

Bollettino

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

3/09

- 100 **Gli informatori farmaceutici in Italia**
- 113 **Una nuova vita per la talidomide**
- 117 **Influenza A H1N1: dal virus alla pandemia**
- 140 **I radiofarmaci**



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

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

© 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.

Questo numero
è stato chiuso
a ottobre 2009.

come autore

A. Addis

G. Angiello

M. Baroncini

R. Bortolus

L. De Fiore

D. Di Giorgio

P. Dri

F. Firenzuoli

S. Giacomelli

M. Gramazio

F. Mannino

E. Marotta

M. Nicotra

S. Potenza

L. Sottosanti

M. Venegoni

come collaboratore

F. de Braud

F. Ferrazin

L. Masiero

C. Tomino



Il contrasto alla contraffazione farmaceutica

Il fenomeno della contraffazione farmaceutica – laddove per contraffatto si intende, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (1992), "...un farmaco la cui etichettatura è stata deliberatamente preparata con informazioni ingannevoli..." – presenta oggi un trend in forte crescita, che riguarda indistintamente farmaci di marca e generici e che caratterizza tanto i paesi in via di sviluppo che quelli sviluppati. La mancanza di un quadro normativo comune a livello europeo è alla base delle difficoltà riscontrate nell'affrontare il problema: per molto tempo, peraltro, la contraffazione farmaceutica è stata considerata unicamente dal punto di vista dei diritti di proprietà intellettuale sottovalutandone i rischi in termini di minaccia per la salute della collettività.

Per molto tempo i rischi della contraffazione farmaceutica in termini di minaccia per la salute pubblica sono stati sottovalutati.

Le iniziative di contrasto a livello internazionale

Un'accresciuta consapevolezza delle istituzioni si è tuttavia andata sviluppando, com'è testimoniato dal coinvolgimento di numerose amministrazioni in iniziative quali la task force anti contraffazione IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeit Taskforce) e il Comitato di esperti *ad hoc* del Consiglio d'Europa/EDQM (Committee of experts on minimising public health risks posed by counterfeiting of medical products and related crimes).

La maggior tutela dei pazienti, da realizzare attraverso un adeguato controllo della catena farmaceutica, e la necessità di introdurre norme specifiche relative al crimine farmaceutico sono oggi alla base di due iniziative normative, già discusse a livello tecnico ed attualmente in fase di negoziazione.

Il primo di questi due strumenti di intervento è costituito dalla *proposta di modifica della Direttiva 2001/83 della Commissione Europea*, i cui punti principali sono costituiti dalla definizione di:

- misure per l'identificazione e la tracciatura dei farmaci soggetti a prescrizione;
- nuove regole per la distribuzione e l'importazione ed il cosiddetto "trading" dei medicinali e dei principi attivi farmaceutici;
- norme su qualità della produzione ed identificazione dei principi attivi farmaceutici.

Il testo proposto può in tal senso essere considerato un rafforzamento delle norme esistenti nel campo della produzione (GMP, Good Manufacturing Practice) e della distribuzione (GDP, Good Distribution Practice) dei farmaci.

La *Convenzione del Consiglio d'Europa sulla contraffazione dei prodotti medicali e crimini simili*, caratterizzata da un approccio complementare alla Direttiva, affronta invece le questioni di "criminal law" prevedendo la criminalizzazione specifica di tutti i passaggi relativi alla produzione e distribuzione di farmaci e ingredienti attivi contraffatti. Il testo pone inoltre l'accento sulla cooperazione internazionale, prevedendo, tra l'altro, un controllo sull'implementazione della normativa nei codici nazionali. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha preso parte attivamente alla discussione e alla stesura dei testi, attraverso la delegazione italiana presso il "Working party on pharmaceuticals and medical devices" del Consiglio dell'Unione Europea e il Chairman (rappresentante AIFA) dei comitati farmaceutici del CoE/EDQM (Consiglio d'Europa/European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare).

Le iniziative di AIFA e IMPACT Italia

Il training

L'AIFA, oltre ad aver partecipato attivamente alla discussione relativa alla predisposizione di adeguati strumenti normativi a livello internazionale, è stata

promotrice anche di iniziative sul piano operativo, come la realizzazione di due corsi intersettoriali (in collaborazione con il CoE) sulle *buone pratiche per combattere la contraffazione farmaceutica e proteggere la salute pubblica*. I due eventi, uno internazionale ed uno nazionale, sono stati progettati specificamente per gli operatori appartenenti alle istituzioni interessate al fenomeno: dogane, agenzie regolatorie farmaceutiche e forze di polizia.

Obiettivo dei corsi, rivolti ai funzionari delle diverse istituzioni interessate, è stato quello di incrementare le conoscenze dei partecipanti in materia di contraffazione farmaceutica e di favorire lo scambio di informazioni su modalità, procedure e competenze proprie di ciascuna amministrazione coinvolta, contribuendo in tal modo allo sviluppo di spazi di cooperazione e collaborazione che rappresentano un presupposto fondamentale nella lotta a questo fenomeno emergente.

Il *corso internazionale*, tenutosi il 15 e 16 giugno 2009 presso la sede dell'AIFA, ha coinvolto complessivamente 40 delegati provenienti da 12 paesi dell'Unione Europea; il *corso nazionale*, si è tenuto nelle successive giornate del 17 e 18 giugno, nella stessa sede, ed è stato seguito da 40 appartenenti alle istituzioni coinvolte e si è avvalso del contributo di 14 esperti selezionati come docenti tra i partecipanti al corso internazionale.

Il ricorso dei pazienti italiani ai negozi virtuali non autorizzati presenti sulla rete risulta notevolmente incrementato.

Lo studio su farmacie on line e contraffazione

Nel 2009 l'AIFA ha avviato alcune attività volte ad approfondire il tema del commercio illegale di farmaci on line, in considerazione del crescente ricorso dei pazienti italiani ai negozi virtuali non autorizzati presenti sulla rete. Nel dicembre 2008, nell'ambito dell'operazione doganale "MediFake", gli addetti di IMPACT Italia (la task force nazionale che riunisce tutte le principali istituzioni interessate al fenomeno) hanno infatti constatato che l'afflusso di pacchetti farmaceutici, provenienti da India e Cina verso il nostro paese e contenenti prodotti illegali e contraffatti, non era più limitato alle poche unità al giorno, come indicato dalle stime precedenti, ma risultava notevolmente incrementato.

L'analisi avviata in collaborazione con una società specializzata in attività di intelligence informatica ha

preso le mosse da un studio di caratterizzazione effettuato dall'AIFA che aveva già in precedenza portato a identificare tre tipologie di farmacie on line:

- siti legali, autorizzati e controllati da istituzioni nazionali;
- siti illegali, che distribuiscono prodotti contraffatti;
- siti falsi.

I siti della terza tipologia descritta, che rappresentano l'oggetto principale dell'approfondimento condotto, sono assimilabili a delle "esche", che le organizzazioni criminali disseminano su internet per cercare di attirare e derubare le loro potenziali vittime: i farmaci più popolari e richiesti (come quelli per la disfunzione erettile o, recentemente, quelli contro l'influenza suina) vengono usati come richiamo per attirare utenti sprovveduti dentro complesse trappole informatiche.

Le tecniche utilizzate dai truffatori sono in continua evoluzione, date anche le caratteristiche dinamiche del sistema in cui operano: le attività di "phishing" sono tanto più efficaci, quanto più chi le pratica riesce a creare "esche" che incontrino l'attenzione del pubblico.

Attraverso il "phishing," identità informatica, numero della carta di credito, scadenza e codici di sicurezza vengono copiati e in genere rivenduti attraverso canali specifici (come certe reti di scambio dati "peer to peer") ad altre organizzazioni criminali specializzate, che possono usarli per operazioni illegali: per esempio, per effettuare spese che andranno a carico dell'incauto proprietario della carta.

Per quanto concerne l'analisi delle "farmacie false con testi in italiano", questa è stata sviluppata in due fasi distinte:

- monitoraggio del cyberspace e categorizzazione delle farmacie online;
- tracciatura delle connessioni tra siti ("crawling") per 3 farmacie on line identificate da AIFA come "sicuramente illegali".

L'analisi automatizzata ha riguardato:

- l'associazione di temi e termini attinenti al mondo della farmacologia a concetti di carattere commerciale: ciò ha permesso, tra l'altro, di allargare la ricerca delle "farmacie on line false" in italiano a siti non immediatamente visibili attraverso i normali motori di ricerca;
- il confronto della grafica dei siti falsi, dei numeri di telefono, dei marchi di certificazione falsi.

L'analisi manuale è stata invece focalizzata su:

- la qualità delle traduzioni;
- il prezzo degli articoli in vendita;
- la presenza di testimonianze improbabili: nei siti falsi sono spesso presenti "testimonianze positive di

utenti soddisfatti", tradotte automaticamente in italiano a partire da testi non credibili già nell'originale inglese.

Il software utilizzato, Envisional, era già stato sfruttato nel 2006 per un primo studio di caratterizzazione del fenomeno emergente della distribuzione illegale dei farmaci attraverso internet: secondo la ricerca, effettuata per conto dell'OMS, oltre l'80% dei 700 siti verificati risiedeva su server statunitensi.

L'analisi effettuata per conto di AIFA è stata viceversa focalizzata su un sottogruppo più definito di farmacie on line: verosimilmente false e con pagine in italiano.

Gli Stati Uniti sono risultati essere la localizzazione predominante (45% dei siti esaminati), seguiti da Russia (20%) e Germania (15%). Tale dato non offre una indicazione univoca della localizzazione delle organizzazioni criminali, ma la sua rilevanza sta nel fatto che la nazione di registrazione è quella che può essere interessata in caso di richieste di intervento sul sito.

Dall'analisi condotta è poi emerso un ulteriore aspetto del fenomeno, ovvero le "affiliazioni" tra siti: i siti falsi fanno spesso parte di vere e proprie catene gestite da gruppi criminali.

La ricerca pilota, effettuata in collaborazione tra AIFA e la società italiana ECM2, ha permesso di approfondire la conoscenza del settore delle farmacie on line illegali, anche in vista di future iniziative normative o di investigazione: il risultato più tangibile è rappresentato dalla predisposizione di una "lista nera" di farmacie on line false, con testi in italiano, che verrà messa a disposizione di IMPACT Italia per la sua eventuale diffusione attraverso il sito istituzionale.

I dati sui gruppi di farmacie illegali saranno invece utilizzati dagli investigatori per gli "acquisti di caratterizzazione" della seconda fase di un progetto di campionamento da siti sospetti, realizzato in

collaborazione con l'OMS: l'approfondimento delle indagini sarà finalizzato a completare l'iter giudiziario con le eventuali incriminazioni dei responsabili dei siti pericolosi e ad accumulare ulteriori dati analitici per fornire informazioni al pubblico sui rischi delle e-pharmacies illegali.

Comunicazione ed informazione

Al fine di garantire la corretta informazione dei pazienti, il Ministero della Salute, in collaborazione con l'AIFA e le altre istituzioni che partecipano alla task-force IMPACT Italia, ha progettato e realizzato un'iniziativa di comunicazione al pubblico finalizzata ad informare sui rischi rappresentati dall'acquisto di farmaci da canali non ufficiali quali le farmacie on line. La campagna si è avvalsa dell'ausilio di 75.000 farmacie, presso le quali è stato reso disponibile il materiale informativo predisposto.

Nell'ambito dello stesso progetto è stato anche messo in linea il sito www.impactitalia.gov.it, che servirà a diffondere dati affidabili sul fenomeno, a raccogliere segnalazioni dal territorio e a lanciare ulteriori iniziative di formazione degli operatori.

La strategia complessiva

Le attività AIFA di contrasto alla contraffazione si muovono lungo alcune direttrici ben definite:

- collaborazione internazionale (CoE e IMPACT WHO) e nazionale (IMPACT Italia);
- training per gli operatori;
- studi ed approfondimenti (per esempio, sul fenomeno delle farmacie on line);
- iniziative di comunicazione e informazione.

L'insieme di tutti questi elementi e il coordinamento tra gli stessi rappresentano il presupposto indispensabile per un'attività di contrasto al fenomeno efficace e in grado di proteggere la salute della collettività. **bif**

Gli informatori farmaceutici in Italia

Dal punto di vista dei pazienti gli informatori scientifici del farmaco (ISF) sono spesso visti come delle figure ingombranti ed alcuni operatori sanitari ne tollerano appena la presenza in ambulatorio. Tuttavia, si tratta di professionisti che – nel bene e nel male – veicolano importanti messaggi tra chi produce e commercializza i medicinali e chi li prescrive e li distribuisce. In alcuni paesi europei vengono dichiaratamente presentati come rappresentanti commerciali ma la definizione nostrana gli assegna un compito più ampio. Di fatto nel tempo gli ISF hanno mantenuto, spesso in forma di monopolio, il compito di aggiornare i medici ed i farmacisti sull'uso dei medicinali, trasferendo loro le relative novità scientifiche e regolatorie quali: nuove indicazioni terapeutiche, variazioni di sicurezza, note limitative e specifiche per i criteri di rimborso dei farmaci. A ciò si aggiunge il mandato di promuovere la raccolta delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse.

Quasi sempre si tratta di professionalità con un bagaglio culturale scientifico, ma raramente di laureati in medicina. Le aziende sanno bene che un messaggio promozionale verrebbe difficilmente digerito attraverso una consulenza "alla pari" e preferiscono sia chiaro fin da subito che l'informazione si limiterà allo specifico del farmaco, senza allargarsi a consigli o suggerimenti sulla diagnosi e sulla terapia.

La loro attività rimane comunque importante nella valutazione generale dell'impatto che un'azienda ha sulla capacità di influenzare le attitudini prescrittive dei medici ed in generale le variazioni di utilizzo dei medicinali nel nostro Paese.

Cogliendo l'opportunità offerta dall'articolo 122 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che impone alle aziende di comunicare all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il numero degli informatori farmaceutici, insieme ad una serie di altre notizie, abbiamo cercato di quantificare l'attività degli ISF, anche in relazione ad altre misure quali: numero di visite effettuate, numero di medici del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) presenti sul territorio, budget aziendale in termini di vendite al SSN (budget SSN).

I dati si riferiscono al 2008 e corrispondono a quanto dichiarato spontaneamente dalle aziende stesse all'inizio dell'anno successivo mentre la qualità del dato ha subito

solo una verifica riguardante gli errori formali. Per semplicità sono state selezionate le prime 30 aziende farmaceutiche sulla base della spesa del SSN sui farmaci. Abbiamo elaborato i dati anche in relazione alla distribuzione a livello regionale (numero medio di visite per operatore sanitario).

I risultati potrebbero apparire scontati ma, a nostro parere, documentano, invece, per la prima volta e sulla base di una fonte sicura, i numeri e la distribuzione degli ISF nel nostro Paese. Si tratta di 28.614 professionisti che hanno prodotto nell'anno 2008 una somma di 7.818.058 visite.

La figura 1 mostra la distribuzione delle visite degli ISF tenendo conto del numero dei medici convenzionati SSN (ospedalieri e del territorio) che operano nelle diverse regioni. Risulta evidente che generalmente ogni medico prescrittore ha ricevuto circa una visita settimanale da parte di un ISF. Questo dato è probabilmente differente tra i medici di medicina generale o i pediatri di libera scelta rispetto ai medici SSN che operano in strutture ospedaliere.

Le figure successive (figure 2 e 3) associano il numero degli ISF e le loro visite al budget SSN, nel tentativo di misurare quantitativamente l'impatto di questi due fattori

Abbiamo cercato di quantificare l'attività degli ISF, anche in relazione ad altre misure quali: numero di visite effettuate, numero di medici presenti sul territorio, budget aziendale.

(numero-informatori e numero-visite) sul consumo dei farmaci e di verificare se le variabili considerate sono correlate o meno.

Una correlazione, in effetti, risulta in tutti i casi ed è positiva e significativa nell'associare la quantità degli ISF e delle visite effettuate al volume di vendita delle aziende al SSN. Tra le due analisi, che rispettivamente associano il numero degli ISF e quello delle visite al budget SSN, la prima

Figura 1. Numero di visite effettuate dagli ISF per ogni medico convenzionato con il SSN presente nella regione.

I risultati potrebbero apparire scontati ma, a nostro parere, documentano, invece, per la prima volta e sulla base di una fonte sicura, i numeri e la distribuzione degli ISF nel nostro Paese.

sembra reggere con maggior forza l'associazione. Il dato, non precedentemente documentato, dimostra che "tanti più informatori" o "tante più visite degli stessi presso i medici" sono parametri associabili ad una maggiore capacità delle aziende di vendere medicinali al SSN.

Un limite di tale analisi è quello di non aver pesato i dati anche per il numero ed il tipo di medicinali presentati dal campione delle aziende.

In ogni caso, il risultato è interessante in quanto rappresenta un definitivo sostegno ad un'ipotesi, fino ad oggi solo stimata, riguardo al peso degli informatori nell'influenzare la capacità di vendita delle aziende.

Una ulteriore valutazione ha associato il totale delle visite alla spesa SSN su base regionale. La figura 4 mostra i numeri delle due variabili con diversa scala sullo stesso grafico.

È sufficiente esaminare la variabilità dei due dati (visite ISF e spesa regionale SSN) per vedere che l'andamento è sostanzialmente sovrapponibile. Tale osservazione non ha quindi bisogno di una pesatura per popolazione per fare pensare ad una possibile associazione tra i due fattori.

In conclusione, possiamo affermare con ragionevole sicurezza che l'ISF ancora rappresenta nel nostro Paese un elemento molto importante nel condizionare la spesa farmaceutica.

Infatti, il medico dispone sempre maggiormente di nuovi strumenti informativi che di fatto competono con

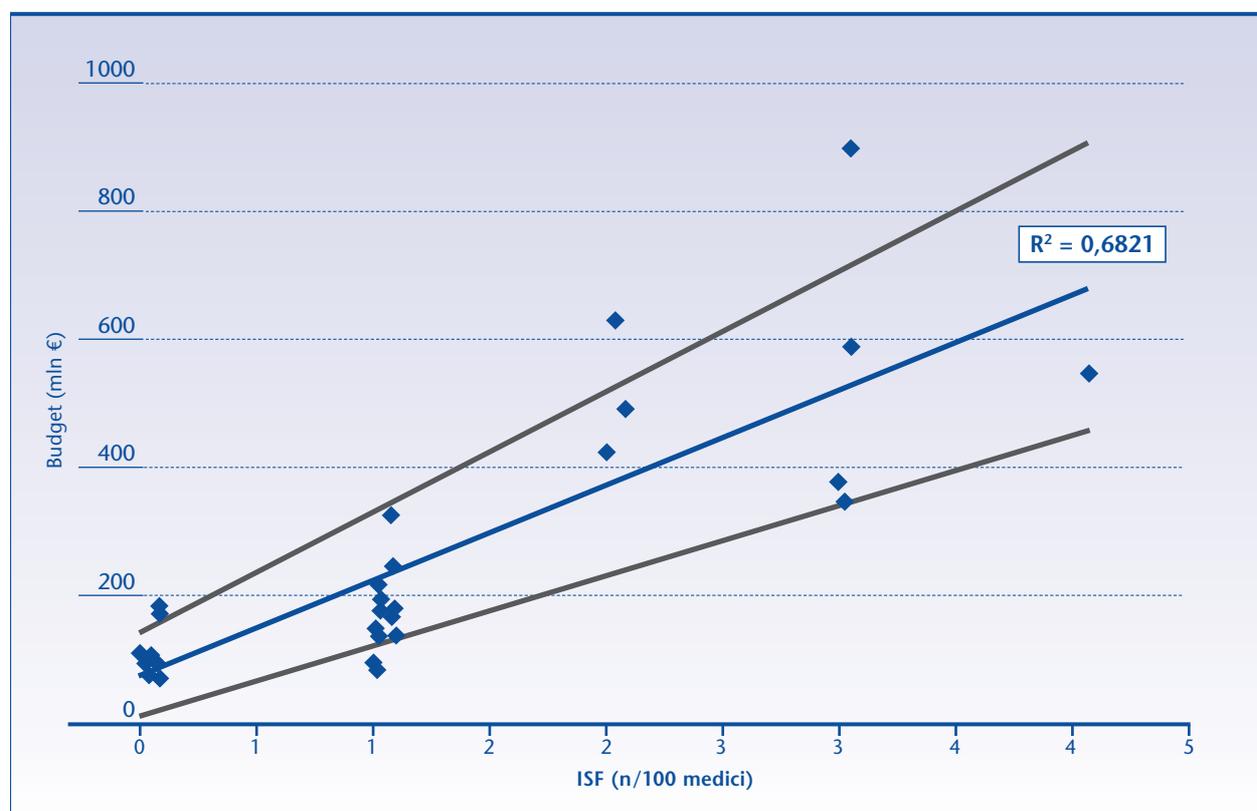
il rapporto *face to face* dell'informatore per l'aggiornamento del prescrittore circa il corretto utilizzo dei medicinali: internet, nuove banche dati aggiornate in tempo reale, formazione a distanza *on line*, sono solo alcuni degli attori che offrono, almeno apparentemente, una superiore efficienza.

È probabile però che la capacità di incidere sulle attitudini prescrittive e distributive dei medici e dei farmacisti rimanga ancora molto legata alla presenza di un operatore dedicato che rappresenti e promuova i medicinali di ogni singola azienda. **bif**

Per approfondire

1. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2008. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2009.
2. Castells M. L'età dell'informazione. Milano: Feltrinelli, 2001.
3. Gray M. Viva the Revolution! Health Infor Libraries J 2008; 25 (Suppl. 1): 96-8.

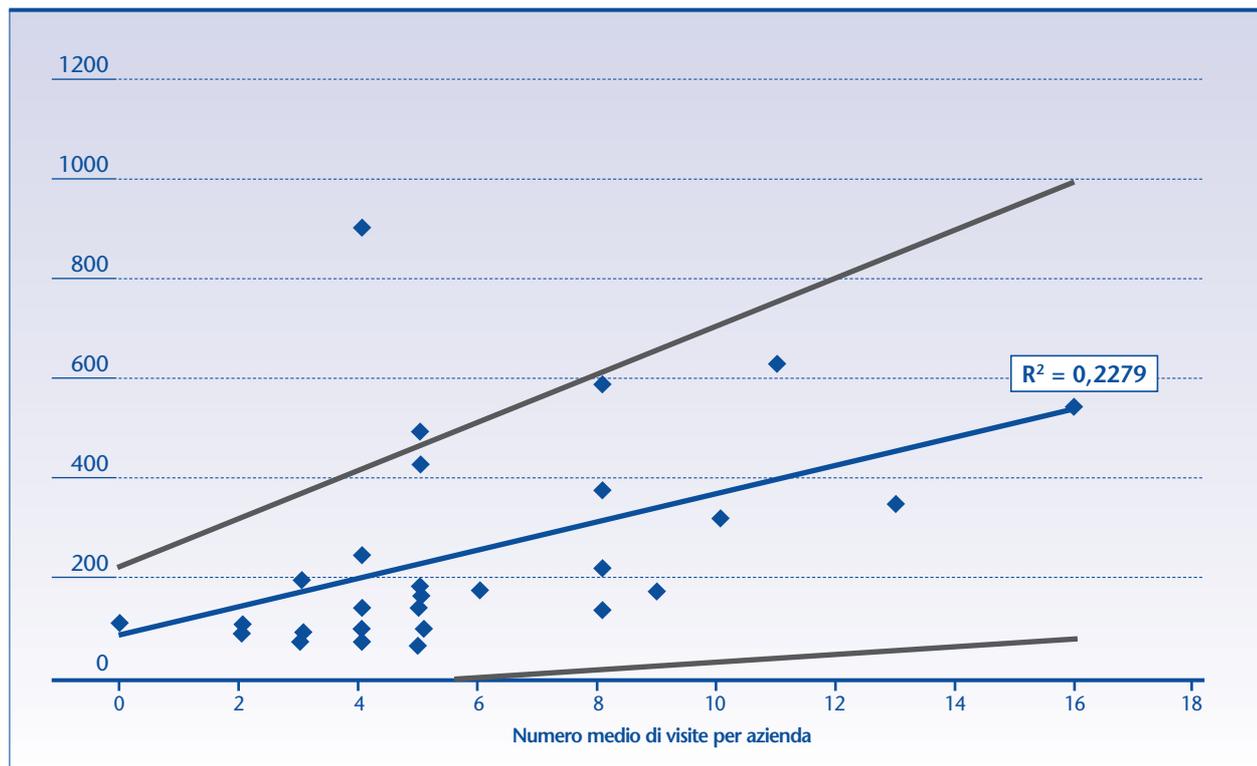
Figura 2. Relazione tra il numero degli ISF (per ogni 100 medici) e budget delle relative aziende*.



Le rette di colore grigio individuano l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

*Sono stati presi in considerazione i dati relativi ad un campione delle trenta aziende con budget SSN maggiore.

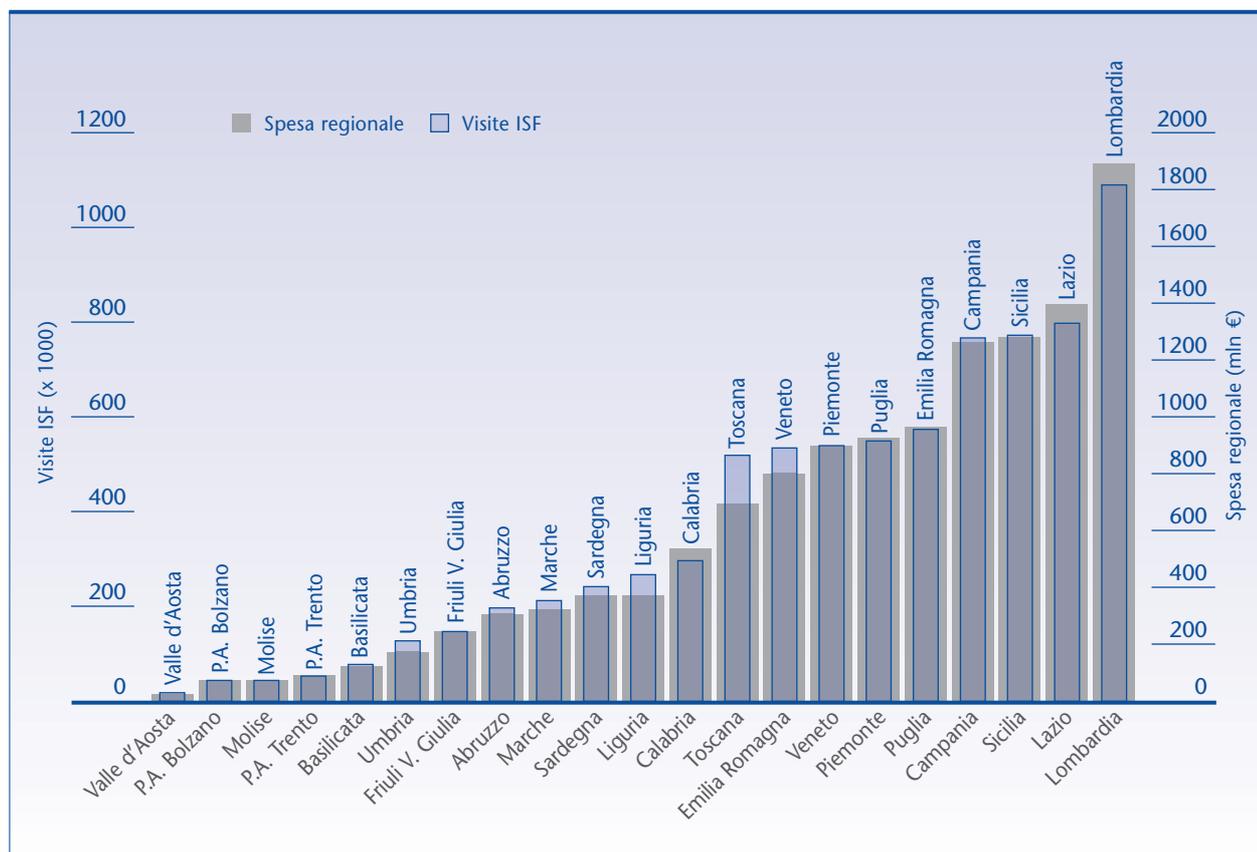
Figura 3. Relazione tra il numero medio di visite per azienda e relativo budget*.



Le rette di colore grigio individuano l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

*Sono stati presi in considerazione i dati relativi ad un campione delle trenta aziende con budget SSN maggiore.

Figura 4. Rapporto tra spesa farmaceutica regionale (classe A-SSN) e numero di visite totali per regione degli ISF.



Nuovi spazi della comunicazione farmaceutica

Un inventario degli strumenti e delle funzionalità offerte dal nuovo web

Introduzione

Stiamo attraversando anni di grande cambiamento; un osservatore attento come Muir Gray, direttore del National Knowledge Service del Servizio sanitario britannico, ha addirittura già annunciato una "rivoluzione"¹ trasponendo nel campo della Medicina le argomentazioni di Manuel Castells², intellettuale catalano tra i più noti studiosi della sociologia del web. Le nuove forze che stanno determinando il cambiamento sono la crescita della consapevolezza dei cittadini (e la conseguente maggiore importanza del loro ruolo), le tecnologie dell'informazione e la gestione dei saperi.

Per avere conferma dell'impatto di queste dinamiche nel campo dell'assistenza sanitaria, tentiamo un inventario dei diversi modi con cui l'industria farmaceutica (e non solo) sta rinnovando le proprie strategie promozionali; allestire uno o più siti web che servano da vetrina per le attività e i prodotti aziendali è un passo già compiuto da tutti.

La scommessa di oggi è avere più visibilità attraverso la presenza industriale nei social network, il regno del marketing virale* e del passa parola³. Solitamente, l'uso delle funzionalità sociali di internet inizia con una fase di ascolto; prosegue con un'attività di dialogo e confronto, per giungere infine ad un utilizzo più esperto, più concretamente finalizzato a dare impulso al marketing aziendale.

Ascolto

Il primo passo che la funzione del marketing farmaceutico compie è seguire le persone più ascoltate del web. Del resto, con strategie promozionali sempre più centrate sul ruolo dei cosiddetti "opinion leader", è normale sia considerato utile anche conoscere il punto di vista di chi è capace di orientare le opinioni dei cittadini. Successivamente, l'attività di queste figure carismatiche viene messa in relazione con quella dei loro "followers", che inviano commenti, precisazioni, richieste di chiarimenti: si creano

in questo modo delle mappe delle conversazioni degli utenti che aiutano a individuare casi esemplari di successo nei social media, di cui si studiano con attenzione le caratteristiche.

Esistono software che permettono di fare il punto su chi cita i prodotti aziendali (farmaci, dispositivi medici, vaccini, ecc.), valutando dove, come e quando queste citazioni avvengono: sono elementi molto utili per conoscere il polso del mercato, spesso molto più efficienti e meno costose delle ricerche sulla *customer satisfaction* commissionate dalle industrie. Queste analisi vengono effettuate anche sui prodotti concorrenti per comprenderne i punti di forza e le debolezze, così come per valutarne la penetrazione geografica.

La fase di "ascolto" è essenzialmente composta da una serie di elementi di valutazione che non possono prescindere dalla verifica dei dati di accesso al sito dell'azienda e

La scommessa di oggi è avere più visibilità attraverso la presenza industriale nei social network, il regno del marketing virale e del passa parola.

alle risorse internet eventualmente costruite per i propri prodotti; identificare la tipologia dell'utenza non è facile (per esempio: "i medici specialisti accedono più spesso al mio sito dei medici di medicina generale?") e i dati raccolti possono portare a conclusioni errate, a meno che non sia stato scelto di vincolare i visitatori a procedure di registrazione. Usualmente, però, il login è previsto solo per accedere alle informazioni sui medicinali, essendo libera la consultazione delle altre sezioni del sito. Ciò considerato, diventa importante monitorare i link al proprio sito; sempre più spesso, a farlo sono dei blogger e, come momento di un'innovativa politica di pubbliche relazioni, diverse aziende si sono attrezzate per ricambiare queste attenzioni dell'utenza, premurandosi di commentare a loro volta i post di quei siti entrando così in rapporti diretti col loro gestore. Siamo così passati dalla fase iniziale alla successiva, quella del confronto e del dialogo.

*Il marketing virale è un tipo di marketing non convenzionale che sfrutta la capacità comunicativa di pochi soggetti interessati per trasmettere il messaggio ad un numero esponenziale di utenti finali. È un'evoluzione del passaparola, ma se ne distingue per il fatto di avere un'intenzione volontaria da parte dei promotori della campagna.

Confronto e dialogo

Avvicinandosi al web sociale e conoscendone le dinamiche, si può essere tentati di **avviare blog aziendali**, affidandone la cura – direttamente o indirettamente – ai dirigenti dell'azienda o, nel caso si intendesse dare un'immagine di sé più vicina al mondo sanitario o ai pazienti, a persone impegnate nell'attività di ricerca. I contenuti dei blog aziendali sono riproposti nelle newsletter inviate al personale sanitario, per incentivare l'invio di commenti e per favorire l'auspicata interazione con gli utenti.

Alcune aziende hanno invece deciso di **affidare la gestione di blog a testimonial** conosciuti; è certamente una strategia che permette di raggiungere rapidamente un traffico elevato. Uno dei rischi: spesso, il supporto dell'azienda non è trasparente e questo finisce col nuocere al blogger, ai pazienti e alla stessa azienda.

Anche **l'uso di video** inizia a essere molto frequente. Inizialmente, è stato spesso considerato uno dei modi per aggirare i divieti governativi, come dimostra ciò che è accaduto a proposito della pubblicità delle sigarette: "Negli ultimi anni i vincoli regolatori hanno portato le industrie produttrici di tabacco a studiare delle strategie più mascherate per continuare a tenere vivo il ricordo dei loro prodotti nei consumatori", spiegano Becky Freeman e Simon Chapman in un articolo sulla pubblicità mascherata di sigarette pubblicato sulla rivista Tobacco Control⁴. Oggi è uno dei mezzi che garantisce il maggiore impatto quando si intenda dare visibilità alle testimonianze di pazienti o di medici che hanno utilizzato con successo un prodotto dell'azienda.

Alcune industrie hanno avviato **il proprio canale su YouTube**, il più visitato sito di video. YouTube è l'archivio di filmati più ampio del mondo; gli utenti guardano cen-

tinaia di milioni di video ogni giorno e ne pubblicano centinaia di migliaia: dieci ore di nuovi video sono caricati sul sito ogni 24 ore. La base di utenti è molto vasta in termini di età (18-55) ed è equamente suddivisa tra donne e uomini. Il 52% della fascia tra i 18 e i 34 anni condivide spesso i video con amici e colleghi, percentuale che sale al 60 per cento tra i professionisti laureati che guadagnano oltre 60 mila euro l'anno. YouTube è un tipico spazio del cosiddetto web 2.0, un luogo concepito per scambiare esperienze prima ancora che documenti. Questa caratteristica emerge chiaramente già dalla homepage, dove tutta la comunicazione è orientata a segnalare ciò che gli altri utenti stanno facendo: i video "visti in questo momento", quelli più scaricati, i più discussi, i preferiti... I criteri di rating sono dunque esplicitamente soggettivi, ma il campione utilizzato per determinare ogni graduatoria è talmente ampio da garantire un'incontrovertibile oggettività.

La scelta del tema al quale dedicare i video è molto importante; quando ad essere prodotto non è un singolo filmato ma un intero canale di YouTube, raramente si decide di dedicare uno spazio alla semplice descrizione della realtà e della vision aziendale, alle esperienze dei dirigenti, alle opportunità di carriera o ai programmi che l'azienda conduce con finalità umanitarie⁵. È sempre più frequente imbattersi in siti dedicati a classi o tipologie di farmaci etici, che in molti casi presentano esperienze di malati che utilizzano il prodotto e che ne illustrano caratteristiche e qualità⁶. Altri ancora, e sono spesso i più visitati, sono centrati su disturbi o problematiche sociali in grado di attirare l'attenzione di un'utenza la più vasta possibile.

Blog, video ma anche **i social network per eccellenza come MySpace o Facebook**; non si tratta di un fenomeno riservato ai teenager e lo conferma l'esortazione di Richard

Il primo canale farmaceutico aziendale creato su YouTube⁷ è un osservatorio sulla salute (teoricamente) a 360 gradi: dà spazio alle testimonianze di mamme che raccontano le loro esperienze nella gestione del sovrappeso e dell'obesità infantile; a giornalisti che fanno il punto sulle nuove terapie per l'artrite reumatoide; a malati di tumore che raccontano il loro modo di fronteggiare la malattia; a giovani padri che spiegano come pulire il culetto ai neonati; a ragazze che riportano i problemi causati dalla incontinenza urinaria da stress... Tutto ciò ad accesso libero, con oltre 1200 utenti registrati. La stessa azienda promotrice di questo canale generalista è anche sponsor di altri canali video tematici; uno che ha riscosso particolare successo è dedicato ai genitori con bambini affetti da Attention Deficit Hyperactivity Disorder⁸ in cui sono proposte anche informazioni di farmacologia clinica, in linguaggio comprensibile a persone di media cultura. Correttamente segnala agli utenti i potenziali conflitti di interesse degli autori dei contributi, allorquando i medici abbiano prestato attività consulenziale nei riguardi dell'azienda sponsor. •

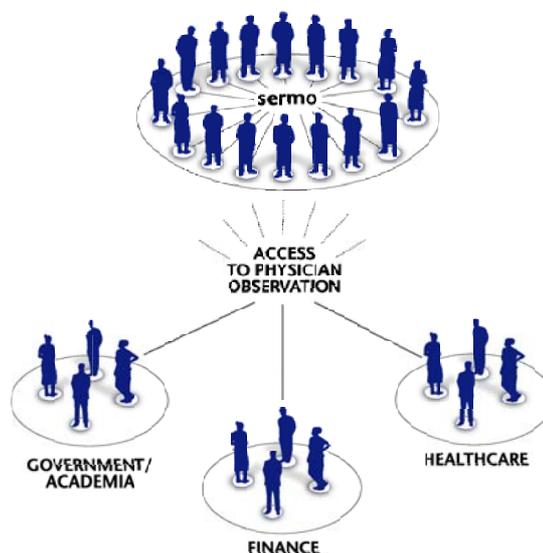
Smith, già direttore del BMJ, che – definendosi “evangelista del web 2.0, attratto dal suo potenziale di anarchia, di democraticità e di iconoclastia” – sul suo blog spingeva gli amici a iniziare a usare Facebook. Quest’ultimo è nato nel 2004 in ambito universitario, ma è frequentatissimo oggi non solo da decine di milioni di persone in tutto il mondo, ma anche da grandi e piccole aziende che vogliono comunicare con i propri clienti. In molti casi è già uno strumento di marketing; lo stesso si può dire di 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. Sono già numerose le aziende farmaceutiche che “sono su Facebook”; sembra però che il modo per rendere produttiva questa presenza dal punto di vista commerciale non sia ancora stato chiarito. In effetti non è facile per un’industria di medicinali creare una rete di entusiasti supporter; meglio orientarsi su network sociali più specifici, come Patients like me⁹ (rivolto ai malati) o Sermo, riservato esclusivamente ai medici.

Abbiamo visto come “Confronto e dialogo” abbiano

nei blog e nei video due degli strumenti più versatili. **Una delle opportunità più recenti è Twitter**, che si è andata ad aggiungere (e in qualche caso andrà a sostituire) agli strumenti con i quali le industrie farmaceutiche si relazioneranno al personale sanitario e, forse, agli utenti. Twitter è una piattaforma di *microblogging* che permette di inviare commenti o segnalazioni ai propri “followers” (in altre parole a chi decide di leggere i tuoi messaggi); al massimo, però, queste brevi note possono contenere 140 caratteri comprensivi di spazi tra le parole. Messaggi brevi, dunque, ma spesso molto frequenti, che possono essere visualizzati sulla propria pagina di Twitter o sul telefono cellulare.

Di recente, negli Stati Uniti ha fatto discutere il caso descritto nel riquadro che segue; i brevi tweet sono stati assimilati ai “reminder ad”, brevissimi testi che non associano al nome del prodotto alcuna informazione di tipo clinico e che sono ammessi dalla Food and Drug Administration dal momento che non pubblicizzano effetti benefici indotti dall’assunzione del medicinale. La vicenda ha sollevato molte critiche e c’è chi ha parlato di “Twitter spam”¹⁰.

Come è ben spiegato sul sito PartecipaSalute¹¹, **Sermo è una community americana** nata per lo scambio di informazioni scientifiche soprattutto a partire dalla discussione di casi clinici. Il sito non ospita pubblicità e anche i dati personali dei medici iscritti non vengono venduti a terzi. Il modello di business di Sermo è basato sul cosiddetto “Information Arbitrage”. In cosa consiste? È sempre Gabriele Rebuscelli su PartecipaSalute a spiegare il modo attraverso cui i gestori del sito recuperano l’investimento: “i clienti di Sermo – aziende operanti nel campo della salute, della finanza, istituzioni e agenzie del governo americano – possono beneficiare di evidenze emerse dal confronto tra medici per vari scopi. Dal monitorare i problemi legati ai farmaci o alle terapie del proprio prodotto, all’identificare l’opportunità di estenderlo a nuove indicazioni, all’averne un immediato riscontro circa l’opinione dei medici riguardo un certo prodotto (vedi figura). Molte big-pharma hanno già colto questa opportunità che, dicono gli esperti di comunicazione, potrebbe sostituire o almeno affiancare l’attività di informazione medico-scientifica delle aziende sui medici.” Non a caso, una delle maggiori industrie farmaceutiche del mondo ha annunciato l’avvio di una collaborazione con il sito, per capire come migliorare la comunicazione online tra le aziende farmaceutiche e i medici. In cambio – per così dire – forniranno agli utenti informazioni on-demand su medicinali e patologie. •



Twitter è un ambiente web ancora relativamente d'élite; forse per questo, però, il monitoraggio attento dei messaggi che riguardano l'azienda (così come i principali concorrenti) è un'attività importante, perché permette di conoscere tempestivamente il punto di vista degli utenti più influenti, quelli che – come dicevamo in precedenza – sono in grado di orientare l'opinione dei consumatori.

Dare impulso al marketing aziendale

Le aziende che avranno già messo in atto in tutto o in parte le attività di pubbliche relazioni prima illustrate, inizieranno a posizionare in buona evidenza sulle pagine del proprio sito web i **link ai social bookmark**, così da favorire la condivisione dei contenuti pubblicati sul sito.

Altro passo importante è curare la **classificazione dei contenuti** con "etichette" (tag) e metadati per aumentare la ricercabilità da parte dei motori di ricerca. Il "nuovo web" è costituito da contenuti sempre più brevi e specifici, così che una catalogazione puntuale diventa un elemento chiave per ottenere visibilità.

Altro scenario imminente sarà la **creazione di comunità di utenti** con interessi condivisi per iniziativa delle stesse industrie farmaceutiche; gruppi di consumatori (per esempio, associazioni di pazienti) ai quali le industrie forniranno piattaforme per scambiare opinioni o condividere esperienze o network di medici o farmacisti.

Più in generale, le nuove forme di comunicazione integrano la carta e non sono più monodirezionali.

Conoscenze e contenuti sono prodotti in modo partecipato, disseminato e condiviso. Medicina e tecnologia crescono insieme alla cultura. Il pensiero del nuovo Millennio sta congedandosi da un'impostazione che ha dominato per secoli e che vedeva nella tecnica un tradimento del *logos*. Oggi si tende piuttosto a ritenere che la scienza sia intrinsecamente e genealogicamente tecnica e che, diciamo così, in questo non vi sia proprio nulla di male.

Ma la tecnica ha un effetto diretto anche sulle modalità di trasmissione di una cultura che aveva la sua ragion d'essere in un sapere top-down, dall'alto al basso. Ogni conoscenza transindividuale veniva generata unidirezionalmente, da chi la erogava verso chi la riceveva. Di qua

È di nuovo uno dei colossi della farmaceutica multinazionale ad aver deciso di sperimentare l'uso di **Twitter** per pubblicizzare la "personalità" dell'azienda. A gestire il flusso di brevissime notizie è uno degli addetti alle Media Relations, che agisce in nome e per conto dell'azienda; agli oltre 1000 followers sono inviate note sulle sperimentazioni in corso, su interviste o approfondimenti disponibili su web, su partnership strette tra l'azienda e università o centri di ricerca, su opportunità di lavoro. "Facciamo del nostro meglio – ha spiegato un portavoce dell'azienda ad un blog specialistico – per diffondere la nostra opinione sull'azienda: non avevamo altra possibilità che essere anche su Twitter", senza però cedere alla tentazione di citare propri farmaci o dare informazioni sanitarie. È anche un modo per bilanciare il "twerking" non ufficiale che, su questioni che riguardano le stesse aziende farmaceutiche, viene intensamente effettuato da persone presenti in Rete... •

Nel 2007, un pilota statunitense di Formula 3 e delle World Series Renault ha avuto diagnosi di diabete di tipo 1. Tornato alle corse, ha iniziato a curare una pagina di Twitter supportata da un'azienda farmaceutica molto attiva in campo diabetologico in cui il pilota pubblica con regolarità i propri commenti sulle gare, annotazioni di vita quotidiana e, talvolta, qualche cenno alla propria condizione di paziente. La visibilità dell'azienda sponsor è garantita dal marchio in homepage e dal logo del prodotto sulle fiancate dell'automobile nelle molte immagini della Gallery fotografica. Tutto tranquillo fino a quando qualcuno si è accorto che il servizio sponsorizzato non era altro che un "copia e incolla" da un'altra pagina di Twitter ufficiale del pilota, artificialmente "arricchita" da citazioni del prodotto il più delle volte ingiustificate e contraddistinte da non poche incongruenze tra le attività quotidiane descritte nell'una e nell'altra risorsa... •

l'autore, di là il lettore. Oggi la prospettiva è cambiata radicalmente: la cultura tende a generarsi dal basso verso l'alto. E questa è una rivoluzione. Anche il sapere medico sta dunque mutando grazie a delle tecnologie transindividuali collettive, concorrenti e generatrici di meta-dati. Questi meta-dati sono frutto di formalizzazioni esplicite e critiche ottenute molto spesso da dibattiti e confronti partecipativi.

Discussione

Da questa panoramica ancora non del tutto esaustiva emergono diversi aspetti critici. Uno tra i più evidenti è l'uso che viene fatto delle opportunità offerte da internet per attirare l'attenzione degli utenti su patologie o disturbi sanitari non di rado enfatizzandone il rilievo epidemiologico o economico. Si tratta di strategie "persuasive" (le cosiddette "disease awareness campaigns" - DAC) che contribuiscono ad una crescita spesso non necessaria della spesa sanitaria¹². Molte agenzie regolatorie internazionali chiedono che le DAC si limitino a descrivere i segni e sintomi delle patologie, a spiegarne le cause, a dare raccomandazioni di tipo preventivo e a illustrare il percorso diagnostico, astenendosi dal proporre terapie e, tantomeno, dal citare prodotti¹³. Nell'ambito di queste attività, è sempre più frequente che vengano costruiti dei siti apparentemente indipendenti centrati su disturbi o patologie di particolare interesse per l'azienda sponsor, inaugurati nell'imminenza del lancio di un prodotto¹⁴.

Un secondo elemento, collegato al precedente, è quello della pubblicità non trasparente. Uno studio pubblicato sul JAMA¹⁵ ha richiamato l'attenzione sulla scarsa attendibilità delle informazioni diffuse da YouTube. Ricercatori dell'università di Toronto hanno valutato 153 video sul tema dei vaccini scoprendo che più della metà contiene messaggi ambigui, negativi o molto negativi sui vaccini. Il 45 per cento di questi video contraddice radicalmente le linee guida internazionali. "YouTube è sempre più percepito come una fonte di informazioni, anche in ambito sanitario", ammette Jennifer Keelan, dell'università canadese. "Il fatto che la maggior parte dei video sui vaccini contraddica le evidenze scientifiche di cui disponiamo è potenzialmente un grave problema di sanità pubblica. Le autorità sanitarie ufficiali dovrebbero veicolare attraverso i nuovi media messaggi chiari, verificati, attendibili, sicuri."

Sempre in tema di promozione della salute, uno studio ancora più recente¹⁶ ha concentrato la propria attenzione sulle modalità attraverso le quali i filmati scaricabili da YouTube affrontavano la vaccinazione contro il papilloma virus. Due terzi dei video che i ricercatori hanno ritenuto rispondessero ai criteri di ricerca sono stati giudicati "favorevoli" alla politica vaccinale; si tratta comunque

di un dato in costante divenire, dal momento che il numero dei filmati caricati sulla risorsa è in continuo aumento; inoltre, non si può non osservare come, nel contesto del cosiddetto web sociale, il documento primario (sia in formato testo o video) assuma una rilevanza pari se non inferiore all'insieme dei commenti degli utenti. In altre parole, il video più elogiativo di una prestazione sanitaria può essere "smontato" anche da una sola delle annotazioni apposta in calce. A contrastare i molti interventi contrari, anche in questo caso c'è la presenza di spot pubblicitari; quello di uno dei vaccini anti papilloma virus più conosciuti è stato visualizzato al giugno 2009 oltre 90 mila volte.

Nonostante le comprensibili difficoltà sperimentate dalle agenzie regolatorie nel garantire una normativa alla comunicazione su internet in tema di medicinali (dovute soprattutto alla rapidità con cui evolve il web), gran parte delle industrie si attiene alle regole condivise che prevedono che ogni contenuto presentato nel sito sia coerente con quanto affermato nelle monografie ufficiali di prodotto e pertanto istituzionalmente approvate.

Tra aziende farmaceutiche e istituzioni è in atto una sorta di confronto a distanza, un contenzioso che si gioca sul campo e in cui più che la normativa è l'esempio a indicare il percorso.

Tra aziende farmaceutiche e istituzioni è in atto una sorta di confronto a distanza, un contenzioso che si gioca sul campo e in cui più che la normativa è l'esempio a indicare il percorso; il terreno è proprio quello del web sociale e YouTube uno dei palcoscenici più ambiti: la FDA gestisce un proprio canale di video¹⁷ che utilizza per la attività informativa (per esempio, postando brevi video sui recall, gli avvisi sulle specialità o le confezioni richiamate per difetti o problemi riscontrati successivamente alla commercializzazione), per supportare iniziative di farmacovigilanza o di educazione all'uso appropriato dei medicinali.

La scelta della FDA è condivisa da altre istituzioni statunitensi come i Centers for Disease Control and Prevention. Esse vanno nella direzione di una sempre maggiore trasparenza e aperta comunicazione con i cittadini; ciò espone inevitabilmente ai commenti degli utenti, molto

spesso ideologicamente critici ma talvolta inaspettatamente elogiativi per il coraggio di condividere sul web le direttrici delle proprie politiche sanitarie. Per la crescente interattività, Internet sembra essere il luogo dove si misura la credibilità degli stakeholder che agiscono nella Sanità, attendibilità che sta diventando l'elemento centrale che orienta le scelte dei cittadini.

Conclusioni

Allo stato attuale, il web è un contenitore di ogni genere di informazione: "great promises and dangers at the same time" hanno sottolineato dei nefrologi britannici¹⁸. In campo sanitario sembrano prevalere contenuti poco o affatto affidabili, al punto che diverse organizzazioni – come la American Cancer Association – hanno pubblicamente manifestato la propria preoccupazione per la qualità dei materiali messi a disposizione del pubblico.

La facilità di pubblicare contenuti può rivelarsi un rischio ma è sicuramente un'eccezionale opportunità che le stesse istituzioni possono e dovrebbero sfruttare nel modo più opportuno; con l'obiettivo non soltanto di informare correttamente sia il personale sanitario sia i cittadini, ma anche di proporre all'industria degli esempi virtuosi di comunicazione sul web.

Riguardo l'allestimento di siti dedicati a specifiche patologie (supportati con maggiore o minore trasparenza) è opportuno ricordare come la World Health Organization raccomandi che la comunicazione delle industrie farmaceutiche nei confronti dei cittadini "... should not take undue advantage of peoples' concern for their health"¹⁹. Un supporto importante alle agenzie governative dovrebbe essere garantito dalle società scientifiche e dalle associazioni di pazienti, che per prime dovrebbero vigilare sulla qualità e l'indipendenza delle informazioni fornite nei siti da loro patrocinati.

È difficile pensare ad una normativa stringente che sia capace di regolare i mille modi di "stare sul web" che sono, peraltro, in costante divenire. Da una parte, l'applicazione della normativa vigente – messa a punto per governare la pubblicità farmaceutica sui canali della comunicazione tradizionale – potrebbe già rappresentare un passo sufficiente, così come i codici etici di Ordini e associazioni di categoria. Dall'altra, un "fair use" delle nuove funzionalità del web sociale potrebbe consentire ai diversi attori (industrie, società scientifiche, associazioni di pazienti e così via) di cogliere le opportunità che la tecnologia offre per migliorare le conoscenze del personale sanitario e dei cittadini, senza trasformare la Rete in una terra di conquista per avventurieri privi di scrupoli. **bif**

Bibliografia e note

- Gray M. Viva the Revolution! Health Infor Libraries J 2008; 25 (Suppl. 1): 96-8.
- Castells M. L'età dell'informazione. Milano: Feltrinelli, 2001.
- Greens K. Pharma on Facebook? The Scientist 2009; 3:19.
- Freeman B, Chapman S. Is "YouTube" telling or selling you something? Tobacco content on the YouTube video-sharing website. Tobacco Control 2007; 16: 207-10. Doi 10.1136/tc.2007.020024
- Per avere un esempio di questo tipo di approccio: www.youtube.com/user/GSKvision
- Vedi per esempio: www.youtube.com/user/goinsulin e www.youtube.com/myasthmastory
- Vedi www.youtube.com/user/JNJhealth
- L'indirizzo web è www.facebook.com/ADHDMoms
- Il lancio di un'area di Patients like me dedicata all'epilessia è previsto per il 2010; sarà uno dei primi casi di sponsorizzazione farmaceutica di un ambiente di web sociale sponsorizzato da un'industria. www.patientslikeme.com/welcome/epilepsy_request
- Mack J. Novo Nordisk's branded (Levemir) tweet is sleazy Twitter spam! <http://pharmamking.blogspot.com/2009/06/novo-nordisks-branded-levemir-tweet-is.html>
- www.partecipasalute.it/cms_2/node/981
- Mintzes B. Disease mongering in drug promotion: do governments have a regulatory role? PLoS Med 2006; 3: e198. doi:10.1371/journal.pmed.0030198
- Jackson T. Regulator spells out rules on disease awareness campaigns. BMJ 2003; 326:1219.
- In alcuni casi l'azienda chiede o lascia ad un'agenzia l'onere di effettuare la registrazione del nome del sito, comparando solo come sponsor (vedi per esempio www.eiaculazioneprecocestop.it); in altre circostanze, invece, un semplice controllo sul sito Register permette di avere conferma che al "supporto non condizionato" fa riscontro la diretta proprietà del sito da parte dell'industria farmaceutica (vedi per esempio www.miscoppialatesta.it).
- Keelan J, Pavri-Garcia V, Wilson K. YouTube as a source of information on immunization: a content analysis. JAMA 2007; 298: 2482-4.
- Ache KA, Wallace LS. Human papilloma virus vaccination coverage on YouTube. Am J Prev Med 2008; 35: 389-92.
- www.youtube.com/user/USFoodandDrugAdmin
- Chiu D, Ande P, Coward RA, Woywodt A. The times are a changin' – The internet and how it affects daily practice in nephrology. NDT Plus 2009.
- World Health Organization. Criteria for medicinal drug promotion. Geneva: World Health Organization. <http://apps.who.int/medicinedocs/collect/edmweb/pdf/whozip08e/whozip08e.pdf>

Informazioni con la scadenza

Ovvero: quanto dura il nostro sapere?

Introduzione

I tanti medici e farmacisti che credono all'importanza dell'aggiornamento accettano una sfida sempre più difficile. Le ventitremila riviste scientifiche internazionali pubblicano ogni giorno qualcosa come tremila articoli; fortunatamente non sempre si tratta di letture fondamentali¹; prima di trovare qualcosa di importante dobbiamo leggere 20 articoli superflui²: questo rapporto è stato definito il "number needed to read" (NNR) e, se inizialmente appariva come una provocazione culturale, oggi è addirittura proposto come criterio per le biblioteche specialistiche nella selezione delle riviste alle quali abbonarsi³. In uno scenario così affollato, le riviste di medicina competono per conquistare l'attenzione dei lettori, non trascurando di programmare dei sondaggi per valutare il gradimento dei contenuti e della forma da parte dei medici. Alcuni periodici, come il *Canadian Medical Association Journal*, propongono ai lettori un questionario quasi con cadenza annuale. Alcune riviste arrivano ad offrire un compenso per ogni questionario completato sperando di invogliare i lettori a dedicare un po' di tempo a quella che, in fin dei conti, è una vera e propria consulenza professionale.

Interpretare questi sondaggi non sempre è facile; per esempio, un'indagine svolta su abbonati paganti darà indicazioni assai diverse da quelle che derivano da una ricerca su destinatari che ricevono gratuitamente una rivista, per esempio in qualità di iscritti ad una società scientifica. Anche la maggiore abitudine ad usare il web per la consultazione delle fonti comporta di per sé un legame meno forte con le riviste: molto spesso si scaricano da internet gli articoli singoli perdendo di vista il periodico che li ha pubblicati. A questo punto sorge una domanda: come giudicare la qualità di una rivista scientifica? Quali parametri andrebbero considerati? Al dunque: quando possiamo liberare la nostra biblioteca dalle annate arretrate di un periodico o di vecchi libri di Medicina?

Libri e riviste con data di scadenza?

Andrew Booth è uno tra i più famosi documentalisti scientifici, esponente attivissimo dell'Information Resources Group della School of Health and Related Research della University of Sheffield. In un suo recente studio⁴, ha

preso in considerazione una questione scottante: in che modo i bibliotecari biomedici dovrebbero gestire il ritiro dalla biblioteca dei titoli superati? Dovrebbe essere lasciato all'esperienza del bibliotecario o si potrebbe, invece, seguire una qualche riconosciuta linea guida? "Idealmente – spiega Booth – il bibliotecario biomedico dovrebbe consultarsi con gruppi specifici di utenti e stabilire una data di cut off (per esempio, gastroenterologia, ortopedia, ecc. – abbiamo trovato utile fissare per ogni argomento un vincolo temporale di 5 anni, fino a 5 anni, da 6 a 10 anni, da 11 a 15, da 16 a 20, da 21 a 25, più di 25). Questo criterio verrebbe quindi indicato nella policy di gestione dell'archivio; e periodicamente, il bibliotecario applicherebbe questi cut off ad una specifica area dell'archivio. I titoli coinvolti potrebbero essere collocati in un «carrello o scaffale ritiro» per una rapida verifica da parte di esperti di quell'argomento al fine di assicurarsi che non vi siano casi *sui generis*. Una volta effettuata tale verifica da parte degli esperti, la rimanenza potrebbe venire eliminata. La policy di gestione dell'archivio garantirebbe inoltre che la biblioteca non accetti alcuna donazione che si collochi al di fuori del vincolo temporale stabilito per quel determinato argomento. Nel nostro caso abbiamo inoltre designato alcune biblioteche – in qualità di centri regionali – che non procederanno al ritiro di alcun fondo all'interno di aree tematiche scelte, e che potrebbero ricevere a loro volta, da parte di altre biblioteche, titoli in corso di ritiro, in modo da assicurare la prosecuzione di una copertura regionale delle pubblicazioni".

L'analisi di Booth si riferisce alle riviste scientifiche, che negli ultimi decenni hanno quasi soppiantato i libri come strumento di aggiornamento professionale⁵; libri che sono comunque molto cambiati, evolvendosi⁶ e arricchendosi di contenuti spesso disponibili online. "Credo che i libri – prosegue Booth – non siano come altri beni con una data di scadenza prestabilita. Certamente i libri di medicina sono diversi anche dalle riviste di medicina. Le date di cut off di una rivista biomedica sono normalmente determinate dalla testata della rivista stessa e non dai contenuti. Così, in un ospedale specializzato in cardiologia l'*American Journal of Cardiology* verrà conservato per un tempo più lungo rispetto a quanto non avverrà in un ospedale generico. Di nuovo alcune biblioteche verrebbero

designate come detentrici di archivi specialistici forniti delle serie arretrate più complete. A dire il vero, la disponibilità di un numero sempre maggiore di titoli da riviste elettroniche e di eccellenti servizi intra-bibliotecari di richiesta fotocopie ci dice che le annate arretrate delle riviste di medicina non rappresentano più una criticità come accadeva in passato”.

Non si può giudicare un libro solo e per intero dai suoi stessi meriti, e separatamente dagli altri libri della collezione in cui si colloca.

Nel suo articolo prima citato, Booth sostiene che i libri scientifici sono spesso legati l'uno con l'altro, quasi a formare una sorta di arcipelago della conoscenza. “Non si può giudicare un libro solo e per intero dai suoi stessi meriti, e separatamente dagli altri libri della collezione in cui si colloca. Se hai molti volumi su un determinato argomento puoi provare ad essere più severo nell'applicare una data di ritiro per quelli superati. Se ne hai solo uno o due allora puoi mantenerli più a lungo per assicurare una copertura più completa dell'archivio. Comunque, in entrambi i casi, dovresti verificare l'esistenza di titoli più recenti che potrebbero rimpiazzare o aggiornare la copertura in quell'area tematica specifica. I bibliotecari possono giudicare la qualità e i meriti accademici di titoli specifici ricorrendo a criteri espliciti. Tuttavia non possono giudicare il “valore” di quei lavori alla stregua di esperti. Tre libri di geriatria con pari meriti accademici usciti tutti nel 2007 potrebbero, per comodità, venire trattati in maniera simile. Ciononostante la consultazione con gli esperti potrebbe rivelare quale dei tre sia superiore in termini di contributo dato alla materia, sebbene si possano avere comunque tre differenti opinioni!”.

Le “crisi” dell'editoria scientifica

L'informatizzazione di molti servizi bibliografici permette oggi di monitorare costantemente la fruizione di libri e riviste da parte degli utenti; è possibile affidarsi ai dati relativi alla consultazione per interrompere o confermare un abbonamento? “Sebbene le esigenze legate alle risorse digitali siano diverse da quelle delle risorse cartacee come le collezioni di volumi, ad entrambe vanno applicati gli stessi principi di buona gestione. Gli abbonamenti digitali richiedono una quantità estesa di spazio nel computer e di

tempo da parte dello staff che ne ha la gestione. Se l'aumento esponenziale di memoria del computer per dollaro ha rilevato la necessità di decisioni di una certa natura, per il momento, un buon manager di biblioteca dovrà valutare costantemente – a momenti dati – quali siano i titoli più apprezzabili del suo archivio. Forse si può dire che la ricerca per soggetto da effettuare tra 100 articoli in circolazione di diverso livello di aggiornamento fa perdere tempo ai medici indaffarati che potrebbero reperire la stessa informazione a partire da una breve lista di 5 articoli aggiornati”.

L'editoria scientifica sta attraversando una pesante crisi; grandi compagnie editoriali hanno cominciato a realizzare false riviste di cui si serve l'industria farmaceutica come strumenti di promozione: i bibliotecari sono in grado di proteggere i loro lettori da simili frodi e malpractice? “La pratica evidence based richiede l'uso esplicito di criteri di valutazione della qualità sia di riviste (per esempio meccanismi di peer review), sia di articoli (attraverso il critical appraisal). L'attuale applicazione di questi strumenti rappresenta una forma di protezione contro le frodi sia a monte per i bibliotecari, sia a valle per gli stessi lettori. Da molti anni le aziende farmaceutiche si servono di riviste promozionali, sebbene un lettore perspicace possa discernere la differenza qualitativa tra un trial pubblicato sul *Lancet* e quello pubblicato sul *Calcutta Journal of Biomedical Sciences* (per usare un esempio fittizio). Bisogna anche sottolineare che sebbene il metodo della medicina basata sulle prove aiuti a discriminare contro l'abuso che le aziende farmaceutiche fanno dei meccanismi di pubblicazione, essa è per le aziende uno strumento anche legittimo di marketing laddove l'evidenza a supporto dei loro prodotti risulti valida e solida”.

Il movimento per l'open access è improbabile possa avere un effetto rivoluzionario.

Sul movimento per l'open access Booth sembra convinto: “è improbabile possa avere un effetto rivoluzionario in questo particolare ambito. Sono numerosi i motivi alla base di una pubblicazione non dettati esclusivamente da un interesse commerciale. Vi sono casi in cui le aziende farmaceutiche cancellano la pubblicazione, non semplicemente la incoraggiano. Di maggiore importanza è il tipo specifico di modello open access impiegato. Il modello che prevede sia l'autore a sostenere il costo di pubblicazione, come quello utilizzato da Biomed Central, tende a favorire autori sponsorizzati dalle aziende farmaceutiche le quali possono permettersi di contribuire ai co-

sti di lavorazione e realizzazione. Al contrario, un modello di accesso aperto ai contenuti di un periodico, per esempio di una società scientifica, basato sul non profit potrebbe incoraggiare la pubblicazione di studi di minore entità non finanziati da soggetti commerciali e ammettere nel testo un numero maggiore di informazioni dettagliate come forma di protezione da condizionamenti. Pertanto la chiave del problema non è tanto l'open access in sé quanto quale degli attuali modelli si imponga nel mercato emergente".

Conclusioni

In fondo, la cosa più importante (e forse difficile) è costruire riviste interessanti, capaci di coinvolgere i lettori, editorialmente ben realizzate; "negli ultimi 25 anni – conclude Booth – durante i quali ho lavorato con riviste mediche internazionali, si sono fatti considerevoli passi in avanti. In

termini di innovazione ho sempre tenuto d'occhio gli elementi che il BMJ ha introdotto – per esempio i riassunti strutturati che facilitano la leggibilità e il reperimento delle informazioni e il riquadro dei messaggi chiave che abbiamo sostanzialmente adottato per il nostro *Health Information & Libraries Journal*. Sono importanti inoltre i recenti esperimenti di resoconto giornalistico a complemento delle pubblicazioni formali degli studi (tra i quali ancora quelli del BMJ), quali ad esempio i *lay summaries* per il pubblico introdotti dalla Cochrane Collaboration. Sono un entusiastico sostenitore dei titoli informativi che riportino i risultati finali della ricerca, tipo "Lo screening con sigmoidoscopia non ha ridotto l'incidenza di cancro coloretale al 7° anno di follow up". In qualità di insegnante navigato di critical appraisal e membro del network EQUATOR (www.equator-network.org), ho potuto apprezzare le flowchart di CONSORT e QUORUM e la specifica dei criteri essenziali per riportare i differenti tipi di studio..." **bif**

Bibliografia

1. Barraclough K. Why doctors don't read research papers. *BMJ* 2004; 329: 1411. doi: 10.1136/bmj.329.7479.1411-a.
2. McKibbin KA, Wilczynski NL, Haynes RB. What do evidence-based secondary journals tell us about the publication of clinically important articles in primary healthcare journals? *BMC Medicine* 2004; 2: 33-47. www.biomedcentral.com/1741-7015/2/33 (accesso verificato il 14/09/2009).
3. Toth B, Gray MJA, Brice A. The number needed to read. A new measure of journal value. *Health Infor Libraries J* 2005; 22: 81-2. doi 10.1111/j.1471-1842.2005.00568.x.
4. Booth A. Fahrenheit 451? A "burning question" on the evidence for book withdrawal. *Health Info Libr J* 2009; 26: 161-5.
5. Kassirer JP. Learning medicine: too many books, too few journals. *N Engl J Med* 1992; 326: 1427-8.
6. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. On dinosaurs and medical textbook. *Lancet* 1995; 346: 4-5.

Una nuova vita per la talidomide

La talidomide è tristemente nota per le disastrose conseguenze dei suoi effetti teratogenici che sono però da imputare, soprattutto, agli insufficienti e inadeguati controlli che all'epoca venivano svolti sui medicinali. A quasi 50 anni da quelle gravi vicende, tuttavia, la reputazione di questo farmaco è destinata a cambiare radicalmente, anche nell'opinione dei non addetti ai lavori. Tra i ricercatori e i clinici, invece, già da molto tempo le positive proprietà di questo medicinale hanno suscitato un grande interesse.

In particolare, ne sono stati individuati gli effetti antinfiammatori e immunomodulatori e la capacità di inibire l'angiogenesi e la produzione del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), di ridurre la fagocitosi neutrofila, di incrementare la produzione di interleuchina-10, di alterare l'espressione delle molecole di adesione o di aumentare l'immunità cellulo-mediata agendo sui linfociti-T. Tutte le complesse azioni della talidomide continuano ad essere studiate ed hanno già portato ad utilizzare il medicinale, o a sperimentarne l'effetto, in oltre 40 differenti patologie.

Le maggiori aspettative originano oggi dal suo impiego come antitumorale ma esse si sono già concretizzate nella dimostrazione di efficacia e nel favorevole rapporto rischio/beneficio ottenuti nella terapia del mieloma multiplo. In uno studio condotto su 447 pazienti, il farmaco ha dimostrato di poter aumentare la sopravvivenza nei pazienti ultrasessantacinquenni, o di età inferiore non trattabili con chemioterapia a dosi elevate, quando somministrato in aggiunta a melfalan e prednisone. La sopravvivenza media nei soggetti trattati anche con talidomide è stata di 51,6 mesi contro i 33,2 mesi del gruppo che riceveva solo melfalan e prednisone.

Questi risultati consentono di ampliare le opportunità terapeutiche nel mieloma multiplo e sono alla base della nuova commercializzazione del farmaco.

Il ritorno in commercio

Il 16 aprile 2008 la Commissione Europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione Europea, per Thalidomide Celgene con indicazione al trattamento del mieloma multiplo. Thalidomide Celgene, un medicinale contenente il prin-

cipio attivo talidomide, può essere utilizzato, in associazione a melfalan e prednisone, nei pazienti mai trattati in precedenza per questa malattia e di età superiore ai 65 anni, e nei pazienti di età inferiore qualora questi non possano essere trattati con chemioterapia ad alte dosi. Poiché il numero di pazienti affetti dal mieloma multiplo è basso, la malattia è considerata "rara" e Thalidomide Celgene è stato designato come "medicinale orfano".

Thalidomide Celgene, disponibile in Italia da maggio 2009, ha una potente azione "teratogena" e va prescritto e dispensato attenendosi ad un programma specifico volto ad evitare l'esposizione del feto al medicinale. Le severe condizioni previste al fine di evitare l'instaurazione di una gravidanza e l'esposizione del feto alla talidomide devono essere osservate da tutti i pazienti, uomini e donne, e talidomide non va mai usato nei seguenti gruppi di pazienti:

- donne gravide;
- donne potenzialmente fertili, a meno che non adottino tutte le misure necessarie per escludere l'esistenza di una gravidanza all'inizio della terapia e per evitare l'instaurazione di una gravidanza durante la terapia o subito dopo la sua conclusione;
- pazienti che non sono in grado di seguire o di adottare i metodi contraccettivi richiesti.

Il Piano di Gestione del Rischio

A causa dei potenti effetti teratogenici di talidomide e dei suoi importanti rischi clinici nell'uomo, è stato concordato, tra EMEA, AIFA e casa produttrice, un Piano di Gestione del Rischio associato alla terapia con talidomide. Questo Piano include: un Programma di Prevenzione della Gravidanza, che ha lo scopo di minimizzare il rischio di esposizione fetale alla talidomide; il monitoraggio di altri rischi clinici importanti associati alla terapia con talidomide, come ad esempio la neuropatia periferica e il tromboembolismo; la distribuzione di materiali educativi.

Questi ultimi comprendono una serie di opuscoli informativi per gli operatori sanitari e per i pazienti, che indicano in modo particolareggiato le misure da adottare per un uso sicuro del medicinale e insistono sull'importanza

di essere consapevoli dei rischi associati a talidomide e di come va controllato l'uso del medicinale.

L'adesione del medico prescrittore al Programma di Prevenzione della Gravidanza viene assicurata da un sistema informatico appositamente realizzato all'interno del "Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio" dell'AIFA. La compilazione delle schede di raccolta dati disponibili sul sito del Registro permette la corretta gestione di tutti gli aspetti legati al paziente e al trattamento, garantendo l'appropriatezza d'uso di Talidomide Celgene attraverso il controllo dei requisiti necessari per la dispensazione del farmaco. Il sistema è dinamico e fornisce le informazioni necessarie per la corretta

compilazione dei campi e le avvertenze da seguire a seconda delle caratteristiche del paziente (uomo, donna non potenzialmente fertile, donna potenzialmente fertile). Una volta compilata la scheda anagrafica del paziente e la scheda di diagnosi, che comporta la valutazione di eleggibilità al trattamento, si potrà accedere al modulo di richiesta farmaco. La prescrizione non potrà comunque essere effettuata se la data del test di gravidanza è antecedente di oltre 3 giorni rispetto a quella della prescrizione stessa.

È opportuno sottolineare, comunque, che il trattamento deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di medici esperti nella gestione di agenti immuno-

La cultura della sicurezza d'uso dei medicinali nasce dalla drammatica esperienza della talidomide

Come altri farmaci, la talidomide ha alle spalle una storia tragica: valga per tutti l'esempio delle mostarde azotate che, nate come atroce strumento bellico, hanno poi dato origine alla chemioterapia antitumorale. Lo stesso termine "farmaco" (dal greco φάρμακον: veleno) ci ricorda che ben pochi, se mai esistono, sono i medicinali privi di effetti indesiderati. Ma il pericolo non è intrinseco alle sostanze e i danni per la salute derivano in realtà dagli errori compiuti dagli uomini. La capacità di apprendere da essi contraddistingue la crescita degli individui e delle società e in questo la storia della talidomide ha fornito un contributo unico e determinante. Dobbiamo gratitudine perenne a quanti ne hanno pagato il prezzo.

Il "padre" del farmaco, Heinrich Mueckter, non aveva buoni precedenti: durante la seconda guerra mondiale aveva lavorato come medico militare presso l'Istituto di ricerca per il tifo e le malattie virali a Cracovia, allora diretto dalle forze armate hitleriane. Al processo di Norimberga, l'istituto era stato accusato di aver compiuto esperimenti sui deportati di Buchenwald, e di aver causato con certezza la morte di almeno nove prigionieri. In questi processi furono condannati solo i medici dei quali si poteva dimostrare una diretta azione nei confronti dei prigionieri, per cui il dott. Mueckter, come molti dei suoi colleghi, fu assolto e divenne il direttore della Chemie Grünenthal, una piccola azienda farmaceutica che stava sviluppando una nuova molecola, la talidomide, come antinfluenzale, dal nome di Grippex.

Successivamente fu trovato un "target" migliore per il farmaco, quando si vide che induceva il sonno: gli fu

cambiato il nome in Contergan, nell'autunno del 1957, e fu indicato soprattutto come sonnifero: veniva venduto senza ricetta medica, perché, a differenza dei barbiturici, allora farmaci di riferimento per l'insonnia, non poteva essere usato a scopo suicida.

Il successo e i primi dubbi negli USA

La talidomide ebbe una incredibile fortuna: le vendite in Germania andarono a gonfie vele e il farmaco fu registrato in 47 paesi di cui 11 europei, tra cui l'Italia. Inoltre il farmaco fu registrato in 7 paesi africani, 17 asiatici, 11 tra Nord e Sud America.

Le vendite in Germania, dove il farmaco era venduto anche per essere usato nei neonati e nei bambini come sciroppo al sapore di lampone, passarono da 33 kg di sostanza nel 1957, a 728 kg nel 1958, a 3800 nel 1959 fino a 14.500 nel 1960.

Ci furono anche dei paesi che rifiutarono di registrare il farmaco, tra cui gli Stati Uniti e la Germania Est.

Negli Stati Uniti una giovane farmacista, Frances Oldham Kelsey, in servizio presso la Food and Drug Administration da circa un mese, fu incaricata, nel settembre 1960, della pratica di autorizzazione all'immissione in commercio negli USA. La dottoressa non era convinta degli studi su animali che erano stati presentati, che riteneva descritti superficialmente, con pochi casi seguiti per troppo poco tempo. Probabilmente era anche stata influenzata sfavorevolmente dalla pubblicazione, all'inizio del 1960, sul *British Medical Journal*, di un articolo della dott.ssa Florence che evidenziava la comparsa di neuropatie agli arti in quattro suoi pazienti trattati con talidomide.

Continua ►

▶ Continua

L'11 maggio 1961 la Kelsey informò l'azienda che il dossier non era adeguato e che se questa desiderava immettere sul mercato il prodotto doveva effettuare ulteriori studi. Il farmaco non fu quindi registrato e nel marzo 1962, quando gli effetti della talidomide erano evidenti in Europa, l'azienda ritirò la domanda di registrazione.

Per la sua azione la dottoressa Frances Oldham Kelsey fu insignita dal Presidente JF Kennedy dell'Award for Distinguished Civilian Service, la maggiore onorificenza che può essere assegnata ad un civile. Premiando la dottoressa, il presidente Kennedy disse: "La sua eccezionale capacità di giudizio, nel valutare la sicurezza dei nuovi farmaci, ha evitato agli Stati Uniti la tragedia delle deformità alla nascita. Con la sua capacità e la fiducia nelle sue decisioni professionali, ha dato uno straordinario contributo alla protezione della salute degli americani". Ciononostante negli Stati Uniti ci furono comunque alcuni casi, legati alla somministrazione di farmaco comprato all'estero, o all'uso di campioni da parte dei medici.

In Europa

Anche l'Azienda di Stato della Germania Est rifiutò la registrazione della talidomide, ma, secondo la sua prassi, non diede nessuna spiegazione del rifiuto.

Nei primi anni della commercializzazione la Grünenthal, che produceva la talidomide, ricevette circa 150 segnalazioni di neuropatia, che valutò come di cattiva qualità, tanto che solo un terzo dei casi fu ritenuto attendibile. Dal 1960 iniziarono i sospetti sul rischio di malformazioni: alcuni Centri di neonatologia erano seriamente preoccupati dall'aumento di casi di focomelia in Germania e pubblicarono i loro dati su riviste scientifiche. Non è chiaro se il primo che inviò la segnalazione del rischio di malformazioni fetali fu un medico australiano, il dott. William Griffith Mc Bride, che, a suo dire, scrisse una lettera a Lancet nel maggio 1961. Secondo il medico australiano la sua lettera fu però rifiutata, furono richieste ulteriori integrazioni, per cui venne pubblicata solo nel novembre 1961, quando il caso della talidomide era ormai di pubblico dominio. Va detto che la credibilità personale del dott. Mc Bride è stata successivamente messa in discussione: addirittura, a causa di gravi irregolarità nelle sue ricerche, è stato anche sospeso dall'esercizio della professione dal 1993 al 1998.

Comunque sia, alla fine del 1961 il dramma della talidomide ebbe una brusca accelerazione. Le prime segnalazioni pubblicate trovarono conferma in centinaia di casi, i giornali divulgarono la notizia, e nell'opinione

pubblica e tra i medici si diffuse un grande allarme. Inoltre cresceva la preoccupazione su come fosse stato possibile che un farmaco così pericoloso avesse potuto essere autorizzato e venduto senza ricetta né controlli nel momento della registrazione, né successivo monitoraggio della sicurezza. Complessivamente si stima che il numero di casi di focomelia nel mondo sia stato di circa 10.000, di cui 5000 ancora viventi, prima che il farmaco venisse ritirato dal mercato.

Gli anni '90 e la richiesta di risarcimento

Ma la storia della talidomide non finisce qui. Negli anni '90 fu dimostrata l'efficacia del farmaco nei pazienti con mieloma multiplo, e il farmaco venne usato "per uso compassionevole". Il farmaco è risultato efficace anche nella lebbra, ed è stato estesamente usato, soprattutto in Brasile, che lo produce a basso costo. L'uso in popolazioni molto povere, poco alfabetizzate, con pazienti spesso giovani (a differenza dei pazienti con mieloma), senza programmi di prevenzione del rischio teratogeno, ha portato ad un'altra epidemia di focomelia in Brasile, causata da ignoranza del rischio, da vendita illegale del farmaco, passaggio del farmaco da pazienti a cui era stato prescritto ad altri cui non lo era, ecc.

Un cenno va riservato alle migliaia di bambini che nacquero focomelici, tra il 1957 e il 1961. Alcuni vennero sottratti alle famiglie dagli ospedali e inviati in orfanotrofi, altri furono rifiutati dalle famiglie, altri ancora furono adottati da nuovi genitori. Da 50 anni le associazioni delle vittime della focomelia si battono per un giusto risarcimento da parte dell'azienda farmaceutica.

In Italia si calcola che ci siano state alcune centinaia di casi, ma non esiste un registro nazionale.

La legge finanziaria 2008 ha riconosciuto il diritto all'indennizzo dei soggetti affetti da sindrome da talidomide nati negli anni dal 1959 al 1965.

Sull'onda dell'emozione del disastro della talidomide e con l'obiettivo di rendere il monitoraggio della sicurezza dei farmaci più incisivo, negli anni successivi i vari Stati europei misero in piedi strutture di farmacovigilanza, con la creazione di schede nazionali di segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, e di registri: nascono le agenzie regolatorie sui medicinali. •

modulanti o chemioterapici e con piena conoscenza dei rischi della terapia con talidomide e delle esigenze di monitoraggio.

Anche per il farmacista è previsto un ruolo rilevante all'interno del Piano di Prevenzione della Gravidanza: egli, all'atto della dispensazione, verifica che la data del test di gravidanza sia ancora valida; in caso contrario, dovrà informare il medico della necessità di effettuare un nuovo test di gravidanza e di procedere con una nuova prescrizione.

Una lezione dal passato

Ci sono pochi farmaci che evocano immediatamente il ricordo di un disastro come la talidomide. Negli anni '50, la commercializzazione di questo farmaco, prima come antinfluenzale e poi come sonnifero, particolar-

mente indicato in gravidanza, determinò un terribile disastro: oltre 5000 bambini nacquero con una malformazione sconosciuta, la focomelia, detta così perché gli arti dei bambini, deformati, sembravano le pinne delle foche.

Pochi però conoscono la storia completa di questo farmaco (vedere box a pag. 114), che oggi ritorna sul mercato con nuove e dimostrate indicazioni, accompagnato da un programma di prevenzione dei rischi estremamente severo.

La storia della talidomide insegna molte cose. Insegna quanto sia importante che ci sia un investimento della sanità pubblica sulla sicurezza dei farmaci, insegna a chi lavora nella valutazione dell'efficacia e sicurezza dei farmaci che la propria indipendenza e il proprio spirito critico possono essere di enorme utilità per la salute delle persone, insegna che sui farmaci non basta l'autoregolamentazione del mercato. **bif**

A proposito di...

Publicità

Il 17 ottobre 2007 l'AIFA segnalava all'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato e alla società Danone, titolare del prodotto alimentare di libera vendita "**Danacol**", la scorrettezza del messaggio promozionale che compariva sul sito www.danacol.it. L'ampia campagna pubblicitaria promossa dalla società Danone trasmetteva un messaggio ingannevole che induceva il consumatore a ritenere che bevendo il prodotto in questione fosse possibile ridurre efficacemente l'eccesso di

colesterolo. Con provvedimento emesso in data **29 aprile 2009**, l'Autorità comminava alla Danone una sanzione pecuniaria di 250.000 €. La principale motivazione che ha portato alla contravvenzione è stata la pretesa – da parte della società titolare di Danacol – di risolvere un problema complesso come l'ipercolesterolemia, che rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare, con la semplice assunzione di un prodotto alimentare "dall'efficacia limitata e parziale". •

Influenza A H1N1: dal virus alla pandemia

Il virus dell'influenza

Il genoma del virus influenzale di tipo A è costituito da 8 segmenti di RNA a singola elica negativa che codificano 11 proteine, tra cui le glicoproteine di superficie emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N) (tabella I e figura 1). Queste due proteine sono determinanti per l'infezione delle cellule bersaglio in quanto essenziali, rispettivamente, per l'adesione del virus al recettore cellulare e per il suo rilascio, una volta completato il processo di replicazione. Esse hanno efficaci proprietà antigeniche e la risposta anticorpale evocata dall'H è capace di prevenire l'infezione, mentre quella rivolta contro la N riduce, indipendentemente, la replicazione virale. I virus influenzali patogeni per l'uomo sono distinti nei tipi A, B e C sulla base delle caratteristiche antigeniche delle proteine del nucleocapside e della matrice, mentre gli antigeni di superficie (H e N) permettono di suddividere ulteriormente i virus di tipo A in sottotipi. Ogni virus dell'influenza ha un gene (HA, segmento 4) che codifica per 1 delle 16 possibili emoagglutinine ed un altro (NA, segmento 6) che codifica per 1 delle 9 possibili neuraminidasi. Solo i sottotipi H1, H2, H3, N1 e N2 – accoppiati soltanto in tre (H1N1, H2N2 e H3N2) delle 144 possibili combinazioni ($16H \times 9N = 144HN$) –

Tabella I. I geni del virus A e le proteine da essi codificate.

Segmento	Gene	Proteina
1	PB2	Proteina PB2*
2	PB1 PB1-F2	Polimerasi 1* Proteina PB1-F2*
3	PA	Polimerasi PA*
4	HA	Emoagglutinina
5	NP	Proteina nucleocapsidica
6	NA	Neuraminidasi
7	M2 M1	Proteina 2 della matrice (M2) Proteina 1 della matrice (M1)
8	NS1 NS2	Proteina non-strutturale NS1 Proteina non-strutturale NS2

*sub-unità della RNA polimerasi RNA-dipendente.

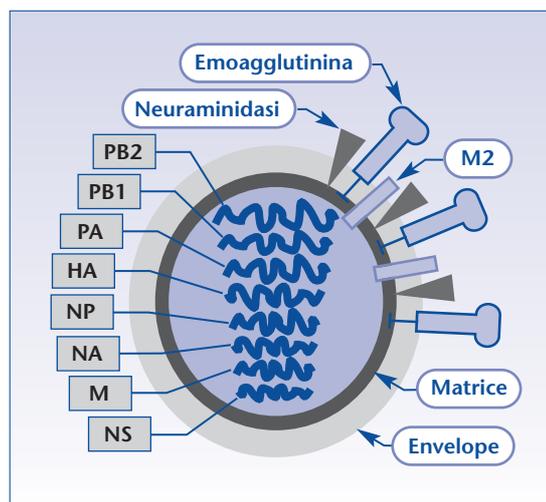


Figura 1. Struttura del virus A: ogni virione è composto (a) dal nucleocapside, che contiene i segmenti di RNA, l'RNA polimerasi RNA-dipendente e le nucleoproteine; esso è circondato (b) dalla matrice, formata dall'assemblaggio dei monomeri di proteina M1; la matrice, a sua volta, è avvolta da (c) un involucro di rivestimento (*envelope*), derivato dalla membrana citoplasmatica della cellula ospite, che ingloba le glicoproteine di superficie emoagglutinina e neuraminidasi e la proteina M2.

sono stati però trovati nei virus realmente adattati all'uomo e in grado, quindi, di causare epidemie stagionali o pandemie. Ciò indica che questi sottotipi possiedono caratteristiche essenziali per l'adattamento all'ospite-uomo e la loro particolare associazione rappresenta un notevole limite nella selezione dei ceppi patogeni. L'infettività esige infatti un genoma completo e geni compatibili non solo con l'ospite ma anche, reciprocamente, tra di loro (interazione epistatica); un requisito, questo, che sembra particolarmente difficile da realizzare, nonostante l'enormità dei numeri in gioco¹⁻³.

Un tipo mutevole

Solo una parte dei prodotti del processo di replicazione e assemblaggio è formato da virus infettanti; molti sono i virioni incompleti o con genomi non funzionanti e, nei virus a RNA come quello influenzale, a questo contribuisce la minore efficienza della RNA-polimerasi rispetto alla DNA-polimerasi⁴. Le frequenti variazioni del materiale genetico che si verificano nel ciclo riproduttivo dei virus in-

fluenzali possono però, raramente, conferire alla progenie un vantaggio selettivo. È il caso, ad esempio, dei cambiamenti che provocano un incremento della virulenza, come le mutazioni del gene PB2, che aumentano l'attività della RNA-polimerasi e quindi la velocità di replicazione². Altri, invece, influiscono sulla diffusibilità, in particolare se riguardano i geni (HA e NA) che codificano le proteine di superficie principalmente coinvolte nell'induzione della risposta da parte del sistema immunitario (SI) dell'ospite. In tal caso, il virus modificato può risultare parzialmente o completamente sconosciuto per il SI dei soggetti che non hanno mai avuto contatti con virus antigenicamente simili. Ne deriva che quote più o meno grandi, o anche la totalità, della popolazione mondiale divengono così suscettibili all'infezione provocata dal nuovo virus⁵⁻⁷.

Le variazioni di entità minore, chiamate *antigenic drift* (deriva antigenica), sono dovute a mutazioni puntiformi che interessano più frequentemente le cinque regioni ipervariabili del gene HA. Esse si verificano normalmente nei virus che circolano nei periodi interpandemici e, pur non modificandone in modo rilevante la patogenicità o la contagiosità, possono influenzare la gravità dell'epidemia stagionale; infatti, specialmente quando sono a carico dei siti antigenici maggiori, le mutazioni possono rendere irriconoscibile la molecola di H, del tutto o in parte, anche per il SI dei soggetti già immunizzati in precedenza, per aver contratto l'infezione con quel virus o per aver ricevuto il vaccino specifico^{1,6}.

Le variazioni maggiori, dette *antigenic shift* (spostamento antigenico), hanno invece importanti conseguenze sul piano clinico ed epidemiologico, potendo anche determinare una pandemia, e sono esclusive dei virus di tipo A. I meccanismi che danno origine ad un nuovo virus con potenzialità pandemiche sono almeno due: il riassortimento genetico tra un virus influenzale umano e uno animale – reso possibile dalla segmentazione del genoma, che consente lo scambio di materiale genetico in caso di coinfezione di uno stesso individuo da parte di due virus differenti – oppure l'adattamento di un virus animale all'uomo^{1,6,8}.

Per meglio comprendere questi fenomeni, come efficacemente suggerito da Morens, Taubenberger e Fauci, può essere utile immaginare il virus influenzale non come una entità distinta ma, piuttosto, come una "squadra di geni" che lavorano insieme e che, a volte, per raggiungere il loro scopo, devono sostituire uno o più "giocatori" con altri dotati di capacità uniche. Il virus dell'influenza sembra così esistere solo come fase transitoria di un complesso di 8 geni che continuamente si assortiscono in modo promiscuo, se non casuale, nell'enorme serbatoio dell'influenza aviaria globale. Negli uccelli, il virus è stabilmente adattato al tratto enterico di centinaia di specie, i cui singoli membri

sono spesso simultaneamente infettati da molteplici virus impegnati in un prolifico riassortimento genetico, che si riproduce senza interruzione e genera una varietà apparentemente infinita di nuovi virus³.

È da questo vaso di Pandora che nel 1918 è emerso un ceppo che ha segnato la storia recente dell'umanità.

Una Spagnola eccezionale

Gli studi condotti su campioni risalenti all'epoca della "Spagnola" hanno dimostrato che il virus H1N1 del 1918 non è originato da un riassortimento tra virus umani e animali^{9,10}. Tutti gli 8 segmenti genetici sono derivati da un virus aviario che, compiendo un "salto di specie", si è adattato all'uomo acquisendo anche una eccezionale capacità di trasmettersi da persona a persona*. Indagini su colture tessutali ed esperimenti su topi hanno inoltre rivelato almeno altre due caratteristiche singolari: la possibilità di replicarsi in assenza di una proteasi, che è invece normalmente richiesta per attivare l'emoagglutinina e innescare l'infezione dei tessuti in coltura, e la letalità nel topo 100 volte superiore a quella di qualsiasi altro virus dell'influenza umana. Queste peculiarità contribuiscono a spiegare la straordinaria gravità della prima grande pandemia del secolo scorso^{8,9,11}.

La possibilità di infrangere la barriera naturale che separa le specie dipende da tre ordini di fattori: i contatti tra specie donatrice e ricevente, le interazioni virus-ospite negli individui della specie ricevente e quelle tra i singoli membri all'interno di essa. Ciascuno richiede la concatenazione di una quantità di eventi che dipendono da meccanismi complessi che sono solo parzialmente conosciuti, quali: quelli che regolano l'ingresso del virus nella cellula, che sono governati da recettori specifici (ad esempio, l'H dei virus aviari si lega prevalentemente all'acido sialico [AS] con terminazione 2,3-Gal, mentre quella dei virus umani all'AS 2,6-Gal-terminale presente nelle prime vie aeree; alcuni rari casi fatali di polmonite sono stati attribuiti alla capacità del virus di origine aviaria [H5N1] di legarsi alle cellule delle basse vie aeree, che recano l'AS 2,3-Gal-terminale); o i meccanismi delle varie fasi della replicazione virale, che utilizzando strutture e processi intracellulari della specie ospite sono specificamente adattati e dipendenti da essi (ad esempio, alcuni virus aviari riescono a penetrare nelle cellule murine ma non a replicarsi; probabilmente a causa delle differenze esistenti nel residuo aminoacidico 627 della proteina PB2 polimerasica: acido glutammico nei virus aviari e lisina in quelli dei mammiferi); o, ancora, quelli di rilascio del virus, anch'essi dipendenti dall'interazione tra N e recettori specifici; o, infine, i meccanismi correlati all'immunità (aspecifica-specifica) propria della specie ospite o al differente tro-

pismo tessutale dei virus parassiti delle varie specie, diversità che condizionano e rendono particolari e diseguali anche le modalità di trasmissione dell'infezione (ad esempio, attraverso l'aerosol respiratorio piuttosto che per mezzo delle deiezioni enteriche)⁵.

Tutto ciò risulterebbe però senza effetto se non si realizzassero le condizioni spaziali e temporali necessarie al contagio, ovvero: un contatto tra individui delle specie donatrice e ricevente idoneo a consentire l'esposizione del nuovo ospite ad una carica infettante adeguata (dell'ordine di migliaia di virioni); e lo svolgersi dell'evento nell'arco di tempo in cui le mutazioni vantaggiose per il parassitismo del nuovo ospite, selezionate dal caso, ancora non risultano tanto deleterie nella specie donatrice da condurre il virus all'estinzione. Perché possa verificarsi una epidemia, o addirittura una pandemia, è poi ancora indispensabile che il virus riesca a trasmettersi in modo efficace da un individuo all'altro della specie ricevente ($R_0 > 1$)^{5,12,13}.

Questo aiuta a capire quanto la concretizzazione di tali evenienze sia improbabile e quanto eccezionale sia stato l'emergere del ceppo pandemico del 1918. Da allora, pur essendosi verificati casi isolati di trasmissione di virus aviari all'uomo e limitati episodi di passaggio dell'infezione da uomo a uomo, non si è mai più completata la catena di condizioni richieste per la diffusione generalizzata di un virus aviario nella popolazione umana¹⁴.

Il virus H1N1 del 1918, per di più, è stato all'epoca protagonista di un altro fenomeno anomalo: contemporaneamente alla pandemia umana esso ha cominciato a circolare e si è diffuso anche tra i maiali. Questa specie era in precedenza indenne dall'influenza¹⁵.

Le altre

Generalmente non viene enfatizzato che le normali epidemie stagionali e le rare pandemie occorse negli ultimi 91 anni, compresa quella attuale, sono state causate da virus influenzali che sono la progenie di quel lontano virus del 1918; ma, in effetti, quella "squadra" ha continuato la sua attività, anche se con differenti modalità: la prima pandemia è stata causata dall'adattamento diretto di un virus aviario all'uomo, quelle successive sono invece conseguenza del riassortimento genetico tra virus umani e animali (figura 2)^{3,8,15}.

Il virus della Spagnola continuò a circolare, inducendo una immunità specifica in crescenti porzioni della popolazione, fino al 1957, quando fu soppiantato dalla pressione

selettiva esercitata da un nuovo virus, suo discendente, frutto del riassortimento con un virus aviario donatore di 3 segmenti genetici: PB1, HA (sottotipo H2) e NA (sottotipo N2). Questo virus H2N2 fu causa della pandemia "Asiatica". L'estinzione naturale del virus H1N1 del 1918 non fu però definitiva. Nel 1977 emerse nuovamente, probabilmente in conseguenza di un incidente di laboratorio, colpendo soprattutto i soggetti più giovani, nati successivamente alla sua scomparsa¹⁵. Da allora ha continuato a circolare ininterrottamente fino ad oggi, ed è uno dei due tipi di virus A che provocano le normali epidemie stagionali. L'altro deriva dall'ulteriore riassortimento verificatosi nel 1968 tra il virus H2N2 del 1957 e un virus aviario, donatore di 2 segmenti genetici: PB1 e HA (sottotipo H3). Il nuovo virus H3N2 provocò la pandemia "Hong Kong"^{3,8,15}.

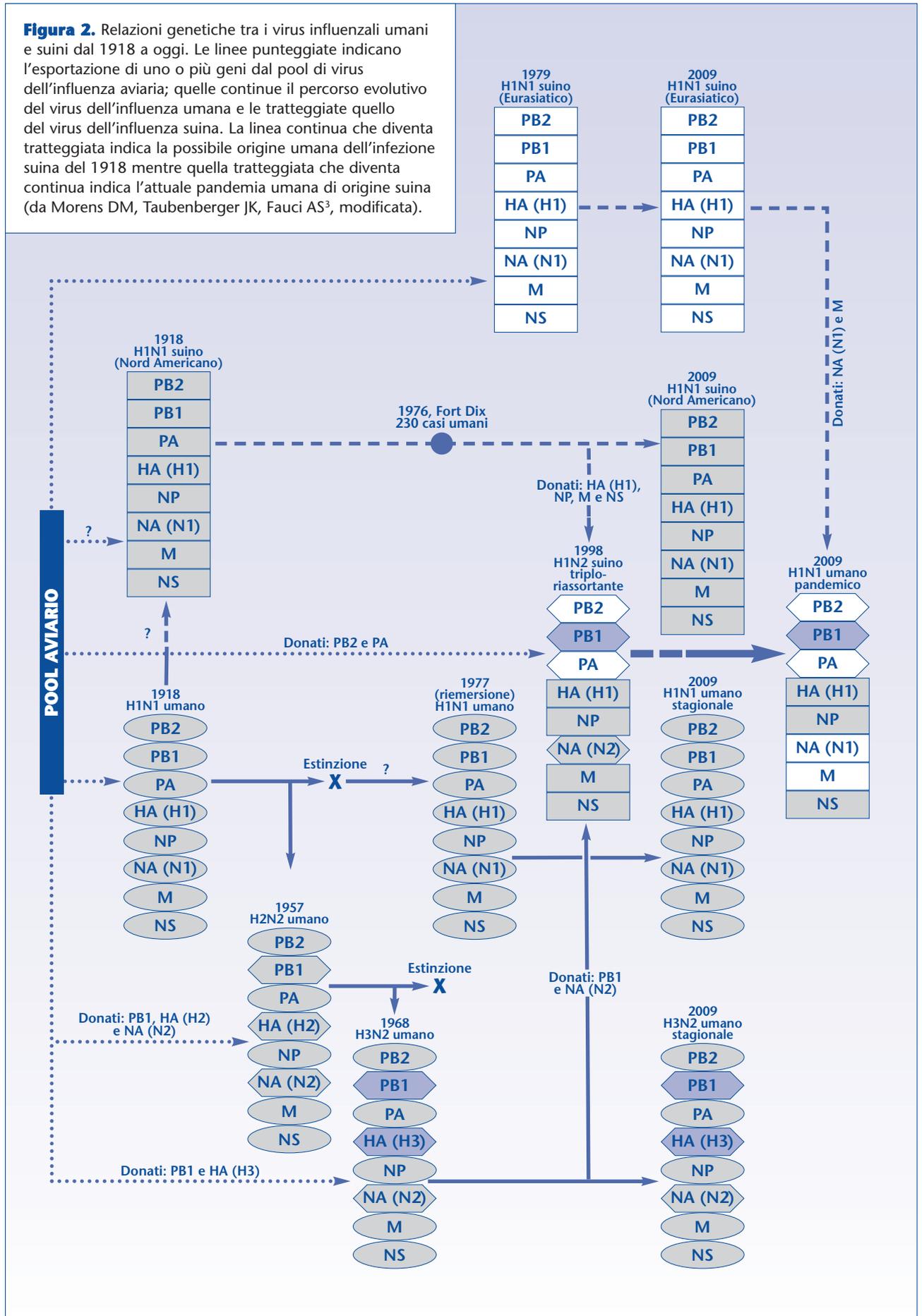
La diffusione di ogni virus pandemico porta all'estinzione di quello precedentemente circolante; così è accaduto nel 1957 e nel 1968. La successiva liberazione accidentale del virus H1N1 ha tuttavia alterato questo andamento naturale determinando, per la prima volta nella storia conosciuta dell'influenza, la contemporanea presenza di due diversi sottotipi durante le epidemie stagionali interpandemiche¹⁵.

Parallelamente al percorso compiuto nella specie umana, il virus H1N1 del 1918 è sopravvissuto anche nei suini, agguindandosi ai virus aviari nel determinare i rari casi di trasmissione non diffusiva di virus influenzali animali all'uomo¹⁷; l'episodio più rilevante, quello di Fort Dix del 1976, causò 230 casi e 1 decesso¹⁸. La diffusione tra i maiali restò confinata al continente americano fino al 1976, quando un'improvvisa importazione dagli Stati Uniti all'Italia introdusse il virus in Europa. Pochi anni dopo, i suini europei e asiatici furono contagiati da un nuovo H1N1 aviario, trasmesso dalle anatre selvatiche, che rapidamente ha rimpiazzato il virus nordamericano. Nel 1998, infine, tra i virus suini del Nord America, si è verificato il cambiamento che ha creato le premesse per l'attuale pandemia. Un triplo riassortimento tra il classico virus suino nordamericano, discendente diretto dell'H1N1 del 1918, che ha donato 4 segmenti (HA sottotipo H1, NP, M e NS), un virus aviario, che ha donato 2 segmenti (PB2 e PA), e l'H3N2 umano che ha donato 2 segmenti (PB1 e NA sottotipo N2). L'ulteriore riassortimento tra il virus suino triplo-riassortante (H1N2) e il virus suino eurasiatico, che ha donato 2 segmenti (NA sottotipo N1 e M), ha generato, infine, il virus pandemico umano H1N1 del 2009¹⁹⁻²¹.

La pandemia dei nostri giorni, dunque, è solo l'ultimo dei lasciti del terribile virus H1N1 del 1918, con il quale dobbiamo continuare a fare i conti: "Understanding influenza pandemics in general requires understanding the 1918 pandemic in all its historical, epidemiologic, and biologic aspects"¹¹. **bif**

* Il coefficiente di riproduzione di base (R_0) è definito come il numero di contagi causati da un soggetto infetto introdotto in una popolazione completamente suscettibile; quindi, una infezione diffonde efficacemente solo se $R_0 > 1$. Il valore di R_0 calcolato per il virus H1N1 del 1918 è pari a 2-3, mentre quello dei virus epidemici o pandemici varia normalmente tra 1,8 e 2,0^{5,16}.

Figura 2. Relazioni genetiche tra i virus influenzali umani e suini dal 1918 a oggi. Le linee punteggiate indicano l'esportazione di uno o più geni dal pool di virus dell'influenza aviaria; quelle continue il percorso evolutivo del virus dell'influenza umana e le tratteggiate quello del virus dell'influenza suina. La linea continua che diventa tratteggiata indica la possibile origine umana dell'infezione suina del 1918 mentre quella tratteggiata che diventa continua indica l'attuale pandemia umana di origine suina (da Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS³, modificata).



Bibliografia

1. Dolin R. Influenza. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
2. The National Center for Biotechnology Information (NCBI). Influenza virus biology. www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/flubiology.html (accesso verificato il 03/09/2009).
3. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 225-9.
4. Wang F, Kieff E. Medical Virology. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
5. Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, et al. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 2006; 312: 394-7.
6. Rambaut A, Pybus OG, Nelson MI, et al. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature* 2008; 453: 615-9.
7. Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol* 1997; 51: 151-78.
8. Belshe RB. The origins of pandemic influenza. Lessons from the 1918 Virus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2209-11.
9. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437: 889-93.
10. Tumpey TM, Basler CE, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310: 77-80.
11. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 15-22.
12. Antia R, Regoes RR, Koella JC, et al. The role of evolution in the emergence of infectious diseases. *Nature* 2003; 426: 658-61.
13. Parrish CR, Holmes EC, Morens DM, et al. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 457-70.
14. World Health Organization. Avian influenza ("bird flu") Fact sheet. www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html (accesso verificato il 03/09/2009).
15. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904-6.
16. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective. Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009; 361: 279-85.
17. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1084-8.
18. Gaydos JC, Top FH Jr, Hodder RA, et al. Swine influenza A outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 23-8.
19. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009; 360: 2616-25.
20. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-15.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine influenza A (H1N1) infection in two children. Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 400-2.

Call for papers

Il Bif pubblica la ricerca indipendente sui farmaci

La promozione della ricerca indipendente sui farmaci è uno dei compiti istituzionali e delle priorità dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Come già avvenuto in passato, le pagine del Bif si rendono disponibili ad ospitare i contributi relativi alle ricerche finanziate dall'AIFA per favorire la divulgazione delle conoscenze dalla ricerca alla pratica clinica.

Gli Autori sono invitati ad inviare i propri lavori attinenti al protocollo dello studio, ai risultati preliminari o al report finale.

Lo STUDIO ACIDO FOLICO

Attivato nella Regione Veneto l'RCT per la prevenzione delle malformazioni congenite finanziato dall'AIFA



Riassunto

L'acido folico diminuisce il rischio di insorgenza di difetti del tubo neurale. Pressoché tutti gli studi clinici dal 1981 ad oggi riportano una riduzione sia del rischio di occorrenza che di ri-

correnza, pari ad almeno il 30-70%. La supplementazione periconcezionale potrebbe anche ridurre, in misura stimabile intorno al 10-20%, il rischio di difetti congeniti nel loro insieme, alcuni dei quali relativamente comuni, come le cardiopatie congenite e le labio+/-palatoschisi, oltre a difetti del tratto urinario, ipo-agenesie degli arti, onfalocoele, atresia anale e la sindrome di Down.

Finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), grazie ai bandi per la ricerca indipendente sui farmaci, è in fase di attivazione nella Regione Veneto lo STUDIO ACIDO FOLICO. Il trial, che durerà all'incirca tre anni, ha l'obiettivo primario di valutare se la supplementazione periconcezionale con acido folico alla dose di 4 mg al giorno, in confronto alla dose standard di 0,4 mg, riduca maggiormente l'occorrenza delle malformazioni congenite nel loro insieme.

Tra gli obiettivi, oltre all'esecuzione del "counseling preconcezionale" nelle donne/coppie in età fertile, vi è anche la promozione dello studio in altre regioni italiane e in altri paesi, allo scopo di ottenere nell'arco di alcuni anni la realizzazione di una metanalisi prospettica, in grado di fornire risultati più validi e precisi.

Abstract

Folic acid decreases the risk of neural tube defects. Since 1981 almost all clinical studies have been reporting a reduction of risk of occurrence and recurrence equal to 30-70%. Periconceptional supplementation with folic acid might even reduce (of 10-20%) the risk of congenital defects, such as congenital cardiopathy, cleft palate, urinary tract defects, limb reduction defects, onfalocoele, anal atresia, Down syndrome.

The Region of Veneto is going to implement the FOLIC ACID STUDY, funded by the Italian Medicines Agency (AIFA) owing to calls for proposals for funding of independent research on drugs. The main objective of this trial, lasting almost three years, is to evaluate if the periconceptional supplementation with 4 mg/day of

folic acid versus standard dose (0,4 mg/day) may reduce even more the occurrence of congenital defects.

Besides the implementation of “periconceptional counseling” for women and couples in child-bearing age, one of the main objectives is to promote and support this study in other Italian regions and even in other countries, with the aim of achieving the implementation of a prospective meta-analysis able to provide more valid and accurate results in a few years.

Background

L'acido folico diminuisce il rischio di insorgenza di difetti del tubo neurale.

Pressoché tutti gli studi clinici dal 1981 ad oggi riportano una riduzione sia del rischio di occorrenza che di ricorrenza, pari ad almeno il 30-70%. La supplementazione periconcezionale potrebbe anche ridurre, in misura stimabile intorno al 10-20%, il rischio di difetti congeniti nel loro insieme, alcuni dei quali relativamente comuni, come le cardiopatie congenite e le labio+/-palatoschisi, oltre a difetti del tratto urinario, ipogenesie degli arti, onfalocele, atresia anale e la sindrome di Down.

La quantità di acido folico sintetico assunto che si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di malformazioni è variabile, tra 0,4-0,8 mg e 4-5 mg al giorno.

Una revisione dei dosaggi efficaci suggerisce un effetto dose-dipendente: maggiore è la quantità di acido folico assunta, più elevato sarebbe l'effetto sulla folatemia e più ampia la riduzione delle malformazioni. L'ipotesi che l'assunzione di dosaggi più elevati di acido folico, rispetto a quelli attualmente raccomandati, riduca

ulteriormente l'insorgenza di difetti del tubo neurale e di altre malformazioni congenite rappresenta il razionale principale dello studio.

Obiettivi

Gli obiettivi primari del progetto di ricerca sono:

- valutare la frequenza di comparsa delle malformazioni congenite nei bracci di trattamento;
- attivare uno studio pilota di fattibilità e promozione di una metanalisi prospettica internazionale;
- promuovere il “counseling preconcezionale” nelle donne/coppie in età fertile.

Gli obiettivi secondari sono:

- valutare nei due bracci di trattamento la gravità clinica delle malformazioni congenite che comunque si verificheranno per comprendere se l'assunzione di un dosaggio superiore di acido folico determina una minore gravità dei quadri clinici;
- valutare nei due bracci di trattamento la frequenza di ulteriori effetti benefici sugli esiti della gravidanza (decremento di aborto spontaneo, aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, pre-eclampsia, distacco di placenta, morte intrauterina, parto pretermine) e di eventuali effetti collaterali (incremento di gemelli dizigoti).

In considerazione della rilevanza degli aspetti scientifici e degli obiettivi del progetto di ricerca, anche in merito alla promozione di una metanalisi prospettica internazionale, è stato costituito un “Expert Advisory Committee” internazionale (box).

Expert Advisory Committee

Dott. Robert J. Berry, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, CDC Atlanta, USA

Dott. Lorenzo Botto, Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, University of Utah, USA

Prof. Andrew Czeizel, Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases, Budapest, Hungary

Dott. Dave Erickson, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, CDC Atlanta, USA

Dott. Joseph Mulinare, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, CDC Atlanta, USA

Dott. Jeff Murray, Department of Pediatrics, University of Iowa, USA

Prof. Godfrey Oakley, Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, USA

Prof. Stein Emil Vollset, Department of Public Health and Primary Health Care, Section for Epidemiology and Medical Statistics, University of Bergen, Norway

Il disegno dello studio

Si tratta di un trial clinico controllato randomizzato in doppio cieco, multicentrico. Le pazienti eleggibili sono donne in età fertile che programmano la gravidanza. Successivamente all'offerta e all'esecuzione del "counseling preconcezionale", i medici sperimentatori procederanno alla presentazione dello studio e alla verifica dei criteri di inclusione ed esclusione. Dopo aver accettato di partecipare e aver firmato il consenso informato, le pazienti verranno assegnate in modo randomizzato ad uno dei due bracci di trattamento:



Per le donne che avranno concepito entro un anno dalla randomizzazione, sarà attivato un follow up periodico, con un attento monitoraggio delle malformazioni congenite evidenti durante la gravidanza, alla nascita o entro il primo anno di vita. Le donne saranno intervistate telefonicamente alla 16a, 24a e 40a settimana di gestazione. Dopo il parto i nati vivi saranno tenuti in follow up fino al 12° mese di vita (figura 1).

Aspetti operativi

L'istituzione proponente, sede del Coordinamento generale del progetto di ricerca, è l'Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri di Verona", che ha attivato e condurrà lo studio in collaborazione con le Unità operative coinvolte, nell'ottica di un'attività integrata di rete collaborativa. Lo studio interessa le diverse province della Regione Veneto, ed in particolare gli ambulatori ostetrico-ginecologici ospedalieri aziendali/universitari, gli ambulatori ostetrico-ginecologici territoriali, gli ambulatori della medicina generale, nell'ambito dei quali

sarà previsto un orario "dedicato" a questa funzione.

Le donne in età fertile, tra i 18 e i 44 anni, che programmano la gravidanza e manifestano tale desiderio presso gli ambulatori ginecologici ospedalieri e territoriali, dei medici di medicina generale, dei pediatri, delle ostetriche e delle assistenti sanitarie, distribuiti nelle diverse province della Regione Veneto, saranno invitate a prendere contatto con i Centri che hanno dato la loro adesione per l'esecuzione del "counseling preconcezionale" completo e formale, per il reclutamento nello studio e la successiva randomizzazione. L'obiettivo è di randomizzare 5000 donne nell'arco di due anni.

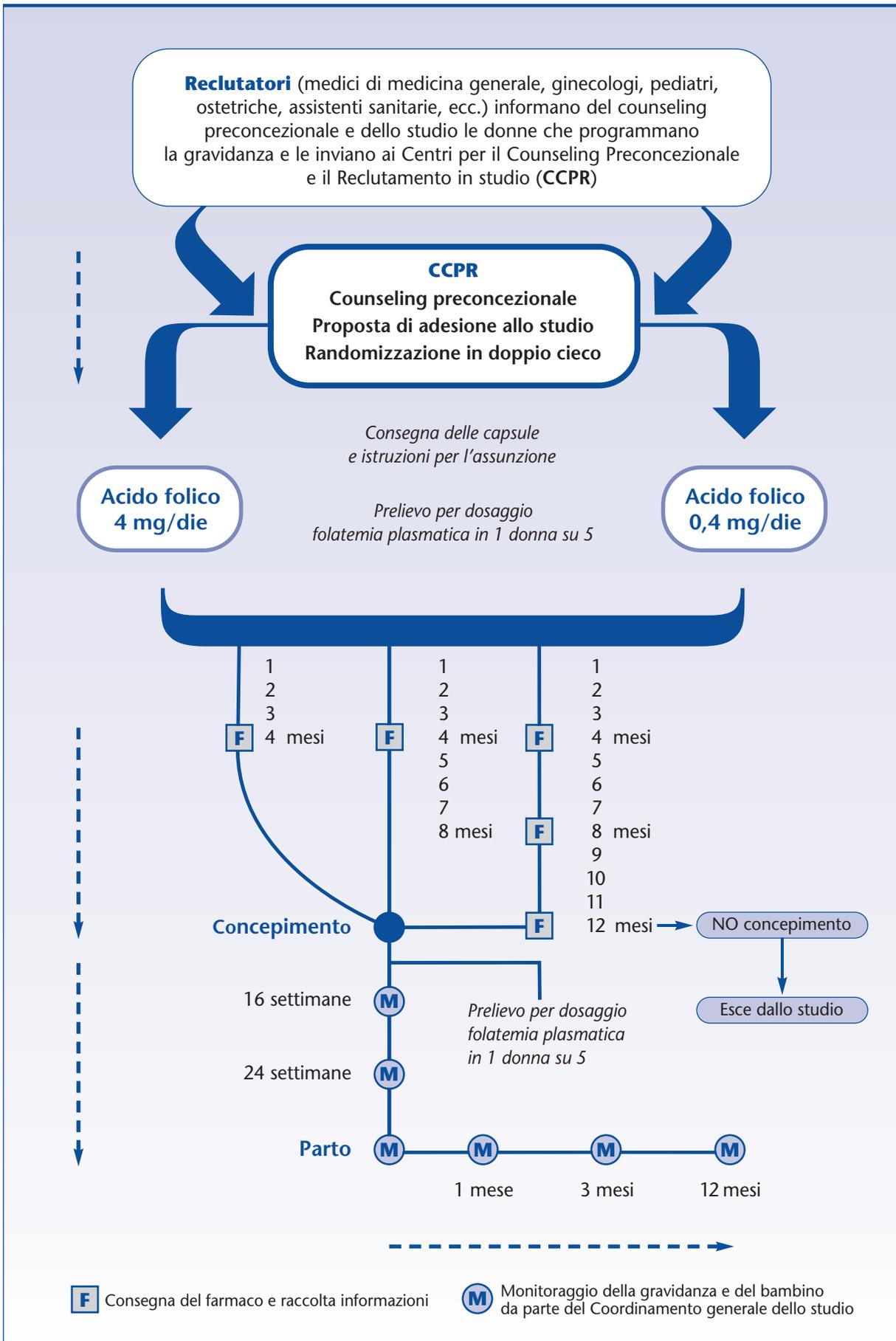
Le pazienti randomizzate assumeranno il farmaco per un periodo di tempo preconcezionale variabile, legato al momento del concepimento, al quale si aggiungeranno i primi 3 mesi di gravidanza. Al concepimento le pazienti decideranno in assoluta libertà presso quale professionista eseguire i controlli della gravidanza.

Conclusioni

Si tratta di un progetto di ricerca complesso in termini organizzativi e di gestione dell'attività integrata di rete, che punta ad obiettivi scientifici e di salute pubblica rilevanti. L'attivazione dello studio, accreditato ECM per la "formazione sul campo", rappresenterà un'occasione ancora abbastanza rara di sperimentare nella pratica clinica un'attività integrata di rete, grazie al coinvolgimento multidisciplinare e multiprofessionale che l'interesse "trasversale" per queste tematiche consente.

Nello stesso tempo la conduzione del progetto veicolerà capillarmente il "counseling preconcezionale" insieme alla supplementazione con acido folico, azioni di riconosciuta efficacia ma ad oggi ancora scarsamente implementate, con l'obiettivo più generale di sostenere e migliorare la buona pratica clinica nel campo della prevenzione materno-infantile, in sinergia con altri progetti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali. **bif**

Figura 1. Disegno dello studio.



Istituzione proponente

Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri di Verona", Verona
 Responsabile scientifica e Coordinamento generale: Renata Bortolus

Unità operative

Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects – ICBD, Roma, Pierpaolo Mastroiacovo
Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, University of Utah, USA,
 Lorenzo Botto

Prima Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università di Milano, Milano, Fabio Parazzini

Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Pediatria,
Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, Daniele Trevisanuto

Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, Policlinico Borgo Roma, Dipartimento Materno-Infantile e di Biologia-Genetica, Azienda Ospedaliera-Università di Verona, Verona,
 Giovanni Zanconato

Unità di Informazione sul Farmaco, Centro di Riferimento sul Farmaco della Regione Veneto,
Verona, Roberta Joppi

Servizio di Farmacia, Azienda Ospedaliera Provincia di Lodi, Lodi, Loretta Cervi

Dipartimento Assistenza Farmaceutica, ULSS 4 "Alto Vicentino", Thiene (VI), Maria Giardino

Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli, Generoso Andria

Associazione Culturale Pediatri-ACP, Verona, Michele Gangemi

Società Italiana Medicina Generale-SIMG, Vicenza, Enrico Ioverno

Società Medico Chirurgica Vicentina-SMCV, Vicenza, Franco Marranconi

Associazione Veneta Idrocefalo Spina Bifida-AVISB, Vicenza

Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Verona, Verona, Anna Maria Piusi

Agenzia Regionale Socio Sanitaria del Veneto, Venezia, Fernando Antonio Compostella

Formazione sul campo

Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri di Verona", Verona, Pierpaolo Benetollo, Cinzia Biondani

In rete con i progetti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali

"Pensiamoci prima" (ICBD e CCM), Pierpaolo Mastroiacovo – ICBD, Roma

"Genitoripiù", Leonardo Speri – ULSS 20, Verona

Bif watch

L'acido acetilsalicilico nella prevenzione primaria delle malattie ischemiche

L'utilità del trattamento con acido acetilsalicilico (ASA) nella prevenzione primaria delle malattie ischemiche è ancora poco chiara poiché nei soggetti con anamnesi negativa per eventi ischemici la dimensione del rischio, e conseguentemente l'entità del beneficio del farmaco, è nettamente inferiore rispetto a quanto osservato nei soggetti nei quali si somministra ASA come prevenzione secondaria. Pertanto, nonostante qualche linea guida ne raccomandi l'uso anche nei soggetti sani con solo un modesto innalzamento del rischio di malattia coronarica e qualcuno abbia addirittura proposto l'assunzione quotidiana di ASA in tutti i soggetti al di sopra di una certa soglia di età, le perplessità al riguardo sono notevoli.

I ricercatori del gruppo di lavoro Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration dell'Università di Oxford hanno condotto una metanalisi dei maggiori trial internazionali sulla prevenzione cardiovascolare primaria, utilizzando i dati individuali di 95.000 pazienti a basso-medio rischio. È emerso che in prevenzione primaria la somministrazione di ASA riduce del 12% il rischio di ictus, attacchi cardiaci e morte vascolare (0,51% ASA vs 0,57% controllo per anno, $P=0,0001$), ma aumenta altresì i casi di emorragie gastrointestinali e extracraniche da 0,07% a 0,10% per anno ($P<0,0001$).

Conclusioni. Secondo i ricercatori inglesi, in prevenzione primaria il beneficio dell'ASA è incerto, poiché la positiva riduzione degli eventi occlusivi è bilanciata da un incremento delle emorragie gravi. Gli autori dell'editoriale di commento, tuttavia, propongono una lettura meno generalizzata e, analizzando i risultati separatamente per i due sessi, rapportandoli all'età, all'entità del rischio e ai dati di costo-efficacia, sostengono che in alcuni gruppi di popolazione la prevenzione primaria con ASA potrebbe essere raccomandata.

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.

Algra A, Greving JP. Aspirin in primary prevention: sex and baseline risk matter. *Lancet* 2009; 373: 1821-2.

Steroidi da soli o associati agli antivirali nel trattamento della paralisi di Bell?

La paralisi di Bell (PB) è una paralisi facciale unilaterale ad esordio repentino ed è la più comune mononeuropatia del VII paio dei nervi cranici avendo un'incidenza di 11-40 casi annui per 100.000 abitanti. Nella maggior parte dei pazienti si risolve spontaneamente e senza postumi, ma nel 30% circa dei casi residua un recupero incompleto del controllo dei muscoli facciali che può accompagnarsi ad alterazione della fisionomia, traumi psicologici e dolore facciale. La presunta fisiopatologia della PB, ovvero l'infezione virale e l'infiammazione del nervo facciale, costituisce il razionale del trattamento farmacologico consistente nella somministrazione di steroidi ed antivirali. Per verificare se l'aggiunta degli antivirali migliora effettivamente il recupero muscolare rispetto ai soli steroidi, gli autori hanno condotto una metanalisi che ha preso in considerazione gli studi pubblicati, in tutte le lingue, dal 1984 al gennaio 2009. Sono stati esaminati i dati provenienti da 6 studi clinici randomizzati e controllati, per un totale di 1145 pazienti (dei quali, 574 avevano ricevuto solo steroidi e 571 anche antivirali). L'esito primario della metanalisi è stato definito come la proporzione di pazienti che presentavano un recupero almeno parziale della muscolatura facciale al termine del follow-up e che erano stati sottoposti ad una visita di controllo non prima di un mese dall'inizio del trattamento. L'odds ratio (OR) cumulativo relativo al recupero dei muscoli facciali ha mostrato l'assenza di benefici dell'associazione rispetto ai soli steroidi (OR 1,50; IC 95% 0,83-2,69; $P=0,18$). La mancanza di differenze tra i due gruppi a confronto è risultata più evidente negli studi di migliore qualità ed anche l'analisi per sottogruppi non ha mostrato vantaggi nei soggetti che avevano ricevuto il trattamento associato.

Conclusioni. Secondo gli autori, nella PB gli antivirali in aggiunta agli steroidi non forniscono alcun ulteriore beneficio per il recupero almeno parziale della muscolatura facciale rispetto al trattamento con soli steroidi. Questo studio, quindi, non è di supporto all'uso routinario degli antivirali in questi pazienti. Gli studi futuri dovrebbero affidarsi alla migliorata diagnostica delle infezioni erpetiche ed ai più recenti farmaci antivirali per valutare se la terapia combinata può essere vantaggiosa nei pazienti che presentano all'arruolamento le forme più gravi di paralisi.

Quant EC, Jeste SS, Muni RH, et al. The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for treatment of Bell's palsy: a meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3354. doi: 10.1136/bmj.b3354.

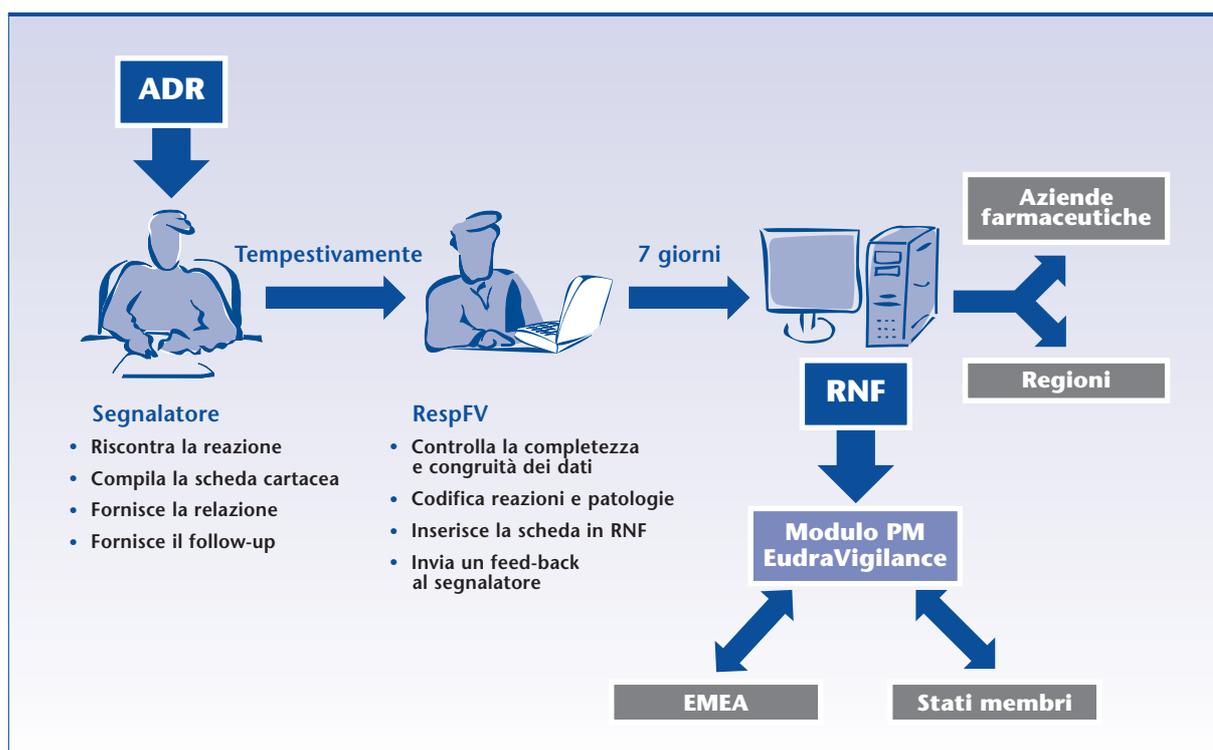
L'attività dei responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza

L'attuale normativa prevede l'obbligo della presenza di un Responsabile di farmacovigilanza (RespFV) in ciascuna struttura sanitaria ospedaliera o territoriale il quale, partecipando direttamente all'attività di valutazione delle reazioni avverse (ADR), deve possedere determinati requisiti e, in particolare, una dimostrata esperienza nel settore della farmacovigilanza e specifiche competenze in campo farmacologico ed epidemiologico nonché, se possibile, anche in campo clinico. I suoi compiti, una volta effettuata la necessaria registrazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), consistono nella verifica della completezza e congruità dei dati, richiedendo eventualmente al segnalatore approfondimenti sulle sospette ADR, e, quindi, nell'inserimento delle segnalazioni nella RNF. Questo processo è di importanza fondamentale, permettendo la tempestiva condivisione delle informazioni tra gli operatori di farmacovigilanza sia a livello nazionale che internazionale.

Le segnalazioni di sospette ADR seguono l'iter riportato nella figura 1: i medici e gli operatori sanitari segnalano le sospette reazioni avverse da farmaci trasmettendole tempestivamente, mediante l'apposita scheda, al RespFV della struttura sanitaria di appartenenza il quale, entro e non oltre 7 giorni dalla data di ricevimento della segnalazione, la inserisce nella RNF che invia in automatico un messaggio di avviso alla regione, al centro di riferimento regionale

L'attività del RespFV consente la tempestiva condivisione delle informazioni tra gli operatori di farmacovigilanza sia a livello nazionale che internazionale.

Figura 1. Flusso delle segnalazioni di sospette ADR.



(ove presente) e all'azienda farmaceutica titolare del prodotto indicato come farmaco sospetto. Successivamente la segnalazione inserita in rete, se relativa a un caso grave, viene trasferita in modo automatico nel database europeo di Eudravigilance a cui hanno accesso le autorità regolatorie dei singoli Stati Membri e quelle europee come l'EMA. Quindi, in media dopo 10-15 giorni dalla compilazione della scheda da parte del medico i dati sono visibili a tutte le agenzie europee.

Il RespFV ha anche il compito di agire da intermediario tra il segnalatore (la cui privacy deve essere tutelata) e l'azienda farmaceutica titolare del farmaco coinvolto quando la ditta desidera acquisire ulteriori informazioni in merito alla reazione segnalata o al suo esito, per una più completa valutazione del caso.

Al fine di potenziare il sistema di farmacovigilanza, un'altra importante attività del RespFV è quella di fornire al segnalatore una informazione di ritorno (feedback).

Il RespFV dovrebbe sempre dare conferma della ricezione della singola segnalazione a chi l'ha inviata, fornire rapporti periodici delle attività di farmacovigilanza a tutti i segnalatori afferenti alla propria struttura e rispondere ai quesiti specifici posti dal personale sanitario circa le ADR da farmaci. Il RespFV dovrebbe quindi svolgere un ruolo informativo più generale sul problema della sicurezza dei farmaci, fornendo informazioni indipendenti e basate sulle evidenze che derivano dalla letteratura e dalle esperienze di farmacovigilanza internazionali.

In alcune regioni, per questo tipo di attività, i RespFV sono supportati dalle competenze specialistiche dei centri regionali di farmacovigilanza (CRF), con risultati molto positivi. In queste regioni, il segnalatore riceve dal CRF, tramite il RespFV, una informazione di ritorno (feedback) per ciascuna scheda di segnalazione inviata. Il personale specializzato del centro regionale predispone il feedback, che generalmente è costituito da un commento sulla reazione avversa e sul farmaco, con l'obiettivo ultimo di aggiornare il segnalatore sui rischi documentati legati all'uso di quel farmaco in modo da ridurre il rischio nei nuovi pazienti.

Infine, il RespFV ha anche il compito di avviare una serie di iniziative di sensibilizzazione sulla farmacovigilanza rivolte agli operatori sanitari e ai cittadini afferenti alla propria struttura, in modo da promuovere un uso più sicuro dei farmaci e da diffondere tempestivamente tutti gli aggiornamenti provenienti dalle autorità regolatorie in tema di sicurezza dei farmaci. Ciò, al fine di ottenere lo stretto coinvolgimento del segnalatore nel sistema della farmacovigilanza e di promuovere una educazione continua sulla sicurezza dei farmaci e sui benefici che il sistema di segnalazione spontanea può apportare alla comunità, sia in termini di riduzione del rischio per il paziente che di ri-

sparmio delle risorse destinate alla cura delle reazioni avverse.

Nella RNF sono registrate, ognuna per il tramite di un RespFV, 372 strutture sanitarie, di cui: il 57,3% sono ASL, il 31,5% aziende ospedaliere e l'11,3% IRCCS (tabella I).

Dal punto di vista della distribuzione regionale la maggiore percentuale dei RespFV è localizzata in Lombardia, Piemonte e Sicilia. Nella tabella II per ogni singola regione è riportato il valore assoluto totale e quello percentuale relativo delle strutture sanitarie registrate nella RNF.

Una volta che una scheda di segnalazione di sospetta ADR è inserita nella RNF essa viene attribuita al RespFV che ha provveduto al suo inserimento; in questo modo, pertanto, è possibile monitorare l'attività dei RespFV in termini di numero di segnalazioni effettuate.

Nel periodo compreso tra il 2004 e il 2008 un certo numero di RespFV non ha mai inserito alcuna segnalazione nella RNF; in particolare, nei 5 anni considerati l'8% (n=29) dei RespFV non ha inserito alcuna segnalazione, mentre nel 2008 questa percentuale corrisponde al 17,5% (n=65). Focalizzando l'attenzione sul 2008, si osserva che nella RNF la regione con il maggior numero di RespFV con attività nulla è il Piemonte, con un valore pari al 4% del totale nazionale dei RespFV; seguono la Puglia e la Sicilia con il 2,2%, la Lombardia con l'1,9%, il Lazio con l'1,6%, la Calabria e la Campania con l'1,1%, le Marche e la Sardegna con lo 0,8%, la Liguria e il Molise con lo 0,5% e infine la Basilicata, l'Emilia Romagna e la PA di Bolzano con lo 0,3%.

Nel 2008 la mediana del numero di segnalazioni inserite nella RNF da parte di ogni RespFV è pari a 12 (range 0-551), ovvero circa 1 segnalazione al mese. Il 52,4% (n=195) dei RespFV ha inserito nella RNF più di 12 segnalazioni e il 30% (n=112) ne ha inserite un numero compreso tra 1 e 12. Questa variabilità riguarda quasi tutte le regioni, poiché anche quelle con un tasso di segnalazione elevato hanno alcune strutture che segnalano poco. Da sottolineare

Tabella I. Distribuzione per tipologia delle strutture sanitarie afferenti alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Tipologia utente	n=	%
ASL	213	57,3
Aziende Ospedaliere	117	31,5
IRCCS	42	11,3
Totale	372	100,0

comunque il fatto che in Abruzzo, Friuli Venezia Giulia, PA di Trento, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto la totalità dei RespFV ha inserito, nel 2008, un numero di segnalazioni superiori a 12 (tabella III).

Il 50% delle segnalazioni inserite nella RNF nell'anno 2008 proviene da solo 35 delle 372 strutture registrate. Quindi, se in questi ultimi anni a livello nazionale è stato raggiunto un buon numero di segnalazioni – con un tasso che tende ad avvicinarsi sempre più al *gold standard* dell'OMS (300 segnalazioni per milione di abitanti) – il merito è da attribuire soprattutto a quella minoranza di RespFV e che ogni anno svolge una intensa attività.

Il 50% delle segnalazioni inserite nella RNF nell'anno 2008 proviene da solo 35 delle 372 strutture registrate.

Per alcune strutture sanitarie, cui afferisce un numero di abitanti ridotto, una contenuta quantità di segnalazioni potrebbe comunque costituire un buon risultato; ma questo ragionamento è però applicabile solo ad alcune piccole realtà, mentre la percentuale di RespFV con poche o zero segnalazioni è talmente elevata che nella sua globalità questa situazione non trova giustificazione.

Dai dati della RNF emerge quindi una situazione inaccettabile: il fatto che alcune strutture non abbiano mai inserito neanche una segnalazione, o solo qualcuna, fa ipotizzare che da parte del RespFV non sia stata intrapresa, nei confronti degli operatori sanitari, alcuna attività di sensibilizzazione e di informazione in materia di farmacovigilanza, di farmacoutilizzazione e di uso sicuro dei farmaci. Sicuramente in futuro sarà necessario intervenire sulle strutture meno efficienti per capire quali siano le problematiche che hanno portato a questi risultati e, soprattutto, per incoraggiare ogni RespFV a fornire al sistema della farmacovigilanza il proprio prezioso contributo, sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo.

In definitiva, sarà necessario individuare strategie adeguate a stimolare quei RespFV la cui attività per il momento è insoddisfacente ed è soprattutto a loro, con questo intento, che si rivolge questo articolo. **bif**

Tabella II. Strutture sanitarie registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, per regione: valore totale assoluto e proporzione relativa.

Regione	Strutture sanitarie registrate nella RNF (n=)	Strutture sanitarie (%)	ASL (%)	Aziende osped. (%)	IRCCS (%)
Lombardia	66	18	26	45	29
Piemonte	44	12	77	18	5
Sicilia	33	9	27	67	6
Lazio	27	7	44	30	26
Campania	25	7	52	40	8
Veneto	24	6	88	8	4
Puglia	23	6	65	22	13
E. Romagna	18	5	61	33	6
Marche	17	5	76	18	6
Toscana	16	4	75	25	0
Calabria	15	4	73	27	0
Sardegna	12	3	50	33	17
Liguria	12	3	58	25	17
Friuli V. Giulia	12	3	67	33	0
Abruzzo	6	2	100	0	0
Umbria	6	2	83	17	0
Basilicata	6	2	67	33	0
P.A. Bolzano	4	1	75	25	0
Molise	4	1	100	0	0
P.A. Trento	1	0	100	0	0
Valle d'Aosta	1	0	100	0	0
Totale	372	100	57	31	11

Tabella III. Attività dei Responsabili di farmacovigilanza, per regione, nell'anno 2008.

Regione	RespFV registrati nella RNF (n=)	Anno 2008		
		RespFV con zero segnalazioni (n=)	RespFV con segnalazioni tra 1 e 12 (n=)	RespFV con più di 12 segnalazioni (n=)
Abruzzo	6	0	0	6
Basilicata	6	1	2	3
Calabria	15	4	11	0
Campania	25	4	13	8
Emilia Romagna	18	1	1	16
Friuli V. Giulia	12	0	0	12
Lazio	27	6	11	10
Liguria	12	2	4	6
Lombardia	66	7	19	40
Marche	17	3	7	7
Molise	4	2	2	0
P.A. Bolzano	4	1	1	2
P.A. Trento	1	0	0	1
Piemonte	44	15	16	13
Puglia	23	8	7	8
Sardegna	12	3	6	3
Sicilia	33	8	12	13
Toscana	16	0	0	16
Umbria	6	0	0	6
Valle d'Aosta	1	0	0	1
Veneto	24	0	0	24
Totale	372	65	112	195
	100	17	30	52

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 sottolineare l'importanza e facilitarne l'archiviazione. Le versioni integrali sono disponibili sul portale dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) nella sezione dedicata alla Farmacovigilanza.

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

Cerezyme

Principio attivo: imiglucerasi.

Azienda: Genzyme.

Specialità: Cerezyme.

Indicazioni: utilizzato in terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Gaucher.

Informazioni di sicurezza: la carenza di Cerezyme, dovuta a problemi di contaminazione virale nell'unico sito produttivo di Allston Landing negli USA, è superiore alle aspettative poiché la maggior parte del prodotto in lavorazione al momento dell'arresto dell'impianto non potrà essere utilizzata. Durante il periodo di carenza, le raccomandazioni per il trattamento concordate con l'EMA sono le seguenti:

- i neonati, i bambini e gli adolescenti, quando clinicamente possibile, dovranno ricevere Cerezyme ad un dosaggio ridotto o con ridotta frequenza delle infusioni. Nessun paziente dovrà essere trattato con un dosaggio inferiore a 15 unità/kg ogni 2 settimane, oppure dovrà essere preso in considerazione un trattamento alternativo.
- Adulti con progressione di malattia grave e tale da mettere a rischio la vita (ad es., ipertensione polmonare sintomatica, grave piastrinopenia o grave anemia) dovranno essere trattati con Cerezyme ad un dosaggio ridotto o con ridotta frequenza delle infusioni. Nessun paziente dovrà essere trattato con un dosaggio inferiore a 15 unità/kg ogni 4 settimane, oppure dovrà essere preso in considerazione un trattamento alternativo.
- Adulti senza progressione di malattia grave e tale da mettere a rischio la vita, dovrà essere preso in considerazione un trattamento alternativo oppure il trattamento con Cerezyme dovrà essere interrotto.

Tutti i pazienti dovranno essere monitorati relativamente a cambiamenti nei livelli di emoglobina, piastrine e chitotriosidasi, laddove appropriato, in condizioni basali e successivamente ogni due mesi. I pazienti che manifestano una progressione di malattia grave e tale da mettere a rischio la vita dovranno ricominciare il trattamento originale con Cerezyme.

Agosto 2009

Ketoprofene

Principio attivo: ketoprofene.

Azienda: varie.

Specialità: Artrosilene gel e schiuma, Fastum gel, Flexen gel, Ibifen gel e soluzione cutanea, Hiruflog gel, Keplat cerotto medicato, Ketofarm gel, Ketoprofene Almus gel, Ketoprofene Eurogenerici gel, Ketoprofene ratiopharm Italia* gel, Ketoprofene Sandoz crema, Ketoprofene Teva gel, Lasoartro crema, Lasonil gel, Liotondol gel, Orudis gel.

Indicazioni: trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti.

Informazioni di sicurezza: sono stati riportati fenomeni di ipersensibilità cutanea e fotosensibilizzazione, talvolta anche gravi, presentati anche sotto forma di eczema vescicolo-bollosa. Poiché tali reazioni si sono verificate principalmente nei mesi primaverili ed estivi, si può ipotizzare che si tratti di reazioni di sensibilizzazione all'esposizione alla luce solare. Generalmente la durata della reazione di fotosensibilizzazione dopo la sospensione del ketoprofene, può variare da pochi giorni a qualche settimana, ma sono stati riportati anche casi di persistenza più lunghi. Tali reazioni possono essere prevenute o ridotte, evitando l'esposizione diretta e prolungata alla luce solare (anche quando il cielo è velato) o alle lampade U.V. durante e fino a 2 settimane dopo l'applicazione cutanea di ketoprofene.

**Medicinale in fase di immissione in commercio*

Luglio 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.

L'aglio, dalla cucina alla farmacia

Benché introdotto in medicina fin dai tempi antichi, l'aglio ha fatto la sua fortuna soprattutto in cucina grazie al suo aroma pungente, che permette addirittura di esaltare un'umile fetta di pane abbrustolita e condita con del buon olio extravergine di oliva, o che caratterizza veri e propri piatti tipici come la *Bagna cauda*. Ma prima ancora che in cucina è stato utilizzato quale ottimo antidoto naturale contro le streghe, i diavoli e i serpenti. In aggiunta a queste portentose qualità, l'aglio ha finito poi per ritagliarsi un certo ruolo anche nelle pratiche di medicina popolare: consigliato durante le epidemie di peste, influenza o dissenteria, oppure contro i parassiti intestinali – essendo considerato una sorta di antibiotico naturale – si è giunti fino ad ipotizzarne l'uso contro il bacillo di Koch e, più recentemente, contro l'*Helicobacter pylori*. Il tutto in nome e per conto del suo odore, e cioè dell'essenza in esso contenuta, che al tempo stesso ne ha comunque limitato l'uso: il medico stesso che avesse voluto consigliarlo avrebbe avuto difficoltà a farlo accettare. Oggi diremmo, per scarsa compliance.

In tempi più recenti, in particolare con lo studio della miriade dei suoi vari costituenti chimici, sono comparse anche le prime preparazioni farmaceutiche: dalle varie pozioni miracolose alle antiche tinture alcoliche o al macerato oleoso, dalla polvere ottenuta con i bulbi essiccati all'olio essenziale, per finire ai più recenti estratti secchi, titolati e standardizzati in principi attivi, utilizzabili in fitoterapia¹. Tutto ciò, dimenticando spesso che con i differenti metodi estrattivi cambiano anche i costituenti presenti nel preparato.

L'aglio (*Allium sativum*) contiene numerosi costituenti chimici, tutti caratterizzati dalla presenza di molecole di zolfo, a partire dall'alliina presente nel bulbo fresco (S-allyl-L-(+)-cisteina sulfossido), che si trasforma in allicina, non appena venga contuso, per l'azione di un enzima, l'alliinasi. L'allicina è molto instabile e una parte viene trasformata in ajoeni. Altri costituenti aromatici sono le vinilditiine, i tio-sulfinati, i diallilsolfuri, cui si aggiungono polisaccaridi, saponine e fitosteroli.

Proprietà farmacologiche

Dal punto di vista strettamente farmacologico sono state studiate, e nel tempo anche dimostrate, alcune interessanti

proprietà, a cominciare da quella di inibire l'aggregazione piastrinica, oppure di attivare la fibrinolisi, o di ridurre il fibrinogeno o i livelli della glicemia, del colesterolo ed anche della pressione arteriosa. Oggi, dalla letteratura risulta la pianta medicinale più utilizzata in presenza di una cardiopatia² e nella riduzione del rischio cardiovascolare³.

L'inibizione dell'aggregabilità piastrinica, dimostrata *in vitro* e *in vivo*, è dose-dipendente e avviene anche per blocco recettoriale a livello della membrana piastrinica. Sperimentalmente, le molecole di ajoene determinano *in vitro* un'inibizione delle ciclo- e lipossigenasi pari all'indometacina. L'aglio potenzia l'azione inibitoria della prostaciclina (PGI₂) e della forskolina sull'aggregazione piastrinica. Inoltre, inibirebbe l'adenosina-deaminasi, con conseguente aumento dell'adenosina disponibile sull'endotelio vasale, che è dotata di attività vasodilatatoria e antiaggregante piastrinica.

L'attività antiaggregante piastrinica dell'aglio, ben dimostrata *in vitro*⁴, non è direttamente estrapolabile *in vivo*, poiché le sostanze attive sono rapidamente metabolizzate dai tessuti e sono di per sé abbastanza instabili. Inoltre, alcuni estratti presentano una ridotta attività: gli oli distillati in corrente di vapore hanno un'attività pari a circa il 35% e i macerati oleosi pari a circa il 12%. Alcune preparazioni idroalcoliche vedono ridurre la loro attività già dopo pochi mesi.

Nell'animale, gli estratti di aglio si sono dimostrati capaci di prevenire i danni da ischemia-riperfusion, sia per effetto calcio-antagonista, sia per l'attività antiradicalica espletata (S-allilcisteina, S-allilmercaptocisteina e alliina), mentre l'assunzione di estratto secco di aglio titolato in alliina per un periodo di 2 anni ha avuto effetti benefici sull'elasticità dell'aorta in soggetti anziani⁵. L'azione calcio-antagonista può giustificare l'attività ipotensiva dell'aglio, nota nella medicina popolare ed oggi confermata anche dalla ricerca clinica.

Ipertensione arteriosa

Nonostante la tradizione e il largo uso che ne viene fatto anche a scopo ipotensivo, solo recentemente sono stati pubblicati dati relativi alla sua efficacia: in particolare due revisioni sistematiche con metanalisi (tabella I).

Nel primo lavoro⁶ sono stati analizzati 25 studi clinici, inseriti nella revisione sistematica, di cui 11 sottoposti a metanalisi, con la conferma finale che nei soggetti ipertesi l'aglio consente, rispetto al placebo, una riduzione della pressione sistolica di $8,4 \pm 2,8$ mmHg ($P < 0,001$) e di $7,3 \pm 1,5$ mmHg per la pressione diastolica ($P < 0,001$).

Un'altra recente revisione sistematica di 26 studi clinici⁷ ha sottoposto a metanalisi 10 trial per un totale di 401 pazienti, e conferma l'efficacia ipotensiva dell'aglio in soggetti ipertesi con pressione sistolica >140 mmHg; l'efficacia non è dimostrata nei soggetti con pressione sistolica <140 mmHg.

I prodotti

Esaminati numerosi preparati reperibili in commercio, è stato dimostrato come soltanto i bulbi freschi di aglio schiacciati e alcune preparazioni a base di estratto in polvere di aglio sono attivi, perché contengono allicina suffi-

ciente. Gli altri, come l'estratto oleoso e l'AGE (aged garlic extract), estratto invecchiato, si sono dimostrati inefficaci. Fortunatamente oggi sono disponibili estratti secchi con il contenuto in allicina standardizzato. Oggi abbiamo a disposizione estratti titolati fino al 5-10% di allicina.

Ipercolesterolemia

Il meccanismo d'azione risiede in un'inibizione della sintesi del colesterolo per inibizione della HMG-CoA reductasi e della lanosterolo-14-demetilasi. Uno studio sperimentale ha dimostrato anche la riduzione dell'accumulo di colesterolo nelle cellule dell'intima di aorta, dovuta all'aggiunta di aglio nel terreno di coltura. Contrastanti sono tuttavia i dati clinici sull'efficacia ipocolesterolemizzante dell'aglio. Esistono alcuni trial clinici controllati che dimostrano una certa efficacia dell'aglio nel ridurre la colesterolemia di un valore oscillante intorno al 15%. L'efficacia dell'aglio è stata pure dimostrata in uno studio cli-

Tabella I. Effetto dell'aglio sulla pressione sistolica e diastolica in soggetti ipertesi.

A. Pressione sistolica							
Studio	n=	Trattamenti media (DS)	n=	Controlli media (DS)	Differenza media pesata (fisso) IC 95%	Peso %	WMD (fisso) IC 95%
Kendziora-s1 1998	20	-16,00 (7,85)	20	-6,00 (5,89)		41,00	-10,00 (-14,30; -5,70)
Auer 1990	24	-19,00 (16,58)	23	-6,00 (15,20)		9,18	-11,00 (-20,09; -1,91)
Vorberg 1990	20	-6,00 (10,94)	20	3,00 (7,63)		22,20	-9,00 (-14,85; -3,15)
Holzgartner 1992	47	-8,00 (12,02)	47	-3,40 (13,94)		27,62	-4,60 (-9,64; 0,64)
Totale (IC 95%)	111		110			100,00	-8,38 (-11,13; -5,62)
Test per eterogeneità: $\text{Chi}^2=2,91$, $\text{df}=3$ ($P=0,41$), $I^2=0\%$ Stima complessiva dell'effetto: $Z=5,96$ ($P<0,00001$)							
-20 -15 -10 -5 0 5 10 A favore del trattamento A favore del controllo							
B. Pressione diastolica							
Studio	n=	Trattamenti media (DS)	n=	Controlli media (DS)	Differenza media pesata (fisso) IC 95%	Peso %	WMD (fisso) IC 95%
Kendziora-s1 1998	20	-16,00 (2,95)	20	-8,00 (3,69)		53,01	-8,00 (-10,07; -5,93)
Auer 1990	24	-13,00 (10,52)	23	-4,00 (9,65)		6,83	-6,00 (-8,36; -3,62)
Vorberg 1990	20	-4,00 (3,05)	20	2,00 (4,49)		40,16	-6,00 (-8,38; -3,62)
Totale (IC 95%)	64		63			100,00	-7,27 (-8,77; -5,78)
Test per eterogeneità: $\text{Chi}^2=1,92$, $\text{df}=2$ ($P=0,36$), $I^2=0\%$ Stima complessiva dell'effetto: $Z=9,45$ ($P<0,00001$)							
-20 -15 -10 -5 0 5 10 A favore del trattamento A favore del controllo							

nico randomizzato in doppio cieco condotto su bambini affetti da iperlipidemia familiare, con livelli di colesterolo superiori a 185 mg/dl. Un recente RCT (*randomized controlled trial*), in doppio cieco contro placebo, condotto su pazienti affetti da ipercolesterolemia (*low density lipoproteins*, LDL 130-190 mg/dl), non ha però mostrato alcun miglioramento significativo indotto dall'assunzione di 4 g al giorno di aglio crudo o di estratti equivalenti⁸. Esistono tuttavia differenze di risultati anche in relazione alle preparazioni utilizzate, con differenti concentrazioni e biodisponibilità dei principi attivi; così come occorre considerare che essi possono essere influenzati da una inadeguata randomizzazione, o dalla selezione dei partecipanti e dalla durata dei trial⁹.

Diabete

Conigli trattati con estratti di aglio mostravano una maggiore resistenza ai danni pancreatici, e conseguente diabete, indotti da allossano. L'estratto di aglio svolgerebbe un'azione protettiva a livello pancreatico, in particolare sulle β -cellule. Il trattamento con l'S-allil-cisteina-sulfossido estratto dall'aglio, dei ratti resi diabetici tramite l'allossano, riduceva la glicemia in modo simile a quello ottenibile con la glibenclamide e con l'insulina. Tale risultato è dovuto in parte a stimolazione della secrezione insulinica dalle cellule β pancreatiche e in parte all'attività antilipoperossidante. Non esistono trial clinici adeguati, ma tuttavia gli estratti di aglio possono costituire un buon fitoterapico da tenere in considerazione per il paziente che presenti i primi segni di una sindrome metabolica.

Prevenzione della carcinogenesi

Dati interessanti vengono da alcuni studi di carattere epidemiologico, che dimostrano come un costante consumo alimentare di aglio giochi un ruolo importante nella prevenzione di alcune forme tumorali, quali il cancro dello stomaco, dell'esofago, del colon, della prostata, della mammella e del pancreas. I primi lavori epidemiologici pubblicati sono proprio italiani^{10,11}; ad essi sono seguite numerose altre ricerche, in particolare cinesi. La prima metanalisi significativa¹² conferma il ruolo protettivo dell'aglio, assunto quotidianamente nell'alimentazione, nei confronti del can-

cro gastrico e del colon-retto. Uno studio caso-controllo condotto in Italia¹³ conferma l'importanza di un'alimentazione ricca di aglio e cipolla per la prevenzione del cancro dell'esofago, del cavo orale, del colon-retto, della mammella, della prostata, della laringe e del rene. Un recente trial clinico¹⁴ ha dimostrato il ruolo di estratti di aglio nella riduzione di adenomi del colon-retto.

Avvertenze

Dosi elevate di aglio possono portare a gastriti, nausea, vomito e diarrea: è controindicato nei soggetti affetti da ulcera peptica, gastrite, allergie crociate (cipolla), ipotiroidismo. Sono possibili reazioni allergiche in forma di dermatiti da contatto, ma anche forme da inalazione di polvere di aglio con reazioni di tipo asmatico. È stato descritto un caso di ematoma spinale epidurale, associato a disfunzione epatica, in un paziente che assumeva dosi molto elevate di aglio fresco.

Possibili le interazioni farmacologiche di tipo cinetico e dinamico, in particolare con somministrazione d'effetti con anticoagulanti orali e antiaggreganti; oppure con riduzione d'effetto, come nel caso di alcuni farmaci antiretrovirali¹⁵. L'aglio può aumentare il rischio di emorragia postoperatoria e pertanto la sua assunzione deve essere sempre sospesa un paio di settimane prima di un intervento chirurgico. Non assumere in gravidanza e nell'allattamento.

Conclusioni

Mentre rimangono tutte da dimostrare alcune indicazioni tipiche della medicina popolare (dalla pertosse alla disassuefazione dal fumo, dalla gotta alle infezioni urinarie), e non trova conferme l'impiego di tinture alcoliche o di preparati oleosi, è altrettanto vero che la moderna ricerca clinica ha dimostrato alcune proprietà farmacologiche sul distretto cardiovascolare e metabolico, aprendo la strada ad una prospettiva terapeutica, in particolare nella prevenzione della sindrome metabolica. L'aglio non rappresenta certo un'opportunità terapeutica per l'oncologo, mentre può essere un alimento di prim'ordine da consigliare come fonte di sostanze utili nella chemioprevenzione di molti tumori. **bif**

Bibliografia

1. Firenzuoli F. *Fitoterapia*. IV ed. Elsevier, 2008.
2. Gardiner P, Graham RE, Legedza AT, et al. Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1968-74.
3. Gorinstein S, Jastrzebski Z, Namiesnik J, et al. The atherosclerotic heart disease and protecting properties of garlic: contemporary data. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1365-81.
4. Bordia A. Effect of garlic on human platelet aggregation in vitro. *Atheroscler* 1978; 30: 355-60.
5. Breithaupt-Grogler K, Ling M, Boudoulas H, et al. Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation*, 1997; 96: 2649-55.
6. Ried K, Frank OR, Stocks NP, et al. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008, 8:13 doi:10.1186/1471-2261-8-13.
7. Reinhart KM, Coleman CI, Teevan C, et al. Effects of garlic on blood pressure in patients with and without systolic hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1766-71.
8. Gardner CD, Lawson LD, Block E, et al. Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 346-53.
9. Rahman K, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review. *J Nutr* 2006; 136 (3 Suppl): 736S-740S.
10. Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44: 611-6.
11. Cipriani F, Buiatti E, Palli D. Gastric cancer in Italy. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 429-35.
12. Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: Meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1047-52.
13. Galeone C, Pelucchi C, Levi F, et al. Onion and garlic use and human cancer. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1027-32.
14. Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, et al. Aged garlic extract has potential suppressive effect on colorectal adenomas in humans. *J Nutr* 2006; 136 (3 Suppl): 821S-826S.
15. Firenzuoli F. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. II^a ed. Milano: Tecniche Nuove, 2009.

A proposito di...

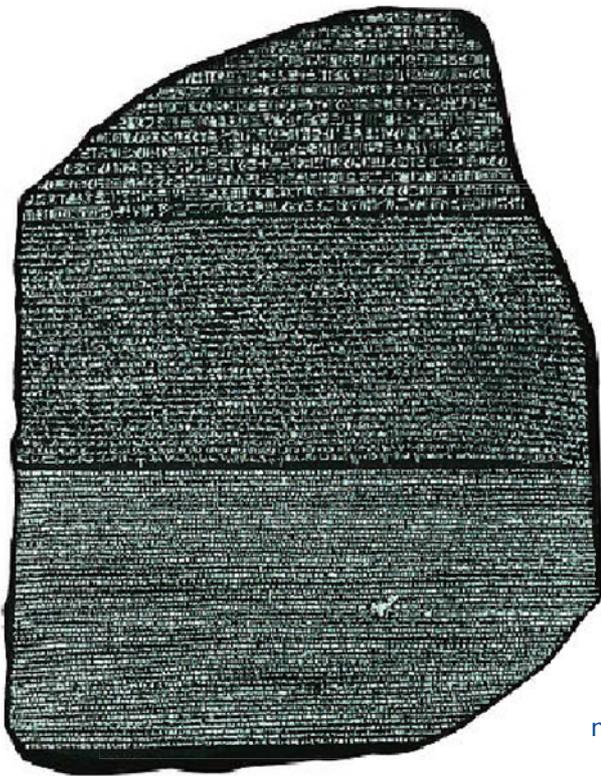
Aggiornamento delle Note AIFA

Nella Gazzetta Ufficiale n. 238 del 13 ottobre 2009 sono stati pubblicati gli aggiornamenti delle seguenti Note AIFA.

- **Nota 1** relativa ai gastroprotettori (misoprostolo, esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, misoprostolo+diclofenac).
- **Nota 3**: è abolita la Nota AIFA n. 3 «Farmaci per la terapia del dolore».
- **Nota 39** relativa all'ormone della crescita (somatotropina).
- **Nota 42** relativa ai bifosfonati (acido etidronico, acido clodronico).

- **Nota 55** relativa agli antibiotici iniettabili per uso extra-ospedaliero (ceftazidima, cefepime, mezlocillina, piperacillina, ampicillina-sulbactam, piperacillina+tazobactam, amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina).
- **Nota 85** relativa agli inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina, rivastigmina) e agli antagonisti del recettore per il glutammato (memantina).

Medical English? Sì, ma senza esagerare



L'uso dell'italiano nelle pubblicazioni scientifiche forse non corre il rischio di essere completamente abbandonato, almeno per il momento. A giudicare da alcuni eccessi che possono essere colti qua e là nella letteratura medica si potrebbe pensare, tuttavia, che questa ipotesi non sia del tutto inverosimile e che più di qualcuno si stia adoperando per sostituire definitivamente espressioni o termini della nostra lingua con gli equivalenti anglosassoni. Fino a perderne il significato.

In un giorno non troppo lontano dovremo andare alla ricerca di una nostrana stele di Rosetta?

Nel suo gustoso libricolo "L'italiano, lezioni semi-serie"¹ Beppe Severgnini racconta: "L'uso delle parole inglesi nella lingua italiana è un peccato comune in molti ambienti professionali. Una volta ho chiesto ai partecipanti a un seminario Aspen di versare un euro per ogni parola inglese inutile. Dopo la prima (costosissima) sessione si sono ravveduti". E più avanti appunta: "Quando scriviamo in italiano, cerchiamo di usare parole italiane. Non si tratta di atteggiarsi a puristi: le lingue sono lingue per natura impure, e prosperano grazie a continue mutazioni e trasfusioni. Si tratta di non diventare pigri, prevedibili o – peggio – ridicoli".

Partendo da queste condivisibili premesse, il noto giornalista suggerisce dieci regole, "un promemoria, un invito a essere dignitosi" con l'uso dei termini stranieri. È con questo decalogo sottobraccio che proviamo ad addentrarci nella lingua scritta usata dai medici (lasciamo perdere quella parlata, la cui liquidità rende ancora più impervio qualunque tentativo di commento). L'avrete notato tutti leggendo e forse voi stessi scrivendo quotidianamente in cartella clinica lo fate ormai senza accorgervene: la lingua che usate è infarcita di termini inglesi anche laddove questi non servono e potrebbero essere sostituiti da vocaboli italiani. Iniziamo il nostro viaggio con l'analisi dei punti del decalogo di nostro interesse, lasciando al termine poche righe per commentare la tendenza (o meglio sa-

rebbe dire l'abitudine) alla quale questo modesto contributo vorrebbe porre un argine, ben sapendo che l'onda è di tale portata da spazzare via qualunque considerazione.

Punto 1 del decalogo Accettiamo l'inevitabile

Impossibile non essere d'accordo con Severgnini a dimostrazione del fatto che la posizione di critica all'uso dei termini inglesi non è questione di purismo della lingua. Ci sono anche in medicina termini inglesi che sono entrati ormai nell'uso comune oppure parole la cui traduzione richiederebbe una perifrasi che farebbe ridere chiunque. Così come nella vita di tutti i giorni parliamo di sport, film, computer, file e non pensiamo neppure lontanamente di sostituire questi termini perché il rischio sarebbe di non essere compresi dagli altri o di essere visti come alieni ("ho copiato il documento di un lungometraggio sul mio calcolatore elettronico", cioè "ho copiato il file di un film sul mio computer") altrettanto vale in alcune casi per la medicina. Un esempio può essere chiarificatore per tutti: "screening". Il termine è ormai passato nella lingua comune ed è impresa impossibile tradurlo con un'unica parola. Ciò vale anche per alcuni termini tecnici per esempio nel campo della statistica; pensate a "odds": per quanto ci si scervelli la traduzione perderebbe di imme-

diatezza e darebbe luogo a una circonlocuzione che lascerebbe quanto meno perplessi: “rapporto tra la probabilità che un evento si verifichi rispetto alla probabilità che esso non si verifichi” (impraticabile). E la lista è lunga, pensate a shock, spray, e compagnia cantando.

Punto 2 e 3 del decalogo

Compiamo uno sforzo mentale e non diamo niente per scontato

Questo è il passo più difficile. Tra gli esempi riportati da Severgnini ci sono le “news” che dovrebbero chiamarsi “notizie” o il “background” che è il “retroterra”. Qualora ci sia un termine italiano altrettanto efficace e diretto questo va privilegiato. E in medicina? La risposta sta nel prosimo elenco di parole inglesi proposte con una traduzione italiana e qualche chiosa.

Marker(s) tumorali o marker(s) dell'epatite = marcatori tumorali o marcatori dell'epatite (o in quest'ultimo caso anche sierologia dell'epatite; non si capisce infatti perché ci sia sempre stata la sierologia della lue ma non possa esserci quella dell'epatite).

Come avrete notato la “s” del plurale è messa tra parentesi ma di questo parleremo poi.

Trend = tendenza.

Influenzati dalla pubblicità, per cui un oggetto è trendy, cioè di tendenza, si legge spesso nella parte di Discussione degli articoli scientifici che c'è un “trend” positivo o un “trend” negativo. Che cosa ha di male la nostra “tendenza”? Forse un'accezione negativa visto che le tendenze in Italia vengono spesso stigmatizzate? E ancora: perché trend dev'essere maschile, visto che in italiano è tendenza? Forse perché una trend suona davvero male?

Trial controllato e randomizzato = studio controllato e randomizzato.

Perché non usare il termine italiano chiaro e altrettanto breve? Pensiamo al momento dell'arruolamento del paziente in uno “studio”. Per spiegarci di che cosa si tratta lo avviciniamo così: “Non si preoccupi, è un “trial”...”. Non ci siamo, qui si cade nel latinorum manzoniano per confondere le idee a chi ci ascolta. In più “trial” ha un altro difettuccio: come si pronuncia? Vi siete mai chiesti perché se è uno studio si pronuncia in italiano (in italiano?!) <traial> e se è una gara di moto <trial>?

Stroke = ictus.

Qui dobbiamo ricorrere direttamente al termine latino “ictus”, non perché quello italiano (“colpo”) abbia qualche difetto ma perché ormai in medicina il termine colpo (vi ricordate il colpo apoplettico dei romanzi ottocente-

schi?) è ormai desueto. Ciò non giustifica l'uso di “stroke” visto che abbiamo un termine davvero bello, “ictus”, che fa sentire il colpo subito dalla persona. E ormai anche la gente sa che cosa significa “ictus”, ma non si è mai sentito alcuno dire: “Va male, mio marito ha avuto uno stroke”, magari alla romanesca <strokke>.

Review = revisione.

La diffusione delle revisioni sistematiche va di pari passo con l'uso del termine inglese al posto di quello italiano. Inutile, è un vezzo, si vuol far credere al proprio interlocutore di conoscere l'inglese. Ma lo si conosce veramente? Si sarebbe in grado di costruire l'intera frase nella lingua di Shakespeare?

Intention to treat analysis = analisi condotta secondo il principio dell'intenzione al trattamento.

È vero, l'espressione italiana è decisamente più lunga ma a volte viene il dubbio che chi usi quella inglese non voglia tradurla solo perché non sa bene di che cosa si stia parlando. L'italiano è in realtà molto più chiaro se si parte dal presupposto che il lettore mastichi meglio il parlar materno dell'idioma albionico. A proposito dei termini statistici tradotti consigliamo, se si vogliono sciacquare i vocaboli stranieri, di consultare il glossario metodologico dell'edizione italiana di Clinical Evidence².

Responder = sensibili a, oppure se proprio si vuole “responsivi” o ancora “che rispondono”, ovviamente a una determinata terapia.

L'uso del termine inglese è in questo caso del tutto superfluo e non giustificato, eppure alzi la mano chi non l'ha mai usato o sentito usare.

Evidence based medicine = medicina basata sulle prove.

Quasi tutti gli addetti ai lavori, ormai, indulgono spesso a usare l'espressione inglese (chi è senza peccato scagli la prima pietra), anche perché l'acronimo EBM è ormai diventato di uso comune nella comunità medica italiana, ma ogni volta che accade ci si morde la lingua e si vorrebbe sostituirla con quella italiana.

Punto 5 del decalogo

Rieduchiamo le aziende

“L'abuso della lingua inglese in campo economico fa ridere tutti: meno gli interessati” scrive Severgnini. Come non dargli ragione? Le case farmaceutiche utilizzano nel gergo aziendale moltissimi termini anglosassoni e hanno la stessa impostazione nei confronti del linguaggio medico per cui i materiali promozionali prodotti e i titoli degli interventi ai convegni sponsorizzati sono ricchi di parole an-

glosassoni a discapito dei sani termini nostrani. Non facciamoci abbagliare dagli esotismi e cerchiamo di capirne il significato.

Punto 9 del decalogo
Stiamo attenti ai plurali

La parola inglese usata in italiano vuole il plurale originario? Insomma se proprio non possiamo fare a meno di parlare di "marker" tumorali dobbiamo scrivere "marker" o "markers"? Le opinioni sono discordi. Secondo Severgnini la "s" va aggiunta solo alle parole che non sono ancora entrate nell'uso della lingua, non certo a sport, film e così via. Forse, invece, sarebbe meglio darsi la regola che la "s" non va mai aggiunta, anche solo per una questione di comodità: chi stabilisce se un termine è entrato o no nella lingua? E, d'altro canto, come abbiamo detto, dovremmo usare solo termini che sono ormai di uso comune. Comunque, tornando al nostro esempio, è un buon motivo in più per usare la parola italiana "marcatori", così si elimina ogni dubbio.

Punto 11
(non presente nel decalogo di Severgnini, ma fondamentale): non diamo le testate contro il muro

Se usare una parola inglese è disdicevole, che ne dite di prenderne la radice e di forgiare un verbo italiano? È il caso di "test" al posto di "esame". Vada per il test di gravidanza, ormai entrato nell'uso e fonte di panico o gioie nel giro di pochi secondi, ma chi ha coniato il terribile "testare" al posto di "valutare"? Bastava sfogliare un buon vocabolario qualche anno fa per scoprire che testare significa "attestare" o ancora "fare testamento", non certo valutare o esaminare, eppure ormai si "testa" qualunque cosa, generando nel lettore una sensazione simile a quella che si provava a scuola quando la maestra scriveva con il gesso alla lavagna senza averlo prima spezzato: lo stridio era insopportabile

anche se forse meno disturbante dell'uso attuale di questo verbo. Se proprio vogliamo usarlo si potrebbe suggerire allora un'altra assonante accezione: "testare" = "sbattere violentemente e ripetutamente la 'testa' contro il muro ogni volta che in TV appare in pubblicità un prodotto cosmetico clinicamente 'testato'".

Giunti a questo punto resta da fare un'ultima riflessione: perché si abusa dei termini inglesi nella lingua medica? Molte possono essere le spiegazioni. La prima è la tendenza attuale dell'italiano a essere sempre più infettato da termini di altre lingue, specie in alcuni ambiti (basti pensare al mondo dell'informatica e ovviamente alla medicina). Un'altra motivazione è la gergalità usata dai medici, per cui si crea un linguaggio che solo un medico è in grado di codificare e decodificare e in questo linguaggio la rapidità dell'inglese ha spesso il sopravvento sull'italiano (curioso è però notare come la conoscenza della lingua inglese non sia poi così diffusa e approfondita tra i camici bianchi, come dimostra il ricorso non certo frequente alla letteratura scientifica originale anglosassone). Ancora potrebbe esserci una motivazione di "chiusura": può far comodo usare termini poco comprensibili a chi non appartiene alla professione per lasciare i malati, i familiari o i lettori comuni in una situazione di inferiorità rispetto al medico. Non bisogna dimenticare infine l'indubbia sudditanza nel campo della medicina rispetto al mondo anglosassone: ogni notizia e scoperta che giunge da oltreoceano o da oltremarica è per definizione migliore e soprattutto più attendibile di quelle nostrane. E se fosse altrettanto per la lingua?

Why not? **bif**

Riferimenti bibliografici

1. Severgnini S. L'italiano lezioni semiserie. RCS Libri, Milano, 2007.
2. Clinical Evidence Edizione Italiana n. 6, Agenzia Italiana del Farmaco, 2008.

I radiofarmaci

La metaforica collocazione “Nello scaffale ...” del Bif offre la possibilità di fare il punto su alcuni degli aspetti che caratterizzano, soprattutto dal punto di vista normativo, questa particolare categoria di farmaci.

Il contesto normativo iniziale

Un certo numero di radiofarmaci (preparazioni medicinali contenenti uno o più isotopi radioattivi nella loro composizione) sono da tempo ampiamente utilizzati a scopo diagnostico o terapeutico nei reparti di medicina nucleare. Tali prodotti, tuttavia, sono stati classificati come medicinali solo a partire dal 1991, a seguito della pubblicazione del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, che, recependo la direttiva europea 89/343/CEE, ha esteso alle preparazioni radiofarmaceutiche la disciplina relativa ai prodotti medicinali per uso umano ed ha introdotto le definizioni di *radiofarmaco*, *generatore*, *kit* e *precursore di radionuclidi*.

Con il successivo decreto ministeriale del 13 dicembre 1991 (“Disposizioni su radiofarmaci e allergeni”) sono state quindi dettate le disposizioni transitorie per regolare il passaggio alla nuova normativa. In particolare, per i prodotti già commercializzati alla data di entrata in vigore del d.lgs. 178/91 – corrispondenti, per composizione, all’elenco di 53 sostanze nel frattempo approvato dal CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) – il decreto ha previsto la possibilità di rimanere in commercio, e di essere utilizzati, fino a che non fossero state formalmente assunte le decisioni ministeriali di merito sulle domande di AIC (Autorizzazione all’Immissione in Commercio) presentate fino al 30 aprile 1992. Entro questo termine le aziende interessate potevano presentare la domanda di AIC, corredando il relativo dossier con stampati (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) elaborati sulla base del “*core SPC*” approvato dal CPMP per ciascuno dei 53 radiofarmaci considerati.

Sebbene nelle previsioni iniziali tutte le autorità coinvolte avessero auspicato il rapido rilascio delle relative AIC, il processo è avvenuto nei vari Stati membri in tempi molto differenti e ancora oggi in diversi Paesi, tra cui l’Italia, l’iter non si è ancora concluso.

La situazione attuale

Tutti i medicinali per uso umano sono attualmente disciplinati dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che conferma per i radiofarmaci definizioni e ambito di applicazione già previsti dal d.lgs. 178/91. Il “Codice” introduce, però, disposizioni specifiche riguardanti la documentazione da presentare a corredo della domanda di AIC, nonché l’etichettatura e il foglio illustrativo.

È da notare che l’applicazione a questi prodotti delle norme previste per i medicinali è resa spesso problematica da certe loro peculiari caratteristiche:

- la natura radioattiva, che li assoggetta anche alla normativa sulla radioprotezione;
- la limitata validità – dipendente dall’emivita del radionuclide – che può essere anche di poche ore o minuti;
- il tipo di attività esplicita, che è di tipo funzionale-metabolico, piuttosto che farmacologico, e in cui il vero “principio attivo”, diagnostico o terapeutico, è la radiazione emessa;
- le quantità somministrate, decisamente molto piccole.

Alcune di queste proprietà rendono i radiofarmaci incompatibili con il normale immagazzinamento in ospedale e fanno sì che anche la loro fornitura ai reparti sia del tutto particolare.

Per esempio, l’avvento della tomografia ad emissione di positroni (PET), tecnica diagnostica per immagini che fornisce anche informazioni di natura funzionale-metabolica mediante l’utilizzo di radionuclidi a breve emivita (per esempio: 2 minuti per l’O-15 e 110 minuti per il F-18), ha fatto emergere la necessità di produrre il radionuclide e di incorporarlo nel radiofarmaco in maniera estemporanea, presso la struttura medesima o ad una distanza molto breve dal sito di utilizzazione. Questa esigenza ha rivoluzionato l’intero settore ed ha richiesto ripetuti interventi da parte del Legislatore, sia per definire esattamente l’ambiente dove è consentita la preparazione estemporanea di radiofarmaci, cioè la radiofarmacia, situata all’interno delle strutture di medicina nucleare, sia per assicurare la qualità delle preparazioni stesse.

In questo contesto, sono stati emanati il decreto del Ministro della salute del 19 novembre 2003, che regola tutte le fasi di preparazione del radiofarmaco 2-[¹⁸F]

fluoro-2-deossi-D-glucosio (comunemente abbreviato in [¹⁸F] FDG), da eseguire presso i centri di medicina nucleare, di strutture pubbliche o private, accreditati e dotati di tomografo PET e di ciclotrone, e il decreto del Ministro della salute del 30 marzo 2005, con il quale è stato approvato e pubblicato il I supplemento alla XI edizione della Farmacopea Ufficiale Italiana, riguardante le "Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare" (NBP-MN), entrata in vigore a partire dal 1 agosto 2009.

Cosa è disponibile nella radiofarmacia ospedaliera oggi?

A disposizione della medicina nucleare sono oggi presenti sia radiofarmaci prodotti industrialmente sia radiofarmaci preparati in ospedale.

Al primo gruppo appartengono:

1. i radiofarmaci dotati di codice AIC, circa 20 medicinali che sono stati autorizzati dopo il 1991, con procedure europee o nazionali, e prodotti in conformità alle norme comunitarie di buona fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP);
2. i radiofarmaci senza codice AIC, circa 54 prodotti cosiddetti "pre-92", in commercio in via transitoria sulla base del decreto 13 dicembre 1991; essi ancora non sono autorizzati in Italia, mentre lo sono in gran parte degli Stati membri;
3. i medicinali sperimentali *profit* e *no-profit* (IMP, *Investigational Medicinal Product*), autorizzati a fini di sperimentazione clinica in base ai decreti legislativi 211/2003 e 200/2007;
4. i radiofarmaci prodotti industrialmente, in base a quanto stabilito dall'articolo 5 del d.lgs. 219/2006, su richiesta scritta e non sollecitata del medico, il quale si impegna ad utilizzare tali medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità e che non necessitano di AIC;
5. i radiofarmaci importati dall'estero, in base a quanto previsto dai decreti 11 febbraio 1997 e 31 gennaio 2006.

Del secondo gruppo fanno parte:

1. i radiofarmaci preparati al momento dell'uso a partire da generatori, kit o da radiofarmaci precursori per i quali sia stata rilasciata l'AIC, in base a quanto previsto dall'articolo 7 del d.lgs. 219/2006;
2. i "medicinali magistrali", preparati sulla base di una prescrizione medica e destinati ad un determinato paziente, che sono disciplinati dalla legge 8 aprile 1998, n. 94;

3. i "medicinali officinali", preparati sulla base delle indicazioni di una monografia della Farmacopea europea o nazionale;
4. i medicinali sperimentali *no-profit*;
5. il [¹⁸F] FDG, preparato conformemente al decreto 19 dicembre 2003 e alla relativa monografia della Farmacopea europea.

Nell'ambito della diagnostica PET, il [¹⁸F]-Fluorodeossiglucosio è il radiofarmaco di maggiore impiego clinico, in quanto è utilizzato in campo oncologico, cardiologico e neurologico come tracciante di metabolismo. Il [¹⁸F] FDG è un analogo del glucosio contenente un atomo di ¹⁸F (radionuclide con emivita di circa 2 h). Dopo la somministrazione nel paziente, esso viene trasportato nelle cellule attraverso la membrana, seguendo la stessa via del glucosio e viene fosforilato a [¹⁸F] FDG-6-fosfato ([¹⁸F] FDG-6P) per intervento di una esochinasi. A causa della sua struttura, è metabolizzato solo in piccola parte ed è quindi captato in notevole quantità a livello dei tessuti, permettendo la visualizzazione della sede d'accumulo. La velocità di accumulo di [¹⁸F] FDG-6P è proporzionale alla velocità di fosforilazione del glucosio esogeno e all'utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti, per cui l'accumulo maggiore si ha nei tessuti con intensa attività glicolitica quali cuore, cervello e tessuti tumorali; questi ultimi sono caratterizzati da un aumentato *uptake* di glucosio dovuto alla maggior richiesta di energia per la crescita cellulare. Ciò ne consente la differenziazione rispetto al tessuto sano. L'emivita particolarmente breve ha determinato la necessità di produrre il radionuclide, e di incorporarlo nel radiofarmaco finale, in maniera estemporanea; da qui la genesi di una norma che ne consentisse la produzione in ospedale presso gli stessi centri di medicina nucleare dotati di ciclotrone. Oltre alle preparazioni estemporanee, oggi sono disponibili almeno cinque radiofarmaci [¹⁸F] FDG, prodotti industrialmente e dotati di codice AIC, che sono stati autorizzati, successivamente all'emanazione del decreto citato, con procedura di mutuo riconoscimento.

I radiofarmaci sperimentali

Il mondo della medicina nucleare è in rapida evoluzione, grazie anche alla disponibilità di nuove molecole e alla scoperta di approcci terapeutici innovativi. Le nuove sostanze vengono introdotte come IMP, e possono essere utilizzate per la sperimentazione clinica sull'uomo solo se autorizzate secondo le previsioni del d.lgs. 6 novembre 2007, n. 200.

Ci si trova di fronte ad un IMP quando la preparazione radiofarmaceutica prescritta è a base di un principio attivo che non è descritto in una monografia della Farmacopea

europea o della Farmacopea nazionale di uno Stato membro e/o che non rientra nei casi previsti dalla legge 94/1998. Esso, cioè, non è contenuto in medicinali già prodotti industrialmente e il cui commercio è già stato autorizzato in Italia o in un paese comunitario.

L'impiego di un IMP per una sperimentazione di tipo interventistico e non osservazionale, sia *profit* che *no-profit*, deve essere regolarmente autorizzato. Nel primo caso (*profit*), la sperimentazione è promossa da industrie, società farmaceutiche o strutture private e i risultati ottenuti possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco oppure a fini regolatori o commerciali. Nel secondo caso (*no-profit*), lo studio – da condurre conformemente all'articolo 1 del decreto del Ministro della salute del 17 dicembre 2004 – è finalizzato al miglioramento della pratica clinica e, come tale, è da considerare parte integrante dell'assistenza sanitaria e non finalizzato o utilizzabile per lo sviluppo industriale del farmaco o, comunque, a fini di lucro.

L'articolo 16 del d.lgs. 200/2007 definisce i requisiti che un laboratorio deve possedere per essere autorizzato alla produzione di radiofarmaci sperimentali. Questi IMP devono essere prodotti in conformità alle *Norme di buona preparazione di radiofarmaci in medicina nucleare* e possono essere utilizzati esclusivamente per sperimentazioni *no-profit* e per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o in una di quelle che partecipano alla medesima sperimentazione multicentrica in Italia; in tal caso, devono essere ceduti senza fini di lucro.

Nel processo di sviluppo dei prodotti medicinali tutte le attività debbono essere conformi ad una serie di regole note come *Good Standard Practice* (GxP): un sistema di qualità che prevede una serie di principi operativi fondamentali per l'analisi della sicurezza ed efficacia clinica e non-clinica, e della qualità nella fabbricazione. Tutti i dati ottenuti in conformità ai requisiti previsti dalla GxP (GMP, GLP e GCP) sono utilizzati per la stesura della documentazione presentata a corredo delle domande di autorizzazione ed entrano a far parte del dossier del medicinale sperimentale o IMPD (*Investigational Medicinal Product Dossier*).

I rischi per la salute

I radiofarmaci sono generalmente considerati sicuri e solo eccezionalmente sono ritenuti causa di reazioni avverse. Questa convinzione, molto diffusa e supportata dal fatto che le quantità somministrate sono realmente molto basse, nasce anche dalla mancata segnalazione di quelle reazioni avverse, spesso minori, che si sono verificate nel corso degli anni, ma che sono state spesso sottovalutate o attribuite ad altre cause. In questa luce può essere letta

l'evidente discrepanza tra i dati rilevati in Gran Bretagna e quelli registrati sia in Italia che in gran parte dell'Unione Europea (rilevazione EANM – European Association of Nuclear Medicine – sulle reazioni avverse, pubblicata nelle pagine azzurre dello *European Journal of Nuclear Medicine* di maggio 2002 e ottobre 2003); tali dati, anche se vecchi di qualche anno, offrono una visione abbastanza realistica della situazione.

Per quanto attiene alla qualità, essa è garantita per tutti i medicinali, e quindi anche per i radiofarmaci, dal rispetto delle GMP che è verificato nel corso delle periodiche ispezioni alle officine di produzione dei radiofarmaci industriali autorizzati o in commercio ai sensi del decreto 13 dicembre 1991; essa è garantita inoltre, per le preparazioni estemporanee, dall'applicazione delle *Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare* che, come già detto, sono entrati definitivamente in vigore il 1 agosto 2009.

Il ruolo degli utilizzatori sanitari

È di fondamentale importanza che i sanitari si adoperino per promuovere e incoraggiare la segnalazione degli eventi avversi sia per i radiofarmaci industriali regolarmente autorizzati sia per quelli "pre-92". A tal fine, ogni struttura dovrebbe mettere in atto procedure idonee a consentire il monitoraggio delle sospette reazioni avverse da radiofarmaci, compresi quelli preparati in ospedale o utilizzati nelle sperimentazioni, quale strumento indispensabile per definire o confermare il rapporto rischio-beneficio.

È altresì indispensabile che sia promossa e incoraggiata l'adeguata conoscenza e la corretta applicazione della normativa sulle sperimentazioni cliniche, che sempre più spesso riguarderà il settore della medicina nucleare. In particolare, segnalando correttamente l'avvio delle produzioni e delle sperimentazioni, in modo da garantire la legittima utilizzazione di questo strumento per favorire lo sviluppo e l'impiego di nuove molecole, nell'assoluta assicurazione di qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi radiofarmaci e nella piena tutela della salute dei pazienti. **bif**

Per approfondire

- AIMN – Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, n. 3, 2006 – Suppl. preparazione Radiofarmaci.
- Collana Dossier a cura dell'Agenzia Sanitaria Regionale – n. 124 - Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006.
- NCF – Notiziario Chimico Farmaceutico n° 7 – settembre 2008.
- Relazioni del Convegno "I Radiofarmaci: Futuro della Medicina Nucleare" – Istituto Nazionale Tumori di Milano 7 maggio 2009 – Pubblicati sul sito <http://www.aimn.it>

Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa

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

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





AVVISO AI LETTORI

Si avvisano i lettori che il Bollettino d'Informazione sui Farmaci non potrà essere edito e recapitato come di consueto per problemi legati al servizio di stampa e distribuzione della rivista.

La pubblicazione del Bif proseguirà regolarmente sul portale dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) e tramite il Bif online (www.bif-online.it).



L'influenza A é una normale influenza, con queste 5 regole si combatte meglio



- 1 lavati con cura e spesso le mani con acqua e sapone
- 2 copri il naso e la bocca con un fazzoletto quando tossisci o starnutisci e gettalo subito nella spazzatura
- 3 se hai dimenticato di lavarti le mani non toccarti occhi, naso o bocca: il virus dell'influenza si trasmette così
- 4 ricordati di aprire sempre le finestre per cambiare l'aria
- 5 se hai febbre, raffreddore, difficoltà respiratoria, tosse e mal di testa resta a casa e chiama il medico di famiglia

per ulteriori informazioni www.ministerosalute.it oppure chiama 



DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA

È UNA INIZIATIVA
CONGIUNTA



*Ministero del Lavoro
della Salute e delle Politiche Sociali*

bif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

3/09

EDITORIALE

- 97 **Il contrasto alla contraffazione farmaceutica**
L'attività dell'AIFA nella lotta alla contraffazione farmaceutica in ambito nazionale e internazionale

PANORAMI E PERCORSI

- 100 **Gli informatori farmaceutici in Italia**
Numero, attività e ruolo degli ISF nel 2008
- 104 **Nuovi spazi della comunicazione farmaceutica**
Un inventario degli strumenti e delle funzionalità offerte dal web
- 110 **Informazioni con la scadenza. Ovvero: quanto dura il nostro sapere?**
La conservazione delle informazioni scientifiche nell'era della loro crescita tumultuosa
- 113 **Una nuova vita per la talidomide**
La talidomide torna in commercio come antitumorale: un paradigma del rapporto beneficio-rischio dei farmaci

AGGIORNAMENTI

- 117 **Influenza A H1N1: dal virus alla pandemia**
Caratteristiche essenziali ed evoluzione del virus influenzale dalla "Spagnola" ai giorni nostri
- 122 **Lo STUDIO ACIDO FOLICO**
0,4 o 4 mg per la prevenzione dei difetti del tubo neurale?

Bif watch

- 127 Sintesi da Lancet e BMJ

FARMACOVIGILANZA

- 128 **L'attività dei responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza**
Resoconto 2004-2008

Farmacovigilanza news

- 132 Dear Doctor Letter

Roastbif

- 133 L'aglio, dalla cucina alla farmacia

LA GALLERIA

- 137 Medical English?
Sì, ma senza esagerare

NELLO SCAFFALE DEL FARMACISTA OSPEDALIERO

- 140 **I radiofarmaci**
L'inquadramento normativo di una categoria del tutto particolare di farmaci

A proposito di...

- 116 Pubblicità
- 136 Aggiornamento delle Note AIFA