare la possibilità di interrompere temporaneamente la terapia fino a quando le scorte del medicinale non torneranno alla normalità, a meno che tale interruzione non possa comportare conseguenze che mettano a rischio la vita del paziente.

**Gennaio 2009**

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.

## News

### Revisione dei medicinali contenenti metilfenidato

#### Che cosa è il metilfenidato.

Il metilfenidato è un principio attivo indicato per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini di età superiore o uguale a 6 anni e negli adolescenti. Nell'ADHD, il metilfenidato determina un incremento dei livelli dei neurotrasmettitori noradrenalina e dopamina negli spazi tra le cellule nervose in alcune aree del cervello e aumenta l'attività nelle aree del cervello che controllano l'attenzione, la focalizzazione dell'attenzione, la concentrazione e i comportamenti impulsivi. Il metilfenidato è stato autorizzato sin dal 1950 ed è stato ampiamente utilizzato per l'ADHD sin dal 1960.

Esso è commercializzato in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea con diversi nomi commerciali.

#### Perché sono stati rivalutati i medicinali contenenti metilfenidato.

Nel corso degli ultimi anni, sono state sollevate preoccupazioni circa la sicurezza del metilfenidato, in particolare sul possibile rischio di disordini cardiovascolari e cerebrovascolari. Di conseguenza, la Commissione Europea ha chiesto al Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA di effettuare una valutazione completa sul profilo beneficio-rischio dei medicinali contenenti metilfenidato e di esprimersi sull'opportunità di mantenere in commercio, variare, sospendere o revocare questi medicinali nell'Unione Europea.

#### Quali dati ha valutato il CHMP.

Il CHMP ha rivalutato tutte le informazioni che derivavano da studi effettuati in modelli animali ed umani, così come le informazioni sugli effetti indesiderati segnalati dai medici e dai pazienti a partire da quando i farmaci sono stati disponibili sul mercato. Il Comitato ha inoltre considerato le linee guida sul trattamento dell'ADHD e sullo screening e monitoraggio dei pazienti prima e durante il trattamento. La rivalutazione è stata

incentrata sulla sicurezza cardiovascolare e sulla sicurezza cerebrovascolare. Inoltre, la revisione ha evidenziato che non vi è nessuna correlazione tra il metilfenidato e i disturbi psichiatrici, il ritardo della crescita e lo sviluppo sessuale. Essi hanno anche esaminato le informazioni sugli effetti a lungo termine del trattamento.

#### Quali sono le conclusioni del CHMP.

Il Comitato ha concluso che non è necessaria alcuna restrizione urgente dell'uso dei medicinali contenenti metilfenidato e che i benefici di questo principio attivo, quando utilizzato nelle indicazioni approvate e come parte di un programma di trattamento più articolato, continuano ad essere superiori rispetto ai rischi. Tuttavia, è stato deciso che al fine di massimizzare l'uso sicuro di tali medicinali sono necessarie nuove raccomandazioni per la loro prescrizione e per lo screening dei pazienti prima del trattamento e per il monitoraggio durante la terapia.

Prima del trattamento, tutti i pazienti devono essere controllati per verificare se abbiano alterazioni della pressione arteriosa o del ritmo cardiaco. Deve essere verificato anche se vi sia una storia familiare di patologie cardiovascolari.

I pazienti che presentano tali problematiche non devono essere trattati senza che sia stata condotta una valutazione specialistica.

Durante il trattamento, la pressione arteriosa ed il ritmo cardiaco devono essere monitorati regolarmente. Se dovessero insorgere problemi, questi vanno immediatamente approfonditi. Le conoscenze sugli effetti a lungo termine della terapia con il metilfenidato sono insufficienti. Per i pazienti che assumono il metilfenidato per più di un anno, il medico curante dovrebbe interrompere il trattamento almeno una volta l'anno, per verificare se la continuazione del trattamento sia necessaria.

L'uso del metilfenidato può causare o peggiorare alcuni disturbi psichiatrici, come la depressione, pensieri suicidari, ostilità, psicosi e mania. Tutti i pazienti devono essere attentamente sottoposti a delle verifiche per individuare la presenza di questi disturbi prima del trattamento e monitorati attentamente per l'insorgenza di

Continua ►

Continua ►

sintomi psichiatrici durante il trattamento.

L'altezza e il peso dei pazienti trattati con metilfenidato devono essere monitorati durante la terapia.

Il CHMP ha inoltre raccomandato che siano messi in pratica "dei piani di gestione del rischio" per monitorare la sicurezza dei medicinali contenenti metilfenidato e minimizzare il più possibile i rischi del loro utilizzo a lungo termine. I piani dovranno includere materiale informativo per i medici prescrittori. Il Comitato ha inoltre raccomandato di valutare le informazioni degli studi in corso correlati alla sicurezza del metilfenidato non appena disponibili e di condurre ulteriori studi sulla terapia a lungo termine.

Il parere del CHMP è stato inviato alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione obbligatoria per tutti gli Stati membri.

## Nuove controindicazioni per Fareston

### Che cos'è Fareston.

Fareston (toremifene) è un farmaco utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico ormono-dipendente in donne in post-menopausa; esso agisce bloccando gli effetti degli estrogeni, riducendo la crescita del cancro.

Fareston è autorizzato nell'Unione Europea dal febbraio 1996, ed è commercializzato in 18 Stati membri.

### Il problema di sicurezza.

Il CHMP ha esaminato uno studio condotto su 250 uomini a cui era stato somministrato Fareston in una delle tre dosi, moxifloxacin

(noto per provocare un prolungamento dell'intervallo QT) o placebo. I pazienti che avevano assunto Fareston avevano mostrato un prolungamento dell'intervallo QT simile a quello dei pazienti che assumevano moxifloxacin. L'effetto di Fareston sul cuore aumentava al crescere delle dosi somministrate. Sebbene lo studio sia stato condotto su soggetti di sesso maschile, i risultati sono stati considerati rilevanti anche per le donne, soprattutto perché le donne tendono ad aver intervalli QT più lunghi rispetto agli uomini e possono essere maggiormente soggette a questo effetto collaterale quando assumono Fareston.

### Le conclusioni del CHMP.

Il CHMP ha concluso che, nel trattamento del carcinoma mammario metastatico ormono-dipendente in donne in post-menopausa, i benefici di Fareston continuano a superare i suoi rischi. Tuttavia, ha raccomandato di modificare le informazioni del prodotto con l'aggiunta di una controindicazione all'uso di Fareston nei pazienti a rischio di avere intervalli QT prolungati.

Il Comitato ha raccomandato che Fareston non venga impiegato nei pazienti che abbiano già un allungamento dell'intervallo QT, o in combinazione con altri farmaci che possano provocare un prolungamento del QT, e di non utilizzare Fareston in pazienti che siano a rischio di anomalie del ritmo cardiaco, compresi i pazienti che presentino le seguenti condizioni:

- livelli alterati degli elettroliti ematici, in particolare bassi livelli di potassio;
- frequenza cardiaca molto bassa;
- insufficienza cardiaca;
- una storia di anomalie del ritmo cardiaco.

## Errata corrige

Nell'inserito al numero 6/2008 sui fondi regionali di farmacovigilanza, a pagina 4 nel Progetto della Regione Abruzzo *Epidemiologia di eventi e problemi clinici ed assistenziali attribuibili a farmaci nei pazienti in assistenza domiciliare integrata (ADI) e nelle residenze sanitarie assistite (RSA)* "Costo 160.000,000" leggesi "Costo 120.000,00"; a pagina 15 nel Progetto della Regione Veneto *Consolidamento della struttura e potenziamento delle attività di 'Dialogo sui farmaci srl'* "Costo 599.760,00" leggesi "Costo 70.000".

## Il peperoncino

**A**mato dai più o, al contrario, neppure sopportato alla vista da altri; esaltato come preventivo per le malattie cardiovascolari oppure vissuto come rimedio per stimolare il desiderio e la potenza sessuale e per questo visto, anche, come l'alimento della perdizione che induceva alla lussuria e al peccato. Parallelamente, il peperoncino è stato adottato, da sempre, come simbolo per riti scaramantici e portafortuna dalla più variopinta italianità.

È solo in tempi recenti, invece, che se ne è occupata anche la ricerca farmacologica e clinica. Il primo lavoro reperibile su Medline, sugli effetti farmacologici della capsaicina, è stato pubblicato nel 1955<sup>1</sup>; oggi, sulla stessa sostanza sono disponibili oltre 9000 riferimenti bibliografici e, tra questi, anche numerosi *randomized controlled trials* (RCT).

I primi segni dell'uso del peperoncino come alimento fanno riferimento alle antiche popolazioni del Messico, dove era presente e coltivato già nel 5500 a.C., così come in altre zone del centro e sud America, da dove fu poi portato in Europa da Cristoforo Colombo nel 1493. Da allora la sua coltivazione si diffuse in tutta l'Europa meridionale, l'Africa e l'Asia, entrando poi universalmente a far parte della grande famiglia delle spezie, con i nomi tipici più diversi, da Aji a Pepe delle Indie, da Chili a Paprika e Cayenna.

### La pianta

Il peperoncino appartiene alla famiglia delle *Solanaceae*, la stessa cui appartengono sia ortaggi come patata, pomodoro e melanzana, sia piante medicinali e tossiche come la belladonna, il giusquiamo e la mandragora, occupando in realtà una posizione esattamente intermedia tra i due gruppi. Si distingue da tutte le altre piante per l'assenza di alcaloidi tropanici e per la presenza di capsacinoidi (o vanilloidi). Le specie più comuni sono: il *Capsicum annuum*, cui appartengono sia i peperoncini piccanti più comuni in Italia, sia il peperone dolce; il *Capsicum chinense*, che include l'*habanero*, uno tra i peperoncini più piccanti al mondo; e l'unica specie presente in Farmacopea Ufficiale, il *Capsicum frutescens*: di questo si utilizzano i frutti maturi,



essiccati e polverizzati, con un contenuto minimo dello 0,4 % di capsaicina, la sostanza più tipica tra capsacinoidi, oltre ai flavonoidi e ad una minima presenza di olio essenziale e carotenoidi<sup>2</sup>.

### Attività biologiche

Fintanto che non è stato individuato il meccanismo d'azione, curioso è sempre apparso l'effetto del peperoncino e della capsaicina, che provocano sensazione di calore e bruciore senza tuttavia produrre lesioni sulla pelle né sulle mucose. Oggi sappiamo che l'effetto della capsaicina sulle mucose è dovuto alla stimolazione dei TRPV 1<sup>3</sup>, un particolare tipo di recettori della famiglia dei TRP (*Transient Receptor Potential*); termocettori che sono sensibili peraltro anche a stimoli meccanici, nocicettivi e chimici (figura 1). La capsaicina si comporta come agonista recettoriale – come del resto fa uno stimolo termico di 43-45 °C – con conseguente percezione di dolore e bruciore, senza tuttavia provocare lesioni di tipo infiammatorio né caustico. A piccole e ripetute dosi provoca, successivamente, desensibilizzazione e analgesia.

Possibili sono le reazioni allergiche, mentre fenomeni di irritazione si hanno solo a livello congiuntivale (da cui l'uso negli spray per autodifesa), oppure ad alte dosi. La tossicità diretta della capsaicina risulta pericolosa solo se somministrata per via endovenosa. La dose letale di capsaicina (DL50) è di 161 mg/kg nei ratti e di 118,8 mg/kg nei topi. In tutti i casi la morte è dovuta a paralisi respiratoria. Per un adulto la dose letale per ingestione sarebbe di oltre 10 g di capsaicina pura, mentre nei RCT sono stati utilizzati 2,5 g/die di polvere corrispondenti a soli 1,8 mg di capsaicina.

Il meccanismo d'azione della capsaicina può certo giustificare alcuni usi tradizionali del peperoncino ma la ricerca clinica si è focalizzata in particolare su alcuni disturbi neurologici o digestivi di carattere funzionale.

**Sindromi nevralgiche.** Interessanti risultati a favore dell'efficacia della capsaicina nelle sindromi nevralgiche sono stati ottenuti sia da RCT che da metanalisi che hanno indagato l'uso terapeutico del peperoncino in diverse condizioni: nevralgia post-herpetica<sup>4</sup>, dolore neuropatico e muscoloscheletrico<sup>5</sup> o dolore neuropatico post-chirurgico<sup>6</sup>. L'uso della capsaicina ha invece avuto un effetto modesto nella nevralgia del trigemino<sup>7</sup> o del tutto inefficace nella polineuropatia<sup>8</sup>.

**Vescica neurogena.** Così come nelle sindromi nevralgiche, il meccanismo di desensibilizzazione neurogena da parte della capsaicina è stato ipotizzato pure per giustificare l'efficacia delle instillazioni endovesicali di capsaicina, in soluzione glucosata, nei pazienti affetti da incontinenza per iperattività neurogena del detrusore, lesioni spinali o sclerosi multipla<sup>9,10</sup>.

**Disturbi digestivi.** Nonostante la ricca aneddotica, un unico RCT sull'uso del peperoncino nella dispepsia funzionale è disponibile in letteratura; il risultato è stato positivo rispetto al placebo<sup>11</sup>. Interessanti prospettive sembrano inoltre emergere nella terapia del colon irritabile per la possibile azione della capsaicina sugli stimoli neurogeni che probabilmente hanno un ruolo rilevante nella patogenesi della sindrome<sup>12</sup>.

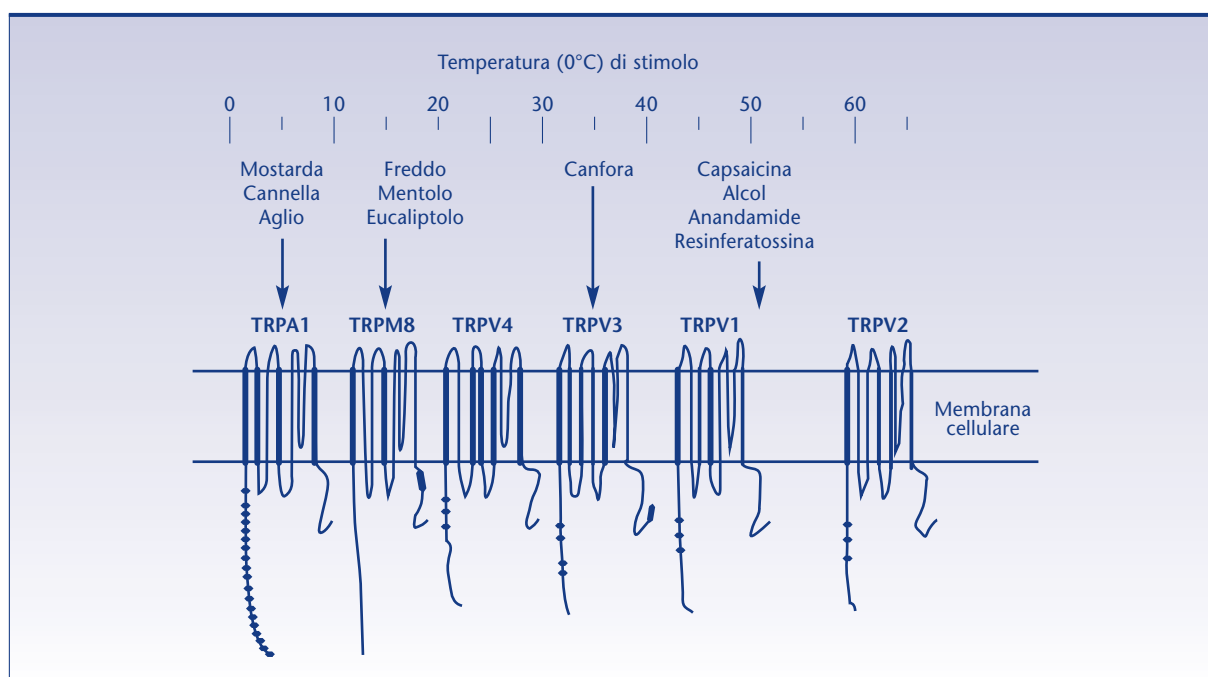
Oltre a questi ambiti, nei quali i dati sull'uso del peperoncino vanno acquisendo una crescente consistenza, promettenti ricerche suggeriscono l'efficacia della capsaicina nelle riniti croniche (sommministrata come spray)<sup>13,14</sup> o in molti altri fronti diversi, quali la psoriasi o le coronaropatie o nell'uso come antiossidante o anticancerogeno o come agente stimolante la termogenesi. Ma in questi settori sono necessari dati numerosi e consistenti che evitino di giungere a conclusioni affrettate.

### Avvertenze

Il peperoncino rosso è incluso nell'elenco della Food and Drug Administration tra le erbe generalmente ritenute sicure. Per gli adulti sani, escluse le donne in

Qualora la polvere di peperoncino sia assunta per via orale a scopo medicinale sono possibili interazioni farmacologiche perché può essere responsabile dell'aumentato assorbimento di alcuni farmaci.

**Figura 1.** Struttura dei TRP (*Transient Receptor Potential*) implicati nella percezione di stimoli termici, nocicettivi e non, e le sostanze agoniste. La barra della temperatura indica il livello di stimolo per i singoli recettori<sup>2</sup>.



gravidanza o in allattamento, il peperoncino rosso è considerato privo di rischi nelle quantità tipicamente raccomandate. Per precauzione, non va somministrato ai bambini piccoli. Va assunto in dosi medicinali solo sotto controllo medico. In caso di insorgenza di disturbi minori, quali disordini gastrici, diarrea o bruciori durante l'evacuazione, ridurre le dosi o interrompere il trattamento.

Qualora la polvere di peperoncino sia assunta per via orale a scopo medicinale sono possibili interazioni farmacologiche perché la capsaicina si comporta come inibitore della p-glicoproteina e può essere responsabile dell'aumentato assorbimento di alcuni farmaci, tra i quali teofillina e ACE inibitori<sup>15</sup>. Una recente ricerca ha dimostrato che 4,2 g di peperoncino riducono invece l'assorbimento alimentare del ferro del 38%<sup>16</sup>. **bif**

## Bibliografia

1. Toh CC, Lee TS, Kiang AK. The pharmacological actions of capsaicin and analogues. *Br J Pharmacol* 1955; 10: 175.
2. Firenzuoli F. *Fitoterapia*. IV ed. Milano: Elsevier, 2008.
3. Appendino G, De Petrocellis L, Trevisani M, et al. Development of the first ultra-potent "capsaicinoid" agonist at transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels and its therapeutic potential. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 561-70.
4. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1106-12.
5. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328: 991.
6. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2974-80.
7. Epstein JB, Marcoe JH. Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 135-40.
8. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, Litchy WJ, O'Brien PC. Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995; 62: 163-8.
9. De Sèze M, Gallien P, Denys P, et al. Intravesical glucidic capsaicin versus glucidic solvent in neurogenic detrusor overactivity: a double blind controlled randomized study. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 752-7.
10. Lazzeri M, Beneforti P, Benaim G, Maggi CA, Lecci A, Turini D. Intravesical capsaicin for treatment of severe bladder pain: a randomized placebo controlled study. *J Urol* 1996; 156: 947-52.
11. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1075-82.
12. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int* 2008; 101 (Suppl 3): 2-6.
13. Marabini S, Ciabatti PG, Polli G, Fusco BM, Geppetti P. Beneficial effects of intranasal applications of capsaicin in patients with vasomotor rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248: 191-4.
14. Ciabatti PG, D'Ascanio L. Intranasal Capsicum spray in idiopathic rhinitis: a randomized prospective application regimen trial. *Acta Otolaryngol* 2008; 14: 1-5.
15. Firenzuoli F. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. II ed. Milano: Tecniche Nuove, 2009.
16. Tuntipopipat S, Judprasong K, Zeder C, et al. Chili, but not turmeric, inhibits iron absorption in young women from an iron-fortified composite meal. *J Nutr* 2006; 136: 2970-4.

# Medicinali equivalenti vs medicinali di riferimento: un confronto sul piano clinico

I medicinali generici o medicinali equivalenti\* (ME) costituiscono ormai anche in Italia una quota consistente del mercato farmaceutico<sup>1</sup>. Questo risultato può essere attribuito in buona parte alle politiche adottate a livello nazionale e regionale ma senza dubbio riflette anche la crescente fiducia con la quale i medici e i pazienti ricorrono ai ME. I dati relativi all'uso degli equivalenti dimostrano, altresì, che le perplessità con cui sono stati inizialmente accolti sono state in gran parte superate. A ciò ha contribuito una più vasta circolazione di informazioni corrette ed appropriate, promossa in particolare dall'AIFA anche grazie al Bif<sup>2</sup>, e la verifica "sul campo" dell'equivalenza terapeutica tra generici e medicinali di riferimento (MDR, vedere "A proposito di *Branded* e *unbranded*" a pagina 42).

Tuttavia, in proposito, sono emersi nel corso del tempo dubbi ed incertezze che hanno determinato una certa resistenza all'ulteriore espansione del mercato dei ME<sup>3,4</sup>. Tale situazione non è ovviamente peculiare del nostro Paese e, recentemente, il JAMA ha offerto un interessante contributo alla discussione pubblicando i risultati di una ricerca che ha indagato il confronto tra ME e MDR, sul piano clinico, in ambito cardiovascolare. Questo articolo viene qui di seguito illustrato e commentato.

## Contesto e motivazioni della ricerca

La spesa farmaceutica è un elemento critico della politica sanitaria essendo parte rilevante delle risorse destinate alla tutela della salute. Nei numerosi Paesi in cui le possibilità di rimborso da parte del servizio sanitario pubblico sono limitate ed il cittadino è costretto a farsi carico anche dei farmaci destinati alla cura di patologie gravi, questo fattore concorre a determinare gli esiti sfavorevoli delle malattie riducendo la possibilità di accesso o l'aderenza a molti importanti trattamenti farmacologici. La voce principale della spesa farmaceutica è rappresentata dai MDR, ovvero i farmaci innovativi, i quali, dopo essere stati autorizzati, godono di un periodo di commercializzazione in regime di esclusività durante il

**Titolo:** Equivalenza clinica di farmaci equivalenti e farmaci branded utilizzati nella patologia cardiovascolare.

Una rassegna sistematica e una metanalisi.

**Titolo originale:** *Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease.*

*A systematic review and meta-analysis.*

**Autori:** Kesselheim AS et al.

**Rivista:** JAMA 2008; 300: 2514-26.

quale il loro prezzo non è intaccato dai meccanismi della concorrenza.

Quindi, per ottenere un contenimento della spesa farmaceutica, è stata prevista e incoraggiata dalle autorità competenti la sostituzione dei MDR con i corrispondenti ME una volta che, scaduto il periodo di esclusività del MDR, molteplici soggetti possono commercializzarne la versione generica ad un prezzo sensibilmente ridotto.

Sulla base delle norme in vigore in Italia e nell'Unione Europea (UE) un ME può essere autorizzato solo quando è possibile dimostrare che, rispetto al MDR, non esistono differenze rilevanti nella quantità di principio attivo che si rende (bio)disponibile, nel tempo, al livello del sito d'azione del farmaco. Questa *bioequivalenza* si dimostra sperimentalmente per mezzo di uno studio condotto su volontari sani, nel corso del quale specifici parametri farmacocinetici sono esaminati secondo le modalità e i criteri previsti dalle pertinenti linee guida europee<sup>5</sup>.

Nonostante ciò, alcuni medici e pazienti hanno manifestato preoccupazione per la possibilità che MDR e ME possano essere, invece, non equivalenti riguardo al loro effetto terapeutico<sup>6,7</sup>. Questo è stato riferito, in particolare, ai medicinali con un indice terapeutico stretto (MITS); quelli, cioè, nei quali la dose efficace e la dose tossica sono separate solo da una piccola differenza nella concentrazione plasmatica del farmaco. Alcuni produttori di MDR, a loro volta, hanno suggerito che i

\*Come sono stati definiti dalla legge 149/2005.

ME possano essere meno efficaci e sicuri dei corrispondenti MDR ed una certa aneddotica, comparsa sulla stampa non specializzata, ha insinuato dubbi in tal senso<sup>8</sup>.

Tenuto conto di queste premesse\*\*, un gruppo di ricercatori della *Harvard Medical School* di Boston ha condotto una ricerca sui dati relativi al confronto degli effetti clinici dei ME rispetto ai MDR. L'attenzione è stata focalizzata sui farmaci cardiovascolari che, anche negli Stati Uniti, rappresentano la prima classe in termini di spesa per i pazienti non ospedalizzati. Gli autori hanno sistematicamente esaminato gli studi pubblicati dal 1984 al 2008 confrontando le caratteristiche cliniche di ME e MDR ed aggregando i risultati disponibili. Inoltre, per verificare quale fosse contemporaneamente l'atteggiamento degli esperti riguardo alla *sostituibilità*, sono stati passati in rassegna anche gli editoriali pubblicati nello stesso periodo.

## Metodi

La ricerca è stata condotta servendosi di tre chiavi di ricerca principali: termini legati al tipo di studio, al tipo di prodotto e all'ambito cardiovascolare. Sono stati inclusi gli studi di confronto tra MDR e ME che avessero compreso nella valutazione comparativa almeno un parametro clinico di efficacia o sicurezza e che fossero disegnati come studi clinici controllati e randomizzati (*randomized controlled trials*, RCT) o come studi osservazionali (SO); la qualità di RCT e SO è stata quindi classificata, rispettivamente, secondo le scale "Jadad" e "Newcastle-Ottawa"<sup>9,10</sup>.

Per eseguire la metanalisi degli studi sono stati identificati gli RCT nei quali le medie e le deviazioni standard degli esiti clinici erano riportate o potevano essere derivate dai risultati; per ciascuno studio è stata calcolata la D di Cohen per la dimensione dell'effetto con un intervallo di confidenza al 95% (IC 95%); la dimensione dell'effetto è stata considerata molto piccola se inferiore a 0,2, piccola se compresa tra 0,2 e 0,5, media se compresa tra 0,5 e 0,8 ed ampia se maggiore di 0,8; i differenti end point degli studi sono stati aggregati per ottenere la dimensione dell'effetto (con IC 95%) per ciascuna delle classi di farmaci cardiovascolari considerate e per tutti gli studi inclusi nella metanalisi.

La revisione sistematica è stata completata dall'esame degli editoriali relativi all'appropriatezza prescrittiva dei ME nel trattamento delle malattie cardiovascolari.

\*\*Che sono state esposte riconducendo il contesto regolatorio alla realtà italiana.

## Risultati

Degli 8556 articoli ottenuti dalla ricerca ne sono stati selezionati inizialmente 73 e, di questi, 47 sono stati inseriti nella metanalisi, consentendo di coprire 9 differenti classi di farmaci cardiovascolari. Circa la metà (23/47, 49%) degli studi era di bioequivalenza, ma comprendente comunque end point clinici, e più di un terzo (18/47, 38%) era condotto su giovani sani; meno della metà (21/47, 45%) degli articoli era stato pubblicato dopo il 2000 e solo 17 studi (36%) erano stati eseguiti negli USA.

**Medicinali con indice terapeutico ampio (MITA).** Quasi tutti gli studi relativi a MITA (31/34, 91%) erano RCT con disegno crossover. Le classi di farmaci cardiovascolari interessate erano 7, anche se più di tre quarti dei casi (27/34, 79%) riguardava beta-bloccanti, diuretici o calcio-antagonisti.

In 9 articoli erano stati posti a confronto gli esiti clinici del trattamento con beta-bloccanti generici (metoprololo, atenololo, carvedilolo e propranololo) rispetto al corrispondente MDR. Nessuno studio aveva evidenziato differenze negli esiti clinici ad eccezione di uno studio retrospettivo di coorte, condotto su pazienti trattati con propranololo, nei quali gli effetti indesiderati auto-registrati dai pazienti erano più frequenti nel gruppo ME. Questo studio presentava comunque dei limiti importanti (mancata randomizzazione) e, inoltre, non era stato confermato da un successivo RCT che non riusciva ad evidenziare differenze cliniche, neanche riguardo all'incidenza degli effetti indesiderati.

Undici articoli riguardavano i diuretici: 10 erano relativi alla furosemide e 1 all'associazione triamterene+idrocortizide. Nessuno degli studi aveva mostrato differenze dei parametri clinici tra generici e riferimento.

I 7 articoli che avevano considerato i calcio-antagonisti comprendevano un RCT condotto su 189 ipertesi che aveva dimostrato l'assenza di differenza tra le versioni ME e MDR della amlodipina durante un periodo di 8 settimane.

I restanti 7 studi avevano valutato: antiaggreganti (clopidogrel e acido acetilsalilico), ACE-inibitori (enalapril), statine (simvastatina) e alfa-bloccanti (terazosina). In nessun caso erano state riportate differenze tra ME e MDR.

**Medicinali con indice terapeutico stretto (MITS).** Tre-dici articoli avevano analizzato la versione generica e di riferimento dei medicinali cardiovascolari con indice terapeutico stretto. Due avevano valutato gli antiaritmici di classe I propafenone e procainamide. Quello sul propafenone aveva studiato, con un disegno pre/post,

114 soggetti con fibrillazione atriale, e in trattamento stabilizzato con il MDR da almeno 18 mesi, che erano poi transitati alla versione generica del farmaco. Questo studio aveva evidenziato l'assenza di differenze nella necessità di cure supplementari nei 18 mesi successivi allo *switch* e, inoltre, una lieve riduzione nella frequenza del ricorso ai dipartimenti di emergenza con il propafenone generico. La procainamide era stata valutata in uno studio di bioequivalenza a dosi ripetute condotto in soggetti con aritmie ventricolari che non aveva evidenziato differenze nei dati di telemetria tra i due gruppi (ME vs MDR) a confronto.

I restanti 11 articoli erano relativi al warfarin. In 6 studi controllati e randomizzati o prospettici le due versioni del farmaco mostravano un effetto sovrapponibile riguardo agli end point clinici. Gli altri 5 erano studi osservazionali retrospettivi che avevano valutato il valore dell'*international normalized ratio* (INR) e altri esiti clinici in pazienti che erano transitati dal medicinale di riferimento alla versione generica del farmaco. Tutti questi studi avevano un disegno pre/post e mostravano risultati analoghi ai precedenti, ovvero: nessuna differenza significativa riguardo agli esiti clinici, compresa l'incidenza degli eventi emorragici o tromboembolici.

**Dimensione dell'effetto.** I dati ottenuti da 30 studi hanno contribuito alla valutazione della dimensione

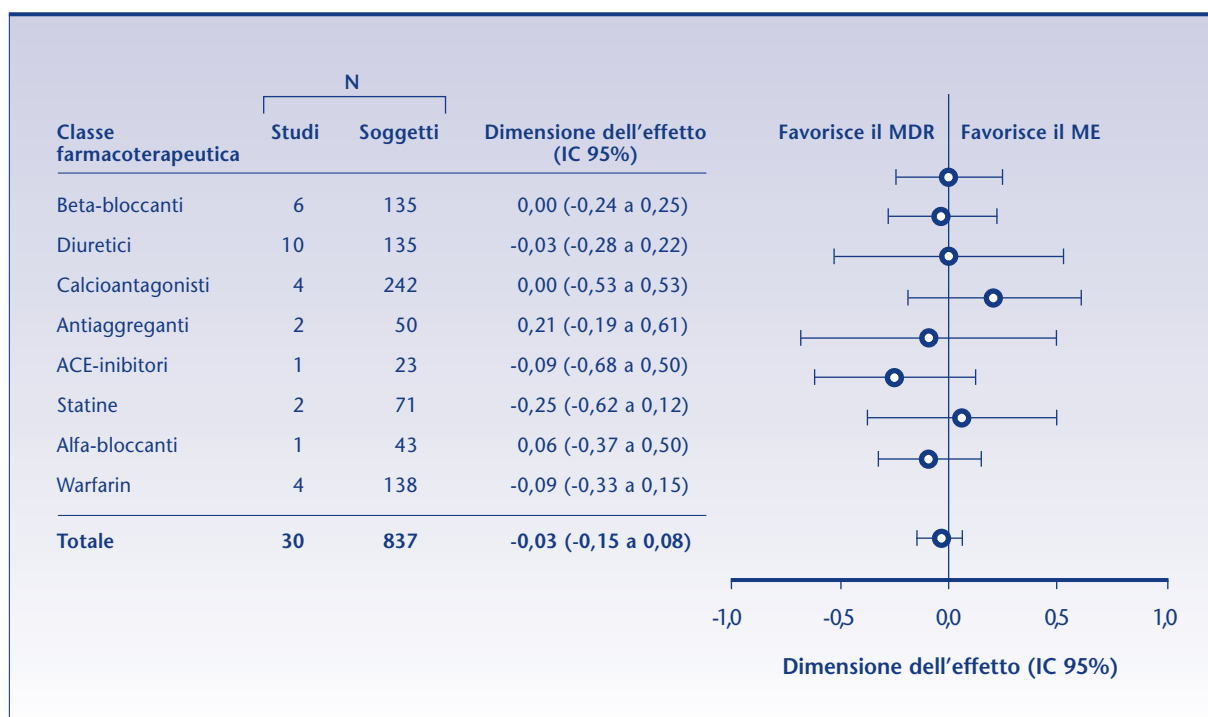
dell'effetto degli esiti. Raggruppando i dati per classe farmacoterapeutica, l'IC 95% attraversa in ogni caso lo zero e, inoltre, la dimensione dell'effetto è "molto piccola" (eccetto che per statine ed antiaggreganti per i quali è "piccola"). La dimensione dell'effetto sul totale degli 837 pazienti è stata di -0,03 (IC 95% da -0,15 a 0,08) il che indica una pressoché totale sovrapponibilità della distribuzione relativa a MDR e ME.

Questi dati suggeriscono che non vi sono evidenze a favore di una superiorità dei medicinali di riferimento rispetto ai generici per quanto attiene ai parametri clinici valutati in questi studi (figura 1).

**Editoriali relativi alla sostituibilità.** Sono stati individuati 43 editoriali o commenti che rispettavano i criteri di inclusione. In gran parte (19, 44%) erano stati pubblicati dal 1993 al 1999 e 14 (33%) dal 2000 al 2008. Venticinque (58%) avevano analizzato la sostituibilità dei medicinali generici cardiovascolari in generale mentre 18 (42%) erano focalizzati sui MITS.

Ventitré (53%) di questi editoriali esprimevano un giudizio negativo sulla intercambiabilità MDR-ME, mentre 12 (28%) incoraggiavano la sostituzione del medicinale di riferimento con il relativo generico; in 8 casi non venivano riportate le conclusioni riguardo all'intercambiabilità. Tra gli editoriali relativi ai MITS, 12 (67%) esprimevano un punto di vista contrario e solo 4 (22%) erano a favore della sostituibilità.

**Figura 1.** Metanalisi per classe farmacoterapeutica e per dati aggregati degli studi di confronto tra medicinali di riferimento (MDR) e medicinali equivalenti (ME) in ambito cardiovascolare.



## Conclusioni

Secondo gli autori questa è la prima revisione completa, in ambito cardiovascolare, dei dati di confronto sul piano clinico tra ME e MDR.

Le conclusioni dei 47 studi esaminati, relativi a 8 classi farmacoterapeutiche comprendenti 2 tipi di MITS, erano a favore di una similarità tra MDR e ME riguardo a quasi tutti gli esiti clinici considerati, che comprendevano misure di segni vitali, valori di laboratorio, dati relativi alla sicurezza e parametri considerati indicativi degli esiti maggiori quali il ricorso alle strutture sanitarie, comprese quelle di emergenza.

Tra i MITA, le evidenze più solide in favore dell'equivalenza clinica sono emerse dai numerosi RCT di alta qualità condotti su pazienti cardiopatici in trattamento con beta-bloccanti, calcio antagonisti o statine.

Tra i MITS, il warfarin è stato oggetto della maggior parte delle indagini sull'equivalenza terapeutica. I 6 studi con disegno prospettico (461 pazienti) hanno dimostrato la similarità degli esiti clinici ottenuti con il MDR e con l'equivalente valutandola sulla base di diversi parametri, tra i quali la misura dell'INR, la necessità di aggiustamenti posologici e gli effetti indesiderati. Tra le revisioni retrospettive, 2 hanno rivelato una differenza transitoria dei valori dell'INR a seguito del passaggio al ME, ma senza alcuna differenza negli esiti clinici. L'unico studio che ha mostrato un diverso esito clinico, evidenziando un maggiore ricorso alle strutture sanitarie da parte dei pazienti trattati con warfarin equivalente, ha tuttavia confrontato il MDR con un equivalente che non era stato considerato equivalente dalla FDA. Valutando globalmente questi dati è possibile concludere che per il warfarin la sostituzione del MDR con un ME, la cui bioequivalenza sia stata accertata dalle autorità competenti, è da ritenere sicura; può essere utile, tuttavia, una maggiore cura, al momento dello *switch*, nel monitorare l'INR dei pazienti a più alto rischio.

Nonostante il fatto che da questi dati emergano solo minime evidenze di importanti differenze cliniche tra MDR e ME, molti editorialisti hanno tuttavia espresso una opinione contraria alla sostituibilità: 6 su 14 (43%) di quelli pubblicati tra il 2000 e il 2008. Una spiegazione della discordanza tra i dati reali e l'opinione espressa negli editoriali potrebbe individuarsi nella tendenza degli esperti ad evidenziare le preoccupazioni dei medici derivanti da esperienze personali o basate su fonti diverse dagli studi clinici. Oppure, potrebbe attribuirsi ad un punto di vista distorto dai rapporti finanziari eventualmente esistenti con i produttori del MDR, che non sempre vengono dichiarati<sup>11</sup>. Infatti, solo nella metà, circa, del campione di studi esaminato (23/47,

49%), e pressoché in tutti gli editoriali e i commenti, la fonte del finanziamento non era identificata.

È da tenere presente, d'altro canto, che questa revisione e metanalisi presenta diversi limiti che riflettono quelli della letteratura esaminata. Peraltro, la scarsità di dati sugli esiti clinici correlati all'uso dei medicinali generici non è del tutto inattesa; infatti, né i produttori di ME né quelli di MDR sono probabilmente interessati a realizzare un importante investimento finanziario pluriennale per sponsorizzare una ricerca che potrebbe avere ricadute economiche negative nel caso in cui l'ipotesi auspicata risultasse non confermata.

Tuttavia, pur tenendo conto di tali limitazioni, questa revisione ha comunque identificato numerosi studi che hanno valutato le differenze degli esiti clinici tra medicinali di riferimento e medicinali generici. I risultati ottenuti suggeriscono che sia i medici che i pazienti possono ragionevolmente riporre la loro fiducia nella valutazione della bioequivalenza fatta dalla FDA; essa, infatti, si è dimostrata un'affidabile sostituto dell'equivalenza clinica per un gran numero di importanti medicinali cardiovascolari, anche in un contesto ad alto rischio qual è il MITS warfarin.

## Commenti

Il principale interesse dello studio sembra individuabile nella conferma, fornita dalle evidenze cliniche, del presupposto teorico e regolatorio che sta alla base dell'autorizzazione dei ME: l'equivalenza terapeutica di due farmaci somministrati alla stessa dose e per la stessa via può essere dimostrata anche per mezzo del semplice confronto tra i dati di farmacocinetica relativi alla loro biodisponibilità (*bioequivalenza*). E, poiché i requisiti e le modalità di verifica degli studi di bioequivalenza sono sostanzialmente armonizzati tra l'Unione Europea e gli Stati Uniti ed uniformemente applicati alle varie classi farmacoterapeutiche, è ragionevole ritenere che i risultati della ricerca di Kesselheim et al. non siano da relegare alla realtà statunitense o da restringere rigidamente al solo ambito cardiovascolare<sup>5,12</sup>.

Da questa ricerca, quindi, derivano conseguenze importanti per la pratica clinica, per il supporto che essa fornisce alla generale raccomandazione delle autorità sanitarie di incentivare l'uso dei ME. Così come l'analisi della discordanza tra i dati degli studi e le opinioni degli editorialisti è altresì utile per stimolare un approccio critico alla crescente mole di informazioni che raggiunge il medico. **bif**

## Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale gennaio-settembre 2008. [www.agenziafarmaco.it/all-egati/rapporto\\_osmed\\_gen-set2008.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/all-egati/rapporto_osmed_gen-set2008.pdf) (accesso verificato il 18/02/2009).
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Workshop sui farmaci equivalenti, 27 marzo 2008. Bif 2008; 3: 97-144.
3. Hutt V, Waitzinger J, Macchi F. Comparative bioavailability study of two different nimesulide-containing preparations available on the Italian market. Clin Drug Investig 2001; 21: 361-9.
4. Shimatania T, Inoueb M, Kuroiwab T, et al. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. Dig Liver Dis 2006; 38: 554-9.
5. EMEA-CHMP. Guideline on the investigation of bioequivalence. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf) (accesso verificato il 18/02/2009).
6. Banahan BF, Bonnarens JK, Bentley JP. Generic substitution of NTI drugs. Formulary 1998; 33: 1082-96.
7. Gaither C, Kirking D, Ascione F, Welage L. Consumers' views on generic medications. J Am Pharm Assoc 2001; 41: 729-36.
8. Saul S, Berenson A. Maker of Lipitor digs in to fight generic rival. New York Times. Nov 3, 2007: A1.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials. Control Clin Trials 1996; 17: 1-12.
10. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. Health Technol Assess 2003; 7: 1-173.
11. Riechelmann R, Wang L, O'Carroll A, et al. Disclosure of conflicts of interest by authors of clinical trials and editorials in oncology. J Clin Oncol 2007; 25: 4642-7.
12. FDA-CDER. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. [www.fda.gov/cder/guidance/3615fnl.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/3615fnl.htm) (accesso verificato il 18/02/2009).

## A proposito di...

## Branded e unbranded

### Il "Codice dei Medicinali per Uso Umano"

nazionale e dell'Unione Europea (rispettivamente D.lgs. 219/06 e D.va 2001/83/CE) fornisce le seguenti definizioni:

- **medicinale di riferimento**: un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell'articolo 8; ovvero, un medicinale che sia stato autorizzato sulla base dei risultati – delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche), precliniche (tossicologiche e farmacologiche) e delle sperimentazioni cliniche – presentati per dimostrarne la qualità, la sicurezza e l'efficacia;
- **medicinale generico**: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

**Tuttavia, nella letteratura medica** è frequente il ricorso ad una diversa terminologia che, enfatizzando un aspetto meramente formale (la denominazione), identifica i medicinali come *branded* e *unbranded* a seconda che essi siano

etichettati con un nome di fantasia oppure con la semplice denominazione comune del principio attivo.

**Questa distinzione**, in realtà, non solo non è rigorosamente esatta ma può suggerire interpretazioni errate; soprattutto per quanto attiene all'identificazione dei medicinali generici. Infatti, se è pur vero che nulla impedisce di identificare un medicinale di riferimento con la semplice denominazione comune del principio attivo, questa eventualità – per evidenti ragioni commerciali – può essere confinata al mondo delle ipotesi e, quindi, di fatto, tutti i medicinali di riferimento sono *branded*. Viceversa, una non indifferente proporzione di medicinali generici è posta in commercio con un nome di fantasia (*brand-name*) e, quindi, i medicinali generici possono essere, ed effettivamente sono, commercializzati sia come *branded* che *unbranded*.

**Tutti i medicinali di riferimento sono *branded*, ma non tutti i *branded* sono medicinali di riferimento! •**

## Cosa significa “sprecare”?

Il calco di una Venere, di spalle e bianchissima, contro una montagna di stracci. Una delle opere-culto del movimento dell'Arte povera, tra le più conosciute installazioni di Michelangelo Pistoletto. La *Venere degli stracci* è stata acquisita nel 2006 dalla Tate Gallery di Londra dove la sua presenza continua a colpire gli oltre 5 milioni di visitatori dell'edificio sulla Bankside di Londra. “Gli stracci sono consumismo consumato, la fine del consumismo, l'inizio del ridicolo – spiegava l'autore in un'intervista. Sono riciclati, rappresentano le mode che sono continuamente consumate. La Venere degli stracci è memoria, la cosa immanente che sostiene i mutamenti della moda”. Un'immagine forte, certamente ricordata anche dalle decine di migliaia di visitatori della mostra “Novecento: arte e storia in Italia” che si è tenuta a cavallo del passaggio di secolo alle Scuderie del Quirinale. Immagine che qualcuno avrà notato in questi giorni in libreria sulla copertina di *Non sprecare*, un volumetto di Antonio Galdo che, sebbene per certi aspetti discutibile, è davvero molto attuale<sup>1</sup>. “Siamo diventati tutti spreconi. Terribilmente spreconi – scrive l'autore. Per i motivi più svariati: abitudine, indifferenza, distrazione. O anche miopia e vizio. Viviamo con l'orologio sincronizzato nel tempo della società ‘usa e getta’ e siamo ossessionati da uno stile, ormai diventato naturale, che si traduce nella cancellazione della parola “sobrietà”, considerata fuori moda, e nello sperpero di cose tangibili e, fatto ben più grave, di beni immateriali”. Poche, convincenti parole. Se non fosse per la domanda che, quasi sempre ci finiamo per porre: cosa intendiamo, davvero, con il termine “spreco”?

Se lo chiedeva anche un interessante articolo di Henry J. Aaron uscito sul *New England Journal of Medicine*, a fine ottobre 2008<sup>2</sup> a partire dalla constata-

zione che “diverse credibili evidenze suggeriscono che le più macroscopiche inefficienze della nostra economia riguardino l'assistenza sanitaria. Qualcosa come 700 miliardi di dollari l'anno sono spesi negli Stati Uniti per servizi sanitari che non migliorano gli esiti delle cure”. In questa frase c'è già un indizio di risposta alla domanda posta in precedenza; la traccia è nella parola “esito”. Non è ancora abbastanza, però: concretamente,

**È indispensabile ridurre  
gli sprechi per rallentare  
la crescita della spesa sanitaria.**

Aaron suggerisce che lo spreco vada individuato “in qualsiasi intervento assistenziale che costi più di una soglia predefinita per unità di miglioramento di salute conseguito”. Ma qual è questa soglia? “La verità è che la definizione di spreco è poco chiara, segnata da ambiguità di ordine etico”.

È indispensabile ridurre  
gli sprechi  
per rallentare





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

### Sul quinto numero di bif online

#### Fitofarmaci e sorveglianza

Intervista video a Fabio Firenzuoli, presidente Associazione Nazionale Medici Fitoterapeuti

#### Raptiva, quando i rischi superano i benefici

A colloquio con Luigi Naldi, Gruppo di Lavoro PSOCare

#### Fenomeno depressione: ricerca indipendente con e per la medicina generale

A colloquio a Roberta Joppi, Gruppo di lavoro per Italian Study on Depression

e in anteprima...

**Il Rapporto della Farmacovigilanza sulle segnalazione di sospette reazioni avverse in età pediatrica**

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

la crescita della spesa sanitaria; lo stesso Aaron lo sottolinea nella lettera aperta che ha inviato al Presidente Obama alla vigilia dell'entrata in carica e che è accessibile sul sito della Brookings Institution<sup>3</sup>, prestigiosa istituzione di cui Aaron fa parte. Un punto critico è che evitare gli sperperi è interesse diretto di pochi: "non dei medici – sostiene Aaron – educati ad andare sempre e comunque incontro al meglio per il paziente e a interpretare il concetto di "meglio" in un'accezione assai ampia". Allora, che fare?

"Il primo passo dovrebbe essere investire pesantemente nella ricerca per stabilire cosa funziona e cosa non funziona e a quale costo". Sebbene siano disponibili migliaia di studi di confronto del costo e dell'efficacia di diversi interventi sanitari, solo una piccola parte delle decisioni cliniche che prendono i medici è stata valutata rigorosamente; Aaron arriva a considerare la stima degli sprechi in sanità una "eroica estrapolazione" da una limitata parte dell'insieme degli studi condotti fino ad oggi. Le conclusioni dello studioso della Brookings Institution sono molto vicine a quelle espresse di recente da Ian Chalmers, uno dei fondatori della Cochrane Collaboration: "Bisogna indurre il servizio sanitario pubblico a identificare e rispondere ai quesiti dei malati e dei clinici sugli effetti dei trattamenti e bisogna far sì che i finanziatori ne tengano conto nel definire le priorità della ricerca mirata alla riduzione delle incertezze delle cure"<sup>4</sup>. Dovrebbe essere considerata un'urgenza, una priorità assoluta per contrastare uno spreco che in pochi conoscono e ancora meno considerano: quello della ricerca inutile. **bif**

#### Bibliografia

1. Galdo A. Non sprecare. Torino: Einaudi, 2008.
2. Aaron HJ. Waste, we know you are out there. NEJM 2008; 359: 1865-7.
3. www.brookings.edu (accesso verificato il 25/03/09).
4. Chalmers I, Evans I, Thornton H. Come sapere se una cura funziona. Una migliore ricerca per un'assistenza migliore. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2007.



## Serve ancora la borsa del pediatra?

**N**onostante la diffusione in tutta Italia del servizio "118" al quale è stata demandata la gestione di tutte le emergenze, e sebbene

con l'affinamento delle tecniche diagnostiche disponibili in ogni ambulatorio di pediatria di famiglia l'effettuazione delle visite a domicilio per casi non di emergenza possa dimostrarsi talvolta non risolutiva, le visite domiciliari rappresentano ancora, in casi ben definiti, un utile e necessario strumento per il pediatra.

Nei rari casi di effettiva intrasportabilità dell'assistito, o in caso di sospetta malattia contagiosa e diffusiva (a meno che il pediatra non disponga di uno studio con sala d'attesa separata, o non lavori su appuntamento), o in caso di malattie immunodepressive che esporrebbero il paziente a rischi di complicazioni o aggravamento, o infine in caso di necessità di valutazione, da parte del medico, delle condizioni di vita familiari, la visita domiciliare può infatti ancora oggi avere un carattere di necessità ed importanza.

Raramente, inoltre, soprattutto in particolari situazioni locali con difficile o non tempestiva accessibilità ad un ospedale, il pediatra di famiglia può ancora incorrere in alcune urgenze per le quali può essere richiesto di effettuare delle visite a domicilio.

Quindi la borsa del pediatra di famiglia è ancora oggi un contenitore necessario, nel quale devono trovare posto gli strumenti ed i farmaci necessari sia per visite programmate, sia per situazioni di emergenza.

La definizione degli strumenti routinari che possono servire per le visite programmate è sicuramente semplice: oltre ai modulari abituali (ricettario privato e ricettario del SSN, elenco telefonico con numeri di emergenza tra cui quelli dei centri antiveleni) saranno necessari degli strumenti e farmaci standard, e degli altri prevedibili sulla base delle esigenze e situazioni del singolo paziente.

Più difficile è la definizione di ciò che può servire per le urgenze, nelle quali il compito del pediatra sarà comunque sempre solo quello di arginare l'urgenza e trasferire il bambino in buone condizioni generali, avendo somministrato i farmaci di primo soccorso e controllato gli indici vitali, fino all'arrivo dell'ambulanza.

| Strumenti necessari [N]/utili [U]               |   |
|-------------------------------------------------|---|
| Stetoscopio                                     | N |
| Termometro                                      | N |
| Abbassalingua                                   | N |
| Lampadina                                       | N |
| Otoscopio                                       | N |
| Sfigmomanometro con bracciali di diverse misure | N |
| Martelletto per riflessi                        | N |
| Sacchetti per raccolta urine                    | U |
| Stick per esame urine                           | U |
| Test rapido per ricerca streptococco            | U |
| Ossimetro pediatrico                            | U |
| Distanziatore per terapia inalatoria            | U |
| Laccio emostatico                               | N |
| Guanti in lattice                               | N |
| Salviette disinfettanti                         | N |
| Garze sterili                                   | N |
| Cerotti                                         | N |
| Siringhe                                        | N |
| Aghi a farfalla                                 | N |

Le urgenze più comuni sono rappresentate quasi sempre da attacchi d'asma, convulsioni, laringite ipoglottica e laringospasmo, o avvelenamento. Molto più raramente: tachicardia parossistica, crisi ipertensiva, scompenso cardiaco, arresto cardio-circolatorio, shock ipovolemico, shock anafilattico, inalazione di corpo estraneo, epiglottite, chetoacidosi, ipocalcemia. Data l'estrema rarità di queste ultime, e dato che comunque quasi sempre il medico conosce il motivo della visita prima di effettuarla, non si ritiene strettamente indispensabile che i farmaci per queste emergenze siano sempre presenti nella borsa

| I farmaci nella borsa                                                       |                                                                                         |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Contenuto farmacologico per visite di routine e per le più comuni emergenze | Farmaco                                                                                 | Posologia                                                                            |
| Antipiretici/analgesici                                                     | Paracetamolo in gocce, sospensione e compresse<br>Ibuprofene in sospensione e compresse | 10-15 mg/kg fino a 12 anni, poi 500 mg-1 g<br>5 mg/kg fino a 12 anni, poi 200-600 mg |
| Antibiotici                                                                 | Amoxicillina in sospensione e compresse<br>Una cefalosporina per via im                 | 50 mg/kg<br>Ad esempio: ceftriaxone 20-50 mg/kg                                      |
| In caso di shock anafilattico                                               | Adrenalina                                                                              | 10 mcg/kg (0,1 ml/kg della soluzione 1:10000)                                        |
| In caso di accesso asmatico                                                 | Salbutamolo spray<br>Betametazone<br>Prednisone                                         | 200-400 mcg (ripetibili anche ogni 20 min)<br>0,1 mg/kg<br>1 mg/kg                   |
| In caso di crisi convulsiva                                                 | Diazepam per via rettale (utilizzando una siringa da insulina o in microclisma)         | 0,5 mg/kg fino ad un massimo di 10 mg (1 fiala di microclisma)                       |
| In caso di emergenze cardiocircolatorie                                     | Diazossido in caso di crisi ipertensiva<br>Furosemide in caso di scompenso cardiaco     | 3-5 mg/kg ev<br>2 mg/kg ev o im                                                      |
| In caso di laringite ipoglottica/laringospasmo                              | Adrenalina (per aerosol) nei casi gravi                                                 | 1 ml della soluzione 1:1000 diluito in 2-3 ml di soluzione fisiologica               |

del pediatra, che eventualmente può anche attrezzarsi al momento per rispondere adeguatamente alle esigenze (per esempio prendendo dall'ambulatorio o da casa propria i farmaci e gli strumenti necessari).

Occorre infatti sempre trovare un equilibrio fra l'ideale e il possibile, tra la pretesa di rispondere a tutto quello che può capitare e la necessità di contenere in poco spazio solo quello che può essere veramente necessario. Farebbero parte della dotazione d'urgenza anche strumenti che, per motivi d'ingombro o di utilizzo più raro, in genere non si mettono in borsa (flaconi di fisiologica e glucosata, un Ambu pediatrico per rianimazione, un

set per l'esecuzione di interventi di piccola chirurgia) e che comunque possono trovare posto facilmente nel bagagliaio dell'automobile.

Il contenuto della borsa dovrebbe essere mantenuto fra i 15° e i 25°C, al riparo dalla luce, a portata di mano ma non nella macchina quando fa troppo caldo (oppure, in tal caso, in un contenitore termico).

I farmaci andrebbero sostituiti almeno una volta l'anno (due nelle regioni calde), e più spesso nei periodi estivi per i preparati sensibili al calore. Dopo ogni utilizzo inoltre, in giornata, vanno sempre rimpiazzati i prodotti e gli strumenti adoperati. **bif**

### Bibliografia di riferimento

- Nella borsa del medico di medicina generale. BIF 2008; 4: 186-8.
- Makeham MA, Saltman DC, Kidd MR. Lessons from the TAPS study. Management of medical emergencies. Aust Fam Physician 2008; 37: 548-50.
- Neville BG, Chin RF, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. Acta Neurol Scand Suppl 2007; 186: 21-4. Review.
- Kofler A, Rainer B, Lederer W, et al. Review on the importance of an emergency kit for physicians in out-of-hospital emergencies. Eur J Emerg Med 2006; 13: 380-2.
- British Guideline on the Management of Asthma – SIGN 2006. [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html) (accesso verificato il 26/03/09).
- Radzik D, Pavanella L. Trattare l'attacco acuto d'asma bronchiale nei bambini con beta2-agonista somministrato mediante spray + distanziatore o con il nebulizzatore? Una revisione sistematica basata sulle evidenze. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2004; 3: 6-10.
- Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Ministero della Salute, Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza, 2003.
- Canciani M. Farmaci essenziali. Occhio Clinico Pediatria 3; 2001.

# 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 <b>1</b> Denominazione struttura (studio medico, ospedale, poliambulatorio, ecc.) |          |        |       |
| <b>2</b> 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<br><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)<br><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 Cegedim 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](mailto:privacy@eu.dendrite.com) o scrivendo all'Ufficio Privacy presso la sede di Cegedim 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.



# 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**

|                                                                                                           |                          |                |                                   |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> Iniziali del paziente                                                                            | <b>2</b> Data di nascita | <b>3</b> Sesso | <b>4</b> Data insorgenza reazione | <b>5</b> Origine etnica | Codice segnalazione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>6</b> Descrizione reazione ed eventuale diagnosi (se il segnalatore è un medico)                       |                          |                |                                   |                         | <b>7</b> Gravità della reazione<br><input type="radio"/> Grave<br><input type="checkbox"/> Decesso<br><input type="checkbox"/> Ospedalizzazione o prolungamento osp.<br><input type="checkbox"/> Invalidità grave o permanente<br><input type="checkbox"/> Pericolo di vita<br><input type="checkbox"/> Anomalie congenite/deficit neonato<br><input type="radio"/> Non grave                                                                                                                                                                                                 |
| <b>8</b> Eventuali esami di laboratorio rilevanti per ADR (riportare risultati e data degli accertamenti) |                          |                |                                   |                         | <b>9</b> Esito<br><input type="checkbox"/> Risoluzione completa ADR il ...../...../.....<br><input type="checkbox"/> Risoluzione con postumi<br><input type="checkbox"/> Miglioramento<br><input type="checkbox"/> Reazione invariata o peggiorata<br><input type="checkbox"/> Decesso il ...../...../.....<br><input type="checkbox"/> Dovuto alla reazione avversa<br><input type="checkbox"/> Il farmaco può avere contribuito<br><input type="checkbox"/> Non dovuto al farmaco<br><input type="checkbox"/> Causa sconosciuta<br><input type="checkbox"/> Non disponibile |
| <b>10</b> Azioni intraprese (specificare). In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19            |                          |                |                                   |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## Informazioni sul farmaco

|                                                                                                                                                                  |                                                            |                                                            |                                                            |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--|--|
| <b>11</b> 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 | C. <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 | B. <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 | C. <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 | B. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no | C. <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no |  |  |

|                                                                            |  |
|----------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>20</b> Indicazioni o altro motivo per cui il farmaco è stato utilizzato |  |
| A. ....                                                                    |  |
| B. ....                                                                    |  |
| C. ....                                                                    |  |

|                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>21</b> Farmaco (i) concomitante (i), dosaggio, via di somministrazione, durata trattamento |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>22</b> Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari ecc. (specificare) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>23</b> 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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>24</b> Qualifica segnalatore<br><input type="checkbox"/> Medico di Medicina Generale <input type="checkbox"/> Pediatra di Libera Scelta<br><input type="checkbox"/> Medico Ospedaliero <input type="checkbox"/> Farmacista<br><input type="checkbox"/> Specialista <input type="checkbox"/> Altro |                      | <b>25</b> Dati segnalatore<br>Nome e cognome .....<br>Indirizzo .....<br>Tel e fax .....<br>E-mail ..... |
| <b>26</b> Data compilazione                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>28</b> Codice ASL |                                                                                                          |
| <b>27</b> Firma segnalatore<br>.....                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | <b>29</b> Firma responsabile di Farmacovigilanza<br>.....                                                |





# Il Bif raddoppia

Bif online non è solo la versione online del Bollettino di Informazione sui Farmaci ma molto di più: commenti, interviste, notizie, sondaggi.

È un'iniziativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco  
[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)



Visita il sito [www.bif-online.it](http://www.bif-online.it)  
e iscriviti alla newsletter.



## Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

# 1/09

### EDITORIALE

- 1 **Il potenziamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco**  
Le prospettive future dell'AIFA
- 2 **L'informazione sui farmaci definisce un nuovo orizzonte**  
Un tema sempre caldo  
e l'ipotesi di una nuova legge

### PANORAMI E PERCORSI

- 4 **Ma i giornalisti scientifici fanno buona comunicazione?**  
Su buono e cattivo giornalismo scientifico
- 8 **Pharmaceutical Forum. Quali conclusioni?**  
Le raccomandazioni del PF sui farmaci

### AGGIORNAMENTI

- 10 **News e farmaci: le top stories del 2008**  
I fatti biomedici più rilevanti
- 13 **Più cautela nel prescrivere farmaci**  
Il JAMA incoraggia la prescrizione conservativa

### Bif watch

- 16 **Sintesi da Lancet e NEJM**

### Bene, bravo, bif!

- 18 **Studi sui vaccini influenzali e finanziamenti**

### Strumenti del mestiere

- 20 **Informazione di ritorno ai segnalatori**

### Farsi un'idea

- 21 **Il medico usa il web sociale?**

### FARMACOVIGILANZA

- 24 **Le segnalazioni spontanee del 2008**  
Il 2008 vede un incremento nelle segnalazioni
- 29 **Raptiva: le ragioni della sospensione**  
Il 19 febbraio l'EMA ha sospeso la commercializzazione di Raptiva

### Farmacovigilanza news

- 32 **Dear Doctor Letter**
- 33 **Revisione dei medicinali contenenti metilfenidato**
- 34 **Nuove controindicazioni per Fareston**

### Roastbif

- 35 **Il peperoncino**

### DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

- 38 **Medicinali equivalenti vs medicinali di riferimento: un confronto sul piano clinico**  
Spesa farmaceutica e non solo: confronto tra ME e MDR

### LA GALLERIA

- 43 **Cosa significa "sprecare"?**  
L'enorme spreco sanitario

### NELLA BORSA DEL MEDICO

- 45 **Serve ancora la borsa del pediatra?**  
Necessità della borsa, utilità della visita a domicilio del pediatra

### A proposito di...

- 17 **Nimesulide**
- 28 **Errori nella somministrazione di farmaci**
- 42 **Branded e unbranded**