

bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XIV - N. 4 2007

BIMESTRALE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

EDITORIALE

145 Quando un farmaco viene ritirato

PANORAMI E PERCORSI

147 Equivalenti: tra legittimi quesiti e leggende metropolitane

154 In Europa la farmacovigilanza fa rete

AGGIORNAMENTI

156 RU 486: efficacia e sicurezza di un farmaco che non c'è

FARMACOVIGILANZA

165 Analisi dei segnali: Sindrome di Lyell e allopurinolo

170 Pubblicazione di case report: il ritardo delle informazioni in farmacovigilanza

172 *Dear Doctor Letter*

- *Importanti indicazioni e informazioni di sicurezza su clobutinolo (Silomat®), nelfinavir (Viracept®), veralipride (Agradi®)*

173 *La pagina del paziente*
Ritiro mondiale del Silomat® (clobutinolo): domande e risposte

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

174 Terapia ormonale sostitutiva: lo studio WISDOM

BENE, BRAVO, BIF!

179 In cerca di un nuovo tipo di revisione sistematica

ROASTBIF!

181 Caffè e anziani, poche tazze al giorno per una mente più fresca

LA GALLERIA

184 Reminiscenza, intuizione, evidenze mentali

ATTIVITÀ EDITORIALI DELL'AIFA

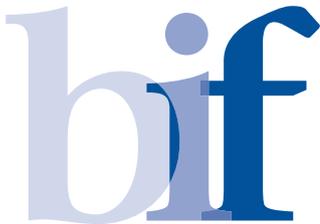
189 Il 6° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia

a proposito di...

- 153 *Vaccinazioni e bambini prematuri*
- 169 *Peridon® e bambini*
- 173 *Rimonabant e depressione*
- 178 *Extraneal® e monitoraggio del glucosio*
- 183 *Ritiro del lumiracoxib*



AGENZIA ITALIANA
DEL FARMACO



bollettino d'informazione sui farmaci

BIMESTRALE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Direttore responsabile
Nello Martini

Direttore scientifico
Antonio Addis

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

Redazione
Elisabetta Neri
Linda Pierattini
Francesca Rocchi
Carmela Santuccio
Valeria Severi

Segreteria di Redazione
Monica Pirri

Redazione editoriale
Il Pensiero Scientifico Editore
Via Bradano 3/c, 00199 Roma
Tel. 06 86282335
Fax 06 86282250
pensiero@pensiero.it
www.pensiero.it
Responsabile: Manuela Baroncini

Stampa
Istituto Poligrafico
e **Zecca dello Stato**

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

© Ministero della Salute
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.

Questo numero è stato chiuso in ottobre 2007.

**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 59784657

bif@aifa.gov.it
www.agenziafarmaco.it

A questo numero, oltre ai componenti del comitato scientifico e della redazione, hanno contribuito:
M. Bartolomei, P. Bertocchi,
B. Bonomi, R. Bortolus,
M.L. Casini, R. Coppari,
R. Cuscito, L. De Fiore,
S. De Gregori, R. Di Pasquale,
E. Donnarumma, C. Donfrancesco,
M. Eandi, P. Folino Gallo,
S. Giampaoli, F. Mannino,
A.R. Marra, P. Mastroiacovo,
E. Matarangolo, K. McCarthy,
L. Naldi, I. Pagano, C. Panci,
E. Perucca, L. Sottosanti,
L. Tagliabue, C. Tomino,
G. Traversa, M. Venegoni

Quando un farmaco viene ritirato

Il mercato farmaceutico ogni tanto viene scosso dal ritiro di un medicinale. A volte il ritiro colpisce medicinali in circolazione anche da diversi anni e in alcuni casi i provvedimenti restrittivi riguardano veri e propri blockbuster. Si tratta di farmaci di uso specialistico in particolari sottopopolazioni, ma anche terapie preventive come vaccini, farmaci di automedicazione e addirittura medicinali omeopatici.

Tutto ciò serve innanzitutto a ricordarci che una qualsiasi sostanza introdotta per scopi terapeutici nel nostro organismo espone sempre a rischi, talvolta gravi.

A guardare il recente passato (tabella), si tratta di un fenomeno che pare accadere sempre più frequentemente. Qualcuno potrebbe collegare il fatto ai percorsi sempre più abbreviati della messa in commercio dei medicinali, che accrescono il rischio di reazioni avverse inaspettate. Spesso i media sollevano questo punto di vista, specie in associazione con la trasparenza da parte delle aziende produttrici nel rendere espliciti i rischi collegati alle nuove terapie. A ciò si aggiunge il giudizio critico sulla capacità di analisi degli enti preposti alla vigilanza. A guardare bene, quest'ultimo punto potrebbe essere completamente rovesciato da una seconda lettura dove, al contrario, è proprio la maggiore efficienza dei sistemi di sorveglianza sulle reazioni avverse a rendere più frequente il fenomeno di ritiro di un medicinale.

In realtà, l'introduzione di un nuovo medicinale sul mercato porta con sé sempre una quota di azzardo che purtroppo si gioca sulla pelle dei pazienti. I dati a disposizione al momento di capire se vale la pena metterlo a disposizione della comunità sono sempre limitati a ciò che siamo in grado di valutare in un ambito sperimentale. Spesso si è in condizioni distanti dalla pratica clinica di tutti i giorni, dove sono molteplici i fattori che entrano a complicare lo scenario del nuovo intervento terapeutico.

L'enfasi data al ritiro di un farmaco nasconde però l'incapacità di percepire, da parte degli operatori sanitari e del pubblico, la necessità di una revisione "continua" del profilo beneficio/rischio di ogni medicinale. Una lettura più

critica consentirebbe forse al prescrittore, al dispensatore e al pubblico una diversa predisposizione ad un ruolo attivo nella farmacovigilanza, attraverso la segnalazione delle reazioni avverse (vecchie e nuove). Nessun farmaco può considerarsi scontatamente sicuro, anche se sostenuto alla base da risultati recenti e da un utilizzo consolidato.

La rivalutazione del profilo beneficio/rischio di un medicinale non è quindi un'ammissione implicita di colpa né una sorta di testimonianza di una sistema che fallisce la sua missione di evitare rischi inutili.

Nonostante ciò, è bene precisare che in alcuni casi i tempi di intervento potrebbero essere ridotti con una maggiore trasparenza da parte delle aziende produttrici, o attraverso una più acuta capacità di analisi da parte dei settori preposti alla vigilanza, e di intervento degli enti regolatori.

Vi sono però due altri aspetti che occorre considerare in associazione alla procedura di ritiro di un medicinale.

Il primo riguarda il fatto che alle volte il medicinale in questione è talmente utilizzato sul territorio che la sua scomparsa impone la programmazione attenta di un piano di comunicazione che eviti sconcerto ed inutile panico negli utilizzatori. Non si tratta ovviamente solo di descrivere in modo corretto le ragioni ed i rischi collegati al provvedimento, ma di definire insieme agli operatori sanitari i giusti consigli da dare a chi fino a ieri utilizzava quel medicinale. Il recente caso di rivalutazione del rischio associato all'uso della nimesulide offre un esempio concreto di come occorra definire meglio il profilo di chi può utilizzare un antinfiammatorio non steroideo riservato esclusivamente alla prescrizione medica. Ciò indipendentemente dalla decisione di lasciarlo o meno sul mercato. È necessario tenere conto che una sua immediata sospensione comporta di fatto che diversi milioni di utenti devono scegliere improvvisamente un medicinale sostitutivo senza per questo esporsi a simili o addirittura maggiori rischi.

Un altro aspetto è la difficoltà che le agenzie regolatorie mostrano nel ritirare i farmaci sulla base di elementi che non

“ Alle volte il medicinale è talmente utilizzato sul territorio che la sua scomparsa impone la programmazione attenta di un piano di comunicazione che eviti sconcerto ed inutile panico negli utilizzatori ”

siano legati esclusivamente al fattore rischio. Di fatto gli esempi sotto riportati mostrano come i ritiri siano quasi esclusivamente collegati a valutazioni sulla sicurezza. Appare quasi scontato che, una volta in commercio, la disponibilità di un medicinale possa essere riconsiderata solo a fronte di nuovi dati di sicurezza. Ciò non tiene conto del fatto che un farmaco inefficace sbilancia il rapporto beneficio/rischio in modo tale che, per quanto infinitesimale e lieve sia il rischio, vengono a mancare le ragioni per lasciarlo in commercio.

In conclusione, il monitoraggio continuo della sicurezza dei medicinali comporta una sempre possibile ed eventuale eliminazione della sostanza dal mercato. Dovrebbe poter valere lo stesso nel caso ci si renda conto che un farmaco è inefficace. Il ritiro di un farmaco è comunque un fenomeno che deve essere valutato in una logica di salute pubblica che tiene conto di tutte le variabili in gioco. Ogni volta che questo succede, deve insegnare qualcosa rispetto all'obiettivo primario: la cura dei pazienti. **bif**

Tabella – Medicinali e composti autorizzati, ritirati per motivi di sicurezza o inefficacia.

Data ritiro	Data commercializzazione	Nome commerciale	Principio attivo	Reazione avversa maggiore
Agosto 2001	Agosto 1997	LIPOBAY	cerivastatina	Rabdiomiolisi
Settembre 2004	Luglio 2000	VIOXX	rofecoxib	Tossicità cardiovascolare
Aprile 2005	Giugno 2004	BEXTRA	valdecoxib	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee
Agosto 2005	Febbraio 2003	RAYZON	parecoxib	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee
Settembre 2005	Gennaio 2001	HEXAVAC	vaccino esavalente	Inefficacia della componente Epatite B
Marzo 2006	Maggio 1990	MORUPAR	vaccino morbillo, parotite, rosolia	Reazioni allergiche
Settembre 2006	Maggio 2002	REVITORGAN CONISAN A E B	(colliri omeopatici)	Grave infezione del bulbo oculare
Giugno 2007	Novembre 1998	VIRACEPT	nelfinavir	Ritiro del prodotto contaminato con mesitato etilico. Problema di qualità
Luglio 2007	Agosto 1982	AGRADIL	veralipride	Disturbi extrapiramidali, e disturbi psichiatrici
Agosto 2007	Agosto 1995	SILOMAT	clobutinolo	Potenziale rischio di aritmie

Equivalenti: tra legittimi quesiti e leggende metropolitane

Equivalenti sinonimo di risorsa

In molti stati europei i farmaci equivalenti rappresentano una importante risorsa già sfruttata da tempo. Anche in Italia sta aumentando la consapevolezza – tra cittadini e operatori sanitari – che questi medicinali offrono tutta l'efficacia e la sicurezza di terapie già provate da lungo tempo nella pratica clinica, consentendo, tra l'altro, un considerevole risparmio. Ciò è dimostrato dal fatto che il mercato dei farmaci a brevetto scaduto nel nostro paese è in crescita (tabella I).

Tuttavia permangono ancora delle diffidenze alimentate in parte da una informazione non esaustiva e talvolta in disaccordo con quanto riconosciuto a livello internazionale alle qualità e

ai vantaggi dei medicinali equivalenti. Anche il termine "generico" può aver contribuito ad influenzare negativamente la percezione di efficacia di questi medicinali.

Infatti il "generico", rinominato dall'attuale normativa nazionale "medicinale equivalente"¹, è stato frequentemente percepito dall'opinione pubblica come un rimedio non dotato di sufficiente specificità per una certa indicazione e talvolta come un prodotto di qualità inferiore rispetto ai medicinali di marca.

Questo contributo vuole affrontare alcuni degli aspetti che ricorrono tra i quesiti di chi spesso viene erroneamente convinto sulla inferiorità dei medicinali equivalenti rispetto a quelli ancora coperti da brevetto.

Tabella I – Spesa territoriale regionale dei farmaci equivalenti di classe A-SSN.

	Spesa netta pro capite pesata (€)				% sul totale spesa netta			
	2003	2004	2005	2006	2003	2004	2005	2006
Piemonte	15,6	16,5	22,2	26,5	9,5	9,5	13,4	14,7
Val d'Aosta	17,8	19,3	23,1	26,4	10,2	10,1	13,2	14,3
Lombardia	16,4	17,8	21,9	23,0	9,3	9,3	12,5	12,4
Trentino AA	14,8	16,6	19,7	21,3	9,0	9,3	12,5	13,3
Veneto	16,9	17,8	21,2	22,9	10,1	9,7	12,7	12,9
Friuli VG	19,3	20,7	24,0	25,5	10,9	10,9	13,7	13,3
Liguria	17,1	18,0	26,8	29,0	8,5	8,3	13,1	13,5
E. Romagna	22,7	23,4	26,5	29,8	12,3	12,0	14,9	16,0
Toscana	17,6	27,5	29,4	32,2	10,2	15,0	17,1	17,4
Umbria	21,9	22,7	26,7	29,5	12,6	12,4	14,8	16,0
Marche	21,4	22,6	26,8	29,7	11,4	11,3	14,3	14,5
Lazio	24,5	26,4	31,5	34,7	9,6	9,3	11,6	12,0
Abruzzo	20,6	22,3	27,7	32,0	9,5	10,2	13,4	14,5
Molise	17,9	19,4	24,4	26,8	8,8	9,1	12,7	12,3
Campania	25,9	27,5	33,2	35,3	11,4	11,2	14,1	15,2
Puglia	19,0	20,9	27,2	33,0	8,6	8,7	11,5	12,6
Basilicata	22,2	26,7	31,0	32,5	10,1	12,1	16,0	16,0
Calabria	20,2	21,8	30,6	34,1	9,0	9,3	12,5	12,8
Sicilia	20,9	26,3	31,8	37,4	8,5	9,4	12,2	13,1
Sardegna	20,5	22,8	27,3	30,0	8,7	9,0	11,7	12,3
Italia	19,7	22,0	26,8	29,7	9,8	10,1	13,1	13,7
Nord	17,5	18,6	22,9	25,2	10,0	9,8	13,2	13,6
Centro	21,5	26,0	29,8	32,8	10,2	11,1	13,6	13,9
Sud e Isole	21,7	24,5	30,4	34,3	9,5	9,8	12,7	13,6

Fonte: elaborazione OsMed 2006.

L'elaborazione è stata effettuata utilizzando le liste di trasparenza predisposte dalle Regioni.

Cosa sono i farmaci equivalenti

Un medicinale equivalente può essere definito, in accordo con la normativa, come un “prodotto essenzialmente simile” ad un prodotto originale (innovatore) in quanto non solo è un equivalente farmaceutico (stessa composizione quali-quantitativa di principio attivo, comparabile profilo di impurezze, in una forma farmaceutica equivalente), ma anche bioequivalente, condizione ritenuta necessaria per garantire l'equivalenza terapeutica²⁻⁵. I medicinali equivalenti non hanno necessariamente la medesima composizione in eccipienti e spesso non sono formulati con identica tecnologia farmaceutica, ma con tecnologia equivalente.

“Farmaci gemelli agli originali che offrono tutta l'efficacia e la sicurezza di terapie già provate da lungo tempo nella pratica clinica”

Possono infatti essere prodotti da impianti differenti e da ditte diverse (anche se spesso collegate all'azienda proprietaria del brand).

Il medicinale equivalente può essere messo in commercio solo dopo che sono scaduti il brevetto e il certificato complementare di protezione del farmaco innovatore (box).

Bioequivalenza: condizione imprescindibile per l'equivalenza terapeutica

Secondo quanto riportato dalle linee-guida dell'EMA⁶, due prodotti sono considerati bioequivalenti quando i loro profili concentrazione/tempo, ottenuti in seguito a somministrazione della stessa dose, sono così simili da non comportare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza.

Gli studi di bioequivalenza sono basati sul raffronto di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità*, quali: la massima concentrazione plasmatica osservata (C_{max}); il tempo necessario per il raggiungimento della stessa (t_{max}); l'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC).

Gli indici di biodisponibilità sono ottenuti in seguito a somministrazione generalmente singola del farmaco equivalente e di quello di riferimento a volontari sani (in genere 18-36 per forme farmaceutiche convenzionali)⁶.

I test di bioequivalenza hanno come obiettivo quello di dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili, in termini di valori medi dei parametri farmacocinetici e dei loro intervalli di confidenza, oscillano entro un range di variabilità (intervallo accettabile di bioequivalenza) ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.

Tale intervallo è fissato per convenzione nel range 0,80-1,25⁶ se si considera la media dei rap-

Box

COPERTURA BREVETTUALE

Le disposizioni sulla sostituibilità hanno avvicinato l'accezione di generico prevista dalla normativa italiana a quella adottata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Infatti secondo la definizione dell'OMS per “generico” si intende un medicinale intercambiabile con il prodotto innovatore che può essere messo in commercio solo dopo che sono scaduti il brevetto e il certificato complementare.

Il certificato complementare di protezione (CCP) è stato introdotto, in aggiunta ai diritti derivanti dal brevetto, con la legge 349/91 al fine di prolungare la durata dell'esercizio dei diritti di sfruttamento esclusivo della specialità medicinale. Tale provvedimento consentiva al titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di estendere il periodo di protezione fino ad un massimo di 18 anni oltre la scadenza naturale del brevetto.

La normativa brevettuale nazionale è stata successivamente sostituita dal regolamento europeo n. 1768/92/CEE che ha istituito il Supplementary Protection Certificate (SPC-Certificato Protettivo Supplementare) e ha ridotto a 5 anni la durata della protezione complementare.

Tuttavia l'entrata in vigore del regolamento comunitario ha creato in Italia una situazione di disomogeneità rispetto al resto d'Europa in quanto molti CCP erano stati concessi prima del 1993 e lo stesso regolamento europeo garantiva la validità dei certificati concessi dalle normative nazionali prima del gennaio 1993.

Pertanto al fine di allineare la durata della copertura complementare italiana (18 anni) a quella prevista dalla normativa comunitaria (5 anni) sono state introdotte, con la legge 112/2002, delle misure di adeguamento progressivo.

*La biodisponibilità indica la velocità e la quantità di principio attivo che viene ceduta dalla forma farmaceutica e resa disponibile nel circolo sistemico.

porti tra la AUC (o altro parametro farmacocinetico) del medicinale da testare e quella del farmaco di riferimento (o nel range $\pm 20\%$ se si fa riferimento alla differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione standard).

L'intervallo accettabile di bioequivalenza è stato stabilito convenzionalmente tenendo presente soprattutto che le variabilità biologiche in gioco sono molteplici e che la medesima formulazione (dello stesso produttore) somministrata ad uno stesso soggetto in diversi momenti determinerà differenti biodisponibilità che però oscilleranno

tutte entro i limiti dell'intervallo sopradescritto.

Secondo le linee-guida dell'EMA⁶ due medicinali sono equivalenti se sia l'intervallo di confidenza al 90% relativo al rapporto tra le rispettive AUC sia l'intervallo di confidenza al 90% relativo al rapporto tra le rispettive C_{max} cadono nel range 0,80-1,25 (figura 1).

Come si può osservare dalla figura l'intervallo di confidenza rientra nei limiti di accettabilità quindi la bioequivalenza in tal caso può considerarsi dimostrata. Di seguito (figura 2) viene riportato un esempio esplicativo di come viene con-

Figura 1 – Esempio di rapporto tra le AUC, con relativo intervallo di confidenza al 90%, tra un medicinale equivalente e il prodotto di marca.

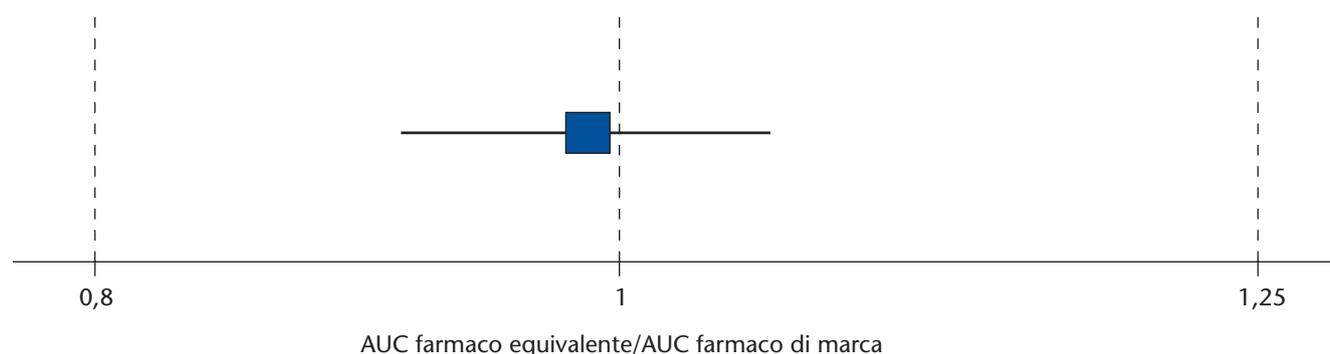
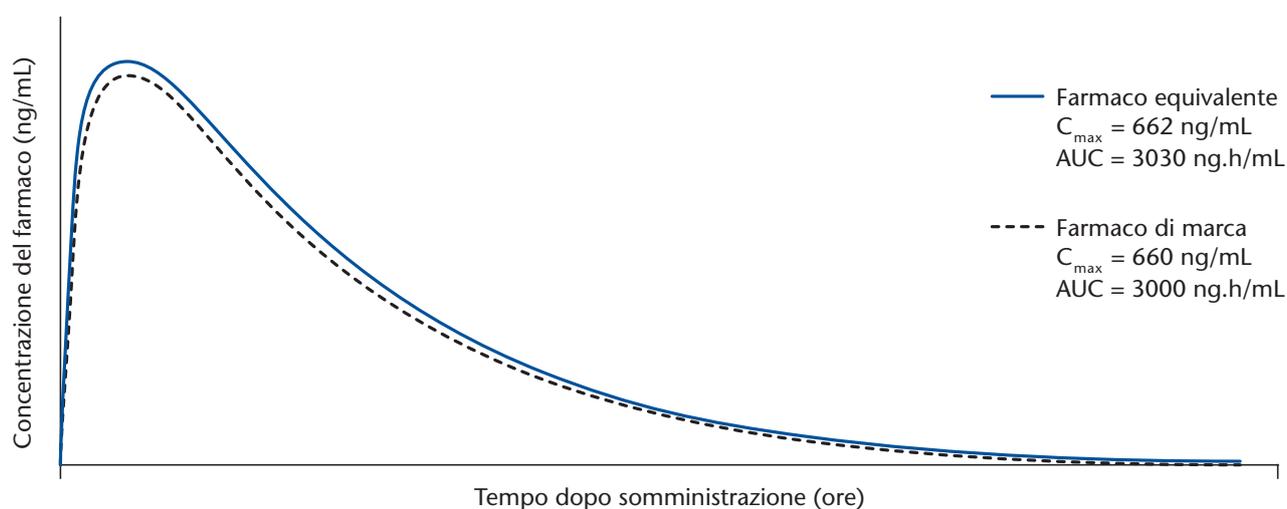


Figura 2 – Profilo medio delle curve di concentrazione tempo ottenute in seguito alla somministrazione di dosi singole orali di un medicinale di marca e di un medicinale equivalente.



Fonte: National Prescribing Service Limited (NPS) News 2006; 44: 3.

C_{max} = la massima concentrazione plasmatica osservata; AUC = l'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo.

I rapporti tra gli AUC e le C_{max} del medicinale di marca e del medicinale equivalente sono rispettivamente:

AUC: 0,99 (90% CI 0,91 - 1,04); C_{max}: 0,99 (90% CI 0,92 - 1,07). Il 90% dell'intervallo di confidenza (CI), considerata la media dei rapporti tra AUC e le C_{max} dei due medicinali a confronto, cade nell'intervallo 0,8 e 1,25. Ciò indica che i due prodotti sono equivalenti.

dotta un'analisi di bioequivalenza. Occorre mettere in evidenza che affinché un equivalente possa rientrare nei limiti di confidenza relativamente ristretti di 0,80-1,25 le medie dei rapporti tra le AUC (o le C_{max}) devono essere molto vicine all'unità. Ciò significa che le AUC (e quindi le concentrazioni sistemiche dei due farmaci a confronto) devono essere molto simili. Si pensa infatti che le differenze effettive tra le biodisponibilità non siano in genere superiori al 10%⁷.

Interscambiabilità farmaco di marca-equivalente

Sulla base di tali premesse che regolano i limiti farmacocinetici e farmacodinamici degli equivalenti, si attende che l'utilizzo dei farmaci equivalenti in sostituzione dei farmaci brand non comporti variazioni significative in termini di efficacia e di sicurezza. Gli studi di bioequivalenza sono universalmente ritenuti sufficientemente adeguati per stimare in modo surrogato l'equivalenza terapeutica tra due formulazioni. Occorre ricordare che quando si parla di efficacia dei farmaci (tutti i farmaci) o di equivalenza tra due formulazioni si fa riferimento rispettivamente alla "efficacia e alla bioequivalenza di popolazione". Queste, la cui stima è stata ottenuta attraverso processi statistici, garantiscono al medico che il risultato terapeutico atteso sia equivalente a quello ottenuto attraverso i trial clinici.

La comunità scientifica internazionale condivide il fatto che deve essere ancora dimostrata l'ipotesi per cui l'intervallo convenzionale di bioequivalenza potrebbe essere troppo ampio, e quindi inadeguato. Ciò vale anche per i farmaci con stretto indice terapeutico⁸⁻¹³.

Uno studio osservazionale condotto in Ontario (Canada) tra il 1 aprile 1997 e il 31 marzo 2002, su una popolazione di circa 1,4 milioni di persone di età superiore ai 66 anni, ha dimostrato che la sostituzione di medicinali di marca a base di warfarin (caratterizzato anch'esso da stretto indice terapeutico) con medicinali equivalenti non ha determinato differenze cliniche significative, in termini di frequenza dei test INR (International Normalized Ratio) e delle ospedalizzazioni dovute alle emorragie maggiori o a tromboembolismo cerebrale¹⁴.

I requisiti necessari

Il medicinale equivalente offre le stesse garanzie di qualità del medicinale originatore perché i procedimenti adottati per la sua produzione e il controllo di qualità devono rispettare tutti i principi e le linee-guida delle Norme di Buona Fabbricazione (NBF) al pari di quelli adottati per tutti gli altri medicinali. La conformità alle NBF è certificata dalle agenzie regolatorie (l'AI-FA per l'Italia) che autorizzano l'officina di produzione.

I requisiti qualitativi di base per l'approvazione dei medicinali originatori e degli equivalenti sono quindi gli stessi, con l'unica differenza che i produttori di medicinali equivalenti non devono ripetere gli studi di sicurezza ed efficacia già condotti dal produttore del medicinale originatore.

Di seguito sono elencati i requisiti necessari e indispensabili affinché un medicinale equivalente ottenga l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

- Deve esistere un **medicinale originatore di riferimento** già approvato, sulla base di un dossier completo, da un'autorità regolatoria dell'UE da almeno 8 anni. L'equivalente non può essere immesso in commercio finché non siano trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento¹⁵.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale è **bioequivalente** al medicinale di riferimento, ad eccezione dei casi per i quali la normativa prevede una deroga (per es. soluzioni iniettabili o orali)⁶. In alcuni casi, descritti dalle linee-guida europee, oltre al semplice studio di bioequivalenza in dose singola sono richiesti alcuni studi aggiuntivi come ad esempio quelli volti a determinare la presenza di metaboliti attivi e di eventuali enantiomeri, oppure quelli con somministrazione ripetuta e quelli condotti sia a digiuno che con il pasto. Propeudeutica al test di bioequivalenza è la dimostrazione dell'equivalenza chimico-farmaceutica. In particolare, quando la formulazione è solida deve essere dimostrata la similarità dei profili di dissoluzione "in vitro" dell'equivalente e del farmaco di riferimento⁶.

“I requisiti qualitativi di base per l'approvazione dei medicinali originatori e degli equivalenti sono quindi gli stessi”

- Il titolare deve documentare dettagliatamente la chimica, il **processo di produzione** e le misure adottate relativamente al controllo di qualità, seguendo le indicazioni della normativa e delle linee-guida europee per i principi attivi di uso consolidato ("existing active substances").
- Il titolare deve assicurare che le **materie prime** ed il prodotto finito soddisfino le specifiche della farmacopea europea.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale equivalente abbia un **profilo di impurezze** confrontabile a quello del farmaco di riferimento e che quindi non siano necessari nuovi studi di sicurezza.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale mantenga le caratteristiche di **stabilità** per il periodo di validità indicato in etichetta. Deve inoltre dimostrare che il contenitore ed il sistema di chiusura non interagiscano con il farmaco. I titolari di medicinali sterili devono presentare dati di sterilità che dimostrino l'integrità microbiologica dei prodotti.
- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il **foglietto illustrativo** del medicinale equivalente devono essere armonizzati a quelli del medicinale di riferimento.

Chi verifica i criteri di equivalenza

La maggior parte dei prodotti equivalenti viene registrata mediante le procedure europee di mutuo riconoscimento e decentrata. Questo significa che lo stesso prodotto è sottoposto alla valutazione delle diverse agenzie regolatorie e viene registrato sulla base dello stesso dossier nei paesi europei interessati.

In questi casi le agenzie europee controllano tramite i loro esperti che la documentazione presentata dalle aziende sia conforme ai requisiti dettati dalle linee-guida. Ciò comporta che il medicinale dovrà avere i necessari requisiti di qualità, che sia comparabile al medicinale di riferimento e sia ad esso bioequivalente e quindi sovrapponibile per efficacia clinica e sicurezza.

Per le registrazioni nazionali l'equivalenza è valutata caso per caso, ma seguendo di fatto gli stessi criteri standardizzati a livello europeo, sulla base di un dossier presentato da ogni singola azienda farmaceutica. Tale dossier contiene i dati relativi alla qualità del medicinale e alla sua equivalenza terapeutica. I dati dopo essere stati ana-

lizzati dagli uffici competenti sono sottoposti all'esame finale della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA, composta da esperti nazionali del settore.

Solo a questo punto può essere rilasciata l'AIC.

I controlli

La qualità dei medicinali viene monitorata anche dopo l'immissione sul mercato. Sia a livello nazionale che a livello europeo i prodotti equivalenti vengono sottoposti a programmi di farmacovigilanza post-marketing pianificati ed attuati dalle autorità regolatorie anche di concerto con il network dei laboratori ufficiali di controllo dei medicinali^{15,16}.

In Italia, nell'ambito del Programma di Controllo Annuale dei Medicinali, presso i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità si svolgono controlli della qualità farmaceutica dei medicinali distribuiti sul territorio nazionale. Negli ultimi anni i controlli sono orientati principalmente al controllo della qualità dei medicinali equivalenti.

Inoltre esiste sia a livello nazionale che europeo un piano di farmacovigilanza per tutti i farmaci che definisce le azioni da intraprendere in caso di segnalazione di reazione avversa. Infine, come per tutti i farmaci in commercio la normativa in vigore¹⁷ prevede le disposizioni da applicare in caso di segnalazione di medicinali con difetti. Tali segnalazioni partono a livello nazionale da medici, farmacisti e privati cittadini, a livello internazionale dalle agenzie europee^{18,19}.

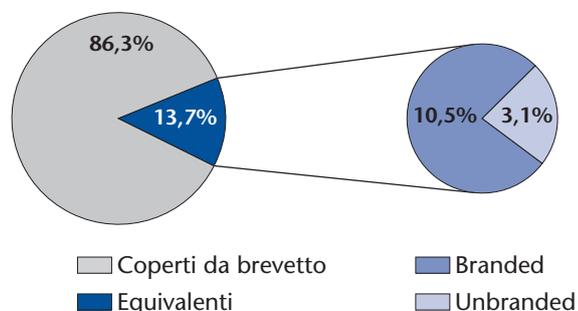
Consumo degli equivalenti in Italia

Dal 2002 il mercato dei farmaci a brevetto scaduto è in crescita (tabella I) e nel 2006 ha rappresentato il 13,7% della spesa territoriale netta. In particolare, distinguendo all'interno dei medicinali a brevetto scaduto tra farmaci branded (equivalenti con nome di fantasia) e unbranded (equivalenti col semplice nome del principio attivo) si può notare che questi ultimi rappresentano un quarto del mercato degli equivalenti (figura 3). Le realtà con la maggior incidenza di spesa relativa a farmaci unbranded sono Bolzano e Trento.

La Toscana mostra il dato più elevato di prescrizione di farmaci equivalenti mentre la Sicilia e la Sardegna il livello più basso.

Inoltre tra i primi sei principi attivi equivalenti

Figura 3 – Proporzione della spesa territoriale netta* dei farmaci di classe A-SSN per coperture brevettuale.



Fonte: elaborazione OsMed 2006.

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dalle Regioni nel 2006
 Note esplicative: branded: farmaci con brevetto scaduto con nome di fantasia;
 unbranded: farmaci con brevetto scaduto con nome del principio attivo.

ti a maggior spesa vi sono: l'associazione amoxicillina+acido clavulanico, il lansoprazolo, la tamsulosina e l'acido alendronico. Questi medicinali hanno perso la copertura brevettuale nel corso del 2006 (tabella II).

Conclusioni

L'informazione sui farmaci equivalenti fino ad ora ha puntato troppo sul risparmio collegato al loro utilizzo, generando una diffidenza di fondo e molte riserve da parte degli addetti ai lavori.

Occorre completare l'educazione all'uso di questa categoria di medicinali precisando il livello di qualità che devono garantire per poter essere introdotti sul mercato nei paesi europei.

Si tratta di scelte terapeutiche che non possono essere viste esclusivamente come puro risparmio di risorse da reinvestire in farmaci innovativi, ma vanno considerate piuttosto un'opzione che caratterizza un mercato farmaceutico maturo ed evoluto. **bf**

Bibliografia

1. Legge n. 149 del 26 luglio 2005. G.U. n. 175/2005.
2. Direttiva 2001/83/CE. G.U. Comunità Europee n. L 311/2001.
3. Direttiva 2004/27/CE. G.U. Unione Europea n. L 136/2004.

Tabella II – Scadenza dei principi attivi a maggior spesa SSN nel 2005.

Atc	Principio attivo	Spesa lorda in milioni di euro	Scadenza CCP/SPC
A02BC03	lansoprazolo	152	12/12/2005
A02BC03	amoxicillina+ ac.clavulanico	234	30/01/2006
G04CA02	tamsulosin	150	02/02/2006
C10AA01	simvastatina	321	01/04/2007
C02CA04	doxazosin	175	02/05/2007
C01DA02	nitroglicerina	162	30/07/2007
C08CA01	amlodipina	284	31/12/2007
J01FA09	claritromicina	179	31/12/2007
C10AA03	pravastatina	154	31/12/2007
A02BC01	omeprazolo	383	31/12/2007
C09AA05	ramipril	189	31/12/2007
L02BB03	bicalutamide	140	08/07/2008
A02BC05	esomeprazolo	269	28/02/2009
A02BC02	pantoprazolo	152	23/08/2009
C09DA01	losartan+idroclortiazide	125	15/02/2010
C10AA05	atorvastatina	351	08/11/2011
C09DA03	valsartan+idroclortiazide	151	25/09/2012
C09DA04	ibesartan+idroclortiazide	117	16/10/2013
R03AK06	salmeterolo fluticasone	253	25/08/2015

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco. Scadenza dei diritti di brevetto sui farmaci. Gennaio 2007.

Note esplicative: CCP: certificato complementare italiano; SPC: certificato complementare europeo (vedi box).

4. Notice to Applicants. Vol. 2°. European Commission – Procedure for marketing authorisation (November 2005). http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11.pdf (accesso verificato il 02/10/2007).
5. Legge n. 425/1996, art. 1 comma 3. G.U n. 191/1996.
6. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98. January 2002. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf (accesso verificato il 02/10/2007).
7. Pearce GA, McLachlan AJ, Ramzan I. Bioequivalence: how, why, and what does it really mean? J Pharm Pract Res 2004; 34: 195-200.
8. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. Clin Ther 2003, 11: 2875-89.
9. Vergouwen ACM, Bakker A. Side effects after switching to a different generic form of paroxetine: paroxetine mesylate instead of paroxetine HCl hemihydrate. Dutch J Med 2002; 146: 17-22.
10. Borgherini G. Valutazione comparativa della bioequivalenza e dell'efficacia terapeutica tra farmaci psicoattivi "branded" e generici. Facts News & View 2003; 1: 8-13.
11. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/section3.html
12. Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. Epilepsia 2006; 47 (suppl 5): 16-20.
13. www.nice.org.uk/pdf/ta079fullguidance.pdf
14. Paterson JM, Mamdani M, Juurlink DN, Naglie G, Laupacis A, Stukel TA. Clinical consequences of generic warfarin substitution: an ecological study. JAMA 2006; 296: 1969-72.
15. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. G.U n. 142/2006.
16. Operational procedure for sampling and testing of mutual recognition and decentrated products PA/PH/OMCL (2006) 116, 2R, documento riservato.
17. Decreto Ministeriale 27 febbraio 2001. G.U. n. 55/2001.
18. Handling of reports of suspected quality defects in medicinal products. EMEA/INS/GMP/313507/2006. www.emea.europa.eu/Inspections/docs/CoCP/CoCP_HandlingSuspectedQualityDefects.pdf (accesso verificato il 02/10/2007).
19. Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects. EMEA/INS/GMP/313510/2006 corr. www.emea.europa.eu/Inspections/docs/CoCP/CoCP_RapidAlertProc.pdf (accesso verificato il 02/10/2007).

bif-iller La vera speranza

L'onniscienza sulla vita e la morte non rientra nelle prerogative del medico. [...] un medico non dovrebbe mai dare per perso a priori un paziente. [...] l'esito di una malattia è sempre incerto, ed è in questa incertezza che si nasconde la vera speranza.

Da: **J. Groopman**. Anatomia della speranza. Come reagire davanti alla malattia. Milano: Vita e Pensiero, 2007.

a proposito di...

Vaccinazioni e bambini prematuri

A seguito di una revisione dei casi di apnea insorta dopo immunizzazione con differenti vaccini in bambini nati prematuri, il Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano (CHMP) dell'EMA e relativi gruppi di lavoro sono giunti alla conclusione che i bambini altamente prematuri (con età gestazionale ≤ 28 settimane) sono a maggior rischio di insorgenza di apnea a seguito di vaccinazione (pausa respiratoria di 20 o più secondi, solitamente associata a bradicardia senza che possa essere identificata la causa).

L'apnea non è correlata ad uno specifico vaccino, bensì alla vaccinazione in generale a causa dell'immaturità del sistema immunitario.

Considerati i benefici delle vaccinazioni in questo gruppo di bambini, il CHMP ha raccomandato che le vaccinazioni vengano effettuate e non siano rifiutate o ritardate e che i bambini vengano monitorati attentamente per 48-72 ore dopo la vaccinazione. Il CHMP ha quindi raccomandato di introdurre nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutti i vaccini somministrabili ai bambini prematuri le informazioni sul rischio di apnea a seguito di vaccinazione in bambini prematuri. A luglio 2007 il testo di modifica è stato considerato definitivo e sono state attivate le procedure di aggiornamento degli stampati.

In Europa la farmacovigilanza fa rete

I requisiti necessari

La ricerca sui farmaci va di fretta. Se da un lato le fasi tradizionali (tabella I) su cui si scandisce lo sviluppo di un farmaco tendono ad essere sempre più corte e sovrapposte, dall'altro i quesiti clinici si fanno più complessi riguardando spesso malattie a decorso cronico e condizioni per il cui trattamento sono già disponibili svariate alternative terapeutiche. Per tali condizioni, i tempi destinati alla ricerca clinica, nell'ambito della cosiddetta fase III, possono risultare insufficienti a garantire un'adeguata definizione dei profili di beneficio-rischio. Per fare un esempio, la durata media degli studi clinici controllati di fase III dei farmaci di più recente sviluppo per la psoriasi, i cosiddetti farmaci "biologici", non supera le 24 settimane. Ma la psoriasi persiste per l'intera vita del paziente. Inoltre, lo sviluppo di questi nuovi farmaci ha previsto unicamente il confronto con il placebo rendendo largamente incerto il ruolo dei nuovi trattamenti rispetto all'armamentario terapeutico già esistente. Quindi, mai come in questi ultimi anni, la cosiddetta fase post-marketing rappresenta un periodo cruciale per la conoscenza del profilo di efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci (tabella II). Paradossalmente, questa fase appare essere quella più debole tanto dal punto di vista delle risorse ad essa destinate quanto dal punto di vista dei metodi

impiegati per garantire l'acquisizione di solide conoscenze. I sistemi si affidano da un lato alla sorveglianza spontanea e dall'altro ai programmi di "risk management" promossi dall'industria, spesso sotto finanziati e occasione di promozione dei prodotti stessi. Basti ricordare che un recente articolo di commento pubblicato sul *New England Journal of Medicine*¹ ha documentato come di tutti gli studi post-marketing richiesti dalla Food and Drug Administration (FDA) alle aziende farmaceutiche, oltre il 70% non fosse neppure stato avviato dopo l'assunzione dell'impegno da parte delle aziende stesse².

Nasce dunque la necessità, sentita tanto in Europa quanto al di là dell'Atlantico, di migliorare i programmi di sorveglianza dei farmaci attraverso la destinazione di competenze e risorse a sistemi di sorveglianza definiti "pro-attivi". Avere un approccio pro-attivo significa organizzarsi dal punto di vista delle metodologie e delle risorse umane, in modo che il sistema sia in grado di anticipare il più possibile l'identificazione dei problemi di efficacia e sicurezza per pianificare le azioni opportune in tempo utile riducendo i rischi per la collettività. Tale approccio è esplicitamente ricordato nella Road Map per il 2010 dell'EMA e costituisce la premessa concettuale di una iniziativa avviata recentemente dall'agenzia europea e definita dall'acronimo ENCeP, *European Network of Centres of Pharmacovigilance*.

“L’iniziativa prevede di individuare e mettere in rete centri di ricerca europei nell’area della farmacovigilanza e farmaco-epidemiologia”

Tabella I – Le tradizionali fasi di sviluppo di un farmaco.

	Fase pre-clinica	Fase I	Fase II	Fase III	Ente regolatorio	Fase IV
Anni	3-4	1	2	3	~2,5	-
Popolazione	Modelli animali e di laboratorio	20-80 volontari sani	100-300 pazienti	1000-3000 pazienti	-	Pazienti che utilizzano il farmaco
Obiettivo	Valutare la possibile attività biologica	Valutare dosaggio e tossicità acuta	Valutare risposta terapeutica e tossicità acuta	Valutare efficacia e profilo di sicurezza per eventi comuni	Processo di revisione/approvazione	Valutare efficacia e sicurezza post-marketing

Fonte: modificata da www.fda.gov

Tabella II – Esempi di problemi di sicurezza che richiedono programmi strutturati post-marketing e metodi epidemiologici formali.

Farmaco	Problema	Metodi
FANS	Rischio cardiovascolare	Studi epidemiologici basati su grandi archivi di pazienti che raccolgano informazioni anche sull'esposizione a farmaci OTC
Vaccino esavalente	Morte improvvisa infantile (1-2 anni)	Sorveglianza epidemiologica che produca stime dei tassi di incidenza affidabili e segnali precoci. Un problema è connesso con la mancanza di gruppi di controllo concomitanti
Inibitori del TNF alfa	Linfomi ed altri tumori	Registri con sorveglianza a lungo termine e confronto dei tassi di incidenza per differenti trattamenti. Record Linkage

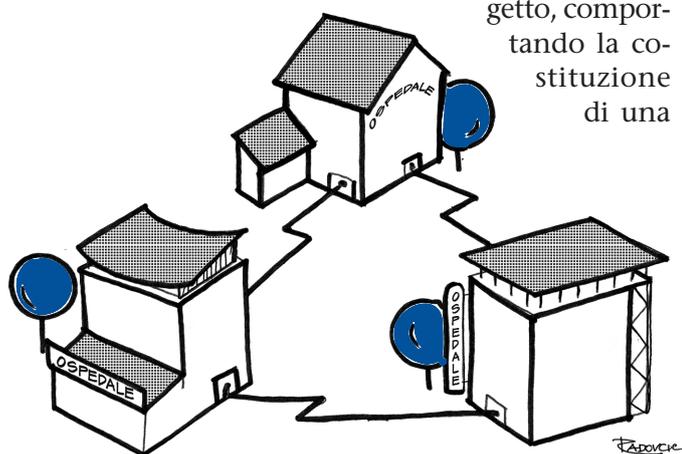
ce & Pharmacoepidemiology. L'iniziativa prevede di individuare e mettere in rete centri di ricerca europei nell'area della farmacovigilanza e farmacoepidemiologia per condurre studi di sicurezza successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci di interesse. Allo stato attuale, sono stati identificati 63 centri di cui 5 in area pediatrica. I centri sono identificati sulla base dell'area di competenza. Ad esempio, vi sono 22 centri con competenza in area cardiovascolare, 19 centri in area neurologica, 7 centri in area endocrinologica e diabetologica. I centri italiani comprendono l'Istituto Farmacologico Mario Negri di Milano, l'Unità Operativa di Farmacologia Medica dell'Università di Verona, la sezione di Farmacologia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Messina, il Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) di Modena, l'unità di Biostatistica dell'Università di Milano-Bicocca. Inoltre, vi è una rappresentanza del progetto Psocare (www.pso.care.it) e della sua estensione europea nel programma Psonet (www.psonet.eu), sostenuto con fondi dei programmi ricerca e sviluppo dell'Agencia Italiana del Farmaco.

Quest'ultimo progetto, comportando la costituzione di una

rete europea di registri nazionali di pazienti in trattamento con farmaci sistemici per la psoriasi, rappresenta, di fatto, un'iniziativa anticipatrice e pionieristica. Infatti, l'identificazione di archivi e registri di pazienti è riconosciuta come un'attività indispensabile nell'ambito del programma EN-CePP. Dopo i primi contatti, il progetto EN-CePP si concentra attualmente sullo sviluppo di un'infrastruttura e di un modello funzionale. Le aree su cui orientare prioritariamente i programmi di ricerca verranno definite dall'EMA attraverso un advisory board cui parteciperanno rappresentanti del *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) e del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Le industrie potranno, a loro volta, proporre temi di ricerca. Un problema riguarderà il finanziamento dei programmi. Si prevede il sostegno con fondi pubblici (da parte dell'EMA e nell'ambito dei progetti di ricerca dell'Unione Europea) e quello da parte dell'industria con adeguati contratti. È evidente come il programma delineato non possa sostituire adeguate attività di sviluppo pre-marketing che privilegino l'innovazione terapeutica e l'adozione di variabili di esito rilevanti clinicamente. Il successo dell'iniziativa EN-CePP dipenderà anche dalla capacità di istituire un sistema trasparente per la definizione delle priorità di ricerca che privilegi gli indirizzi di salute pubblica e da un monitoraggio attento degli investimenti, dei risultati e del loro trasferimento ai livelli decisionali e regolatori. **bif**

Bibliografia

1. Avorn J. Paying for drug approvals. Who's using whom? *N Engl J Med* 2007; 356: 1697-700.
2. McClellan M. Drug safety reform at the FDA. Pendulum swing or systematic improvement? *N Engl J Med* 2007; 356: 1700-2.



RU 486: efficacia e sicurezza di un farmaco che non c'è

Il mifepristone (RU 486) è un farmaco attualmente non autorizzato nel nostro Paese. Ciononostante, è sempre più oggetto di discussione e interesse, in relazione al suo impiego nell'aborto medico, sia tra gli operatori sanitari potenzialmente coinvolti nel suo utilizzo, sia negli spazi di dibattito e approfondimento messi a disposizione dai media, sia più in generale, in seno all'opinione pubblica.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ritiene pertanto utile, in considerazione del suo impegno non solo nel campo dell'attività regolatoria, ma anche degli aspetti che riguardano più in generale l'informazione sul farmaco, la pubblicazione di un aggiornamento dettagliato su questa molecola, in termini di attenzione al rapporto rischio/beneficio del suo impiego alla luce delle più autorevoli fonti di informazione per la valutazione di efficacia e sicurezza.

Riassunto

Il mifepristone viene utilizzato nell'approccio farmacologico all'interruzione precoce della gravidanza, definita come aborto medico (o farmacologico), in alternativa all'aborto chirurgico. L'efficacia del farmaco è aumentata dall'impiego di una prostaglandina: l'associazione mifepristone/misoprostol rappresenta la modalità più diffusa per l'induzione dell'aborto medico. Tale associazione è stata inserita nell'elenco dei farmaci essenziali per la salute riproduttiva, prodotto nel marzo del 2006 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

La produzione scientifica più recente si sta orientando a valutare l'efficacia legata all'utilizzo di schemi di trattamento più maneggevoli e ben accetti alle pazienti, sia in termini di dosaggio, di riduzione dei tempi tra le somministrazioni dei farmaci, sia di effetti collaterali.

Il mifepristone è stato registrato per l'uso in vari Paesi, anche europei. L'impiego della molecola in Italia è autorizzato, secondo la legge 648/96, con l'indicazione "Sindrome di Cushing di origine paraneoplastica". L'utilizzo del farmaco è inoltre consentito in corso di sperimentazione oppure su richiesta di importazione dall'estero e impiego sulla base delle indicazioni registrate negli altri paesi dell'Unione.

Abstract

Mifepristone is used as a treatment for premature pregnancy interruption, referred to as medical (or pharmacological) abortion, and alternative to surgical abortion.

The drug efficacy has increased owing to the use of a prostaglandin: the association mifepristone/misoprostol is the more used method for medical abortion induction.

This association was introduced in the list of essential

drugs for reproduction health, drawn by the World Health Organization in March 2006.

Recent scientific production is more oriented to evaluate the efficacy of treatments more usable and acceptable by patients in terms of dose, reduction of time in between drug administration as well as of side effects.

Mifepristone was registered in several countries, also European. The use of the drug is authorized also in Italy, according to the Law 648/96 for the indication of "Paraneoplastic Cushing's Syndrome." The drug use is also allowed in trials or on request of importation from other countries and of use on the basis of indications registered in other EU countries.

Che cos'è e come agisce

Il mifepristone è uno steroide sintetico, con spiccata attività antagonista verso i recettori del progesterone. È ben assorbito per via orale ed ha un'emivita di circa 18-20 ore¹. Nel corso delle prime sperimentazioni fu utilizzata la sigla RU 38486, poi abbreviata in RU 486 dall'azienda produttrice, la Roussel Uclaf, da cui il suo secondo nome.

Il progesterone è l'ormone che assicura il mantenimento della gravidanza, grazie alle sue diverse attività a livello uterino. Il mifepristone blocca l'azione progestinica sui recettori inibendo lo sviluppo embrionale e determinando il distacco e l'eliminazione della mucosa uterina, con un processo simile a ciò che accade durante la mestruazione. Somministrato a donne in gravidanza, porta al rigetto della placenta e all'aborto, sensibilizzando inoltre il miometrio alle contrazioni indotte da prostaglandine. Come altri progestinici ha anche affinità per altri recettori, con effetti antagonisti di rilievo e prolungati: quelli per il cortisolo (inizialmente è stato sperimentato anche clinicamente nel morbo di Cu-

shing) e quelli per gli androgeni, ma a concentrazioni molto più elevate.

Il suo impiego

Il mifepristone viene utilizzato nell'approccio farmacologico all'interruzione precoce della gravidanza, definita come aborto medico (o farmacologico), in alternativa all'aborto chirurgico. L'efficacia del farmaco è aumentata dall'associazione, solitamente un paio di giorni dopo la somministrazione di mifepristone, con una prostaglandina che stimola le contrazioni uterine e favorisce l'eliminazione della mucosa e dell'embrione. Il suo impiego è stato esteso ad altre indicazioni, quali la dilatazione cervicale in preparazione all'aborto chirurgico nel primo trimestre, l'interruzione di gravidanza terapeutica successiva al primo trimestre, l'induzione del travaglio in presenza di morte intrauterina del feto¹.

In ginecologia il mifepristone è stato valutato come "pillola del giorno dopo"², come metodo contraccettivo per via orale³ e nel trattamento dell'endometriosi⁴. Altri ambiti di utilizzo riguardano la malattia di Cushing da produzione ectopica di ACTH⁵, i tumori con recettori per il progesterone e il cortisolo quali il leiomiomasarcoma⁶ e il meningioma^{7,8}.

I suoi effetti

Effetti collaterali e complicanze

L'utilizzo del farmaco nell'interruzione di gravidanza produce l'insorgenza di perdite ematiche vaginali e contrazioni uterine che determinano l'aborto. Gli studi condotti sull'associazione mifepristone/misoprostol riportano una serie di effetti collaterali (nausea, vomito, diarrea), legati principalmente all'utilizzo delle prostaglandine, e il cui aumento di incidenza appare associato all'incremento dei dosaggi utilizzati^{9,10}. Dolore addominale e contrazioni uterine sono effetti collaterali comunemente riportati, insieme a nausea (34-72%), vomito (12-41%) e diarrea (3-26%)¹¹. Eventi avversi segnalati con minore frequenza sono cefalea, vertigini, affaticamento, febbre^{11,12}. Le complicanze severe sono rare e riconducibili al sanguinamento importante con necessità di emostasi chirurgica (0,36-0,71%), alla necessità di trasfusione (0,08-0,26%), all'infezione uterina (0,01-0,21%)¹³.

L'organizzazione statunitense Planned Parenthood Federation of America ha pubblicato i dati relativi all'utilizzo nella pratica clinica del mifepristone 200 mg/misoprostol 800 mcg per più di 95.000 interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) tra il 2001 e il 2004: poco più di 2 donne su 1000 (IC 95% 1,9-2,5) sono andate incontro a complicanze (sanguinamento importante la più frequente) tali da rendere necessario un trattamento in ospedale, a fronte di una evidenza di fallimento del metodo nel 3,5 per 1000 dei casi (IC 95% 3,1-3,9). Si stima inoltre una mortalità materna dell'1,1 per 100.000 (IC 95% 0,3-5,9), sulla base di uno shock settico con esito fatale¹⁴.

Un report pubblicato on line nel dicembre del 2005 raccoglie i dati del registro "Adverse Event Reporting System" della Food and Drug Administration (FDA) relativi al mifepristone e riporta una lista di eventi avversi, espressi in termini di valori assoluti. Per gli anni 2000-2004 sono state registrate 607 segnalazioni spontanee di eventi avversi in seguito all'uso del mifepristone in linea con il regime approvato per l'aborto medico: i più rilevanti fanno riferimento ad emorragie (237) e infezioni (66). Sono segnalate inoltre 5 morti materne: due da sepsi, una da gravidanza ectopica, una da emorragia massiva, una ad eziologia sconosciuta¹⁵.

In corso di trattamenti prolungati del farmaco, come in campo oncologico, unitamente a un profilo generale di buona tollerabilità, sono emersi alcuni effetti collaterali, condizioni quali affaticamento, vampate di calore, tensione mammaria, ginecomastia, iperplasia/polipi endometriali, e l'insorgenza di un ipotiroidismo biochimico^{7,8}.

• Carcinogenesi e teratogenesi

Studi su animali hanno indicato un'azione inibente l'apoptosi delle cellule epatiche da parte del mifepristone, che gli autori ipotizzano possa incrementare la suscettibilità al cancro epatico¹⁶. L'esposizione neonatale al mifepristone in animali non è stata associata ad anomalie riproduttive strutturali e funzionali, ad eccezione di esposizioni prolungate^{1,12}.

Gli studi di teratogenesi condotti in campo animale suggeriscono un effetto

“L'efficacia del farmaco è aumentata dall'associazione con una prostaglandina”

teratogeno per il coniglio (deformità del cranio)¹⁷, che tuttavia non è stato confermato in altre specie animali^{1,12}. La quota di difetti congeniti attribuibili in campo umano all'esposizione in utero al mifepristone e al misoprostol appare molto bassa e riconducibile all'effetto del misoprostol, associato quest'ultimo a difetti da ipovascolarizzazione, come le agenesie trasverse degli arti e la sindrome di Moebius¹⁸. Il report già menzionato¹⁵, relativo al registro della FDA prodotto sulla base di segnalazioni volontarie, riporta tre casi documentati di anomalie fetali: sindrome di Moebius, difetto del tubo neurale, oligomonodattilia-dismorfismo facciale-meningoencefalocele. La letteratura segnala alcuni case-report successivi all'impiego del solo mifepristone: nello specifico uno è relativo a un caso di sirenomelia e labiopalatoschisi¹⁹, un altro, più recente, a un caso di sindrome da bande amniotiche²⁰.

Al di là della rilevanza scientifica e clinica della discussione in merito alla possibile teratogenicità del mifepristone, rispetto alla quale va comunque mantenuta un'attenta sorveglianza, l'impiego di questa molecola nell'aborto medico in associazione al misoprostol, il cui rischio teratogeno è noto, rende indispensabile una condotta clinica di follow-up attivo delle donne sottoposte a tale procedura e degli insuccessi legati al trattamento^{11,21}.

Il mifepristone e l'aborto medico

L'OMS stima intorno a 19 milioni il numero delle donne che va incontro ad "unsafe abortion" ogni anno nel mondo, la quasi totalità nei Paesi in via di sviluppo²². Si stima inoltre che la mortalità

“L'impiego di questa molecola nell'aborto medico, in associazione al misoprostol, rende indispensabile una condotta clinica di follow-up attivo”

legata a queste procedure interessa circa 68.000 donne ogni anno²³.

Il documento-guida prodotto dalla collaborazione tra il *Program for Appropriate Technology in Health* (PATH), l'OMS e l'*United Nations Population Fund* (UNFPA), relativo ai farmaci essenziali per la salute riproduttiva, sottolinea come in aree dove l'IVG con modalità chirurgiche è

stata resa legale, l'aborto medico può rappresentare un'alternativa in termini di sicurezza, in contesti dove non sia garantita la presenza di infrastrutture e personale adeguatamente formato per la conduzione dell'aborto chirurgico⁹.

In molti dei paesi industrializzati il metodo farmacologico può essere considerato un'opzione offerta alla donna da parte del servizio sanitario.

• L'aborto medico

Il metodo farmacologico per l'interruzione della gravidanza è divenuto un'alternativa alla tecnica chirurgica con l'introduzione delle prostaglandine negli anni '70 e degli antagonisti del progesterone negli anni '80. I farmaci identificati e valutati nel tempo per un utilizzo clinico sono stati il gemeprost e il misoprostol come prostaglandine, il mifepristone e il methotrexate, impiegabili da soli o in associazione. L'associazione mifepristone/misoprostol rappresenta la modalità più diffusa per l'induzione dell'aborto medico. Tale associazione è stata inserita nell'elenco dei farmaci essenziali per la salute riproduttiva, prodotto nel marzo del 2006 dall'OMS⁹. Tra i principi ispiratori del documento vi è la consapevolezza che l'individuazione e la selezione di una serie di farmaci ritenuti importanti rappresentino un aspetto rilevante anche in questo ambito di salute pubblica.

Nei Paesi che prevedono l'aborto medico, la pratica clinica fa riferimento a due regimi di trattamento, che utilizzano dosi diverse di mifepristone:

1) la dose raccomandata dai produttori e approvata dalla FDA (fino alla 7^a settimana gestazionale):

giorno 1: 600 mg di mifepristone orale
giorno 3: 400 mcg di misoprostol orale*;

2) la dose indicata nel documento dell'OMS "Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (fino alla 9^a settimana gestazionale)²²:

200 mg di mifepristone orale

seguiti, a distanza di 36-48 ore da:

1,0 mg di gemeprost vaginale

o 800 mcg di misoprostol vaginale

o 400 mcg di misoprostol orale fino alla 7^a settimana gestazionale.

*Il regime approvato in Gran Bretagna e Svezia prevede gemeprost vaginale, in Francia misoprostol orale/vaginale o gemeprost.

La combinazione in sequenza delle due formulazioni è risultata più efficace, rispetto all'impiego del singolo farmaco, per l'induzione dell'aborto nel primo trimestre di gravidanza^{10,24}. Una revisione sistematica di 39 trial clinici randomizzati (RCT), che ha valutato regimi diversi di trattamento farmacologico, ha mostrato come la somministrazione di una singola dose di 200 mg di mifepristone per via orale, seguita da una singola dose di 800 mcg di misoprostol per via vaginale, tra le 36 e le 48 ore successive, sia risultata efficace e sicura nell'indurre l'aborto medico, entro le nove settimane di gravidanza¹⁰. In particolare il confronto tra dosaggi diversi di mifepristone (600 vs 200 mg) non ha mostrato differenze tra i due gruppi in termini di efficacia (RR 1,07 IC 95% 0,9-1,3) e di comparsa di nausea (RR 1,05 IC 95% 0,9-1,3). L'impiego in epoche gestazionali successive si accompagna a una riduzione di efficacia^{9,10}.

Le prostaglandine, che agiscono sulla cervice uterina e causano contrazioni, comprendono il misoprostol e il gemeprost. Il gemeprost è risultato meno efficace del misoprostol e per il misoprostol, l'assunzione orale si è dimostrata meno efficace di quella vaginale e gravata dalla presenza di maggiori effetti collaterali come nausea e diarrea^{10,25}.

Il methotrexate, antagonista dell'acido folico, inibendo la sintesi purinica e pirimidinica sviluppa un'azione citotossica verso il trofoblasto. Un RCT condotto in Canada su più di 1000 donne, che ha confrontato la combinazione in sequenza di methotrexate/misoprostol e mifepristone/misoprostol, ha mostrato efficacia, effetti collaterali e complicanze simili, ma un'azione più rapida da parte del mifepristone²⁶.

L'epoca gestazionale rappresenta una variabile rilevante in merito all'esito del trattamento. La metanalisi di Kahn et al.¹³, che ha valutato l'efficacia di diversi regimi di trattamento farmacologico (mifepristone/misoprostol; mifepristone/altri analoghi delle prostaglandine; methotrexate/misoprostol), ha mostrato una simile efficacia per epoche gestazionali ≤ 49 giorni (94-96% aborti completi, 2-4% aborti incompleti, 1-3% insuccessi), una efficacia minore, ma simile, a 50-56 giorni (91% aborti completi, 5-8% aborti incompleti, 3-5% insuccessi) e un'ulteriore riduzione di efficacia in epoche gestazionali superiori per l'associazione mifepristone/misoprostol 85% di aborti (completi).

“L'epoca gestazionale rappresenta una variabile rilevante in merito all'esito del trattamento”

Una revisione sistematica relativa a 6 RCT ha messo a confronto l'efficacia della procedura chirurgica per aspirazione e quattro diverse modalità di aborto medico (prostaglandine, mifepristone, mifepristone/misoprostol, methotrexate/misoprostol). Gli studi erano tutti di piccole dimensioni e per alcuni esiti era disponibile un unico studio. Le prostaglandine da sole sono sembrate meno efficaci del metodo chirurgico, in assenza di dati disponibili per l'associazione mifepristone/misoprostol. Il confronto tra la procedura farmacologica (mifepristone/prostaglandine) e quella chirurgica, in merito agli effetti collaterali, ha indicato per l'aborto medico una durata maggiore del sanguinamento, insieme ad incremento di vomito, diarrea e dolore²⁷.

Anche lo studio comparativo di Elul et al.²⁸, condotto in Cina, Cuba e India, ha mostrato come i rischi di sanguinamento e il dolore addominale, nelle donne sottoposte ad aborto medico, fossero più elevati rispetto all'aborto chirurgico, con una durata delle perdite ematiche più prolungata nel tempo.

In merito alla sicurezza delle diverse procedure nel lungo termine, uno studio di coorte condotto nella popolazione danese e pubblicato nell'agosto di quest'anno²⁹ non evidenzia per l'aborto medico, in confronto al chirurgico, un rischio aumentato di aborto spontaneo, gravidanza ectopica, parto pretermine e basso peso alla nascita nelle gravidanze successive.

La produzione scientifica più recente si sta orientando a valutare l'efficacia legata all'utilizzo di schemi di trattamento più maneggevoli e ben accetti alle pazienti, sia in termini di dosaggio, di riduzione dei tempi tra le somministrazioni dei farmaci, sia di effetti collaterali^{30,31}. In particolare, gli RCT condotti nel tempo dal gruppo di Creinin hanno mostrato, per la somministrazione simultanea, o a distanza di 6-8 ore, di mifepristone e misoprostol, un'efficacia paragonabile a quella ottenuta dopo 24 ore^{32,33}, risultati non confermati da altri gruppi che hanno utilizzato schemi di confronto con un intervallo standard di 36-48 ore³⁴.

• Mifepristone e rischio di sepsi

Nel 2005 la FDA ha segnalato quattro casi di morte per sepsi in donne che avevano assunto mifepristone per IVG, tra settembre del 2003 e giugno del 2005³⁵. Analoga segnalazione in Canada è reperibile in letteratura nel 2005³⁶.

Nel marzo del 2006 sono stati notificati due ulteriori casi di morte successivi a IVG con mifepristone, una giudicata non correlata all'aborto o all'uso del mifepristone e misoprostol, l'altra, con sintomi di infezione, in fase di accertamento^{37,38}.

L'agente infettivo identificato come responsabile delle sepsi è il *Clostridium sordellii*, batterio anaerobio gram-positivo, infrequente patogeno per l'uomo e raro nel tratto genitale. È stato ascritto al mifepristone un ruolo nella setticemia da *Clostridium sordellii*, mediato dagli effetti del farmaco su cortisolo e citochine.

Nel dicembre del 2005 è stata pubblicata sul New England Journal of Medicine la valutazione dettagliata dei casi segnalati da parte dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta^{39,40}. Si tratta di casi, verificatisi in California, in cui è stato utilizzato il regime mifepristone 200 mg orale/misoprostol 800 mcg vaginale. La morte segnalata in Canada, avvenuta in corso di un trial clinico, era stata successiva all'assunzione di mifepristone 600 mg orale/misoprostol 400 mcg orale.

L'articolo è accompagnato da un editoriale di Michael Greene, della Harvard Medical School di Boston⁴¹, che pone alcune questioni di rilievo:

- a) queste morti hanno implicazioni importanti non solo in termini individuali ma anche di salute pubblica;
- b) gli aspetti particolarmente preoccupanti che hanno caratterizzato questi eventi (donne giovani e in buona salute, procedura abortiva eseguita apparentemente con successo, sintomi associati all'insorgenza delle infezioni poco significativi: assenza di febbre e presenza di crampi, comuni dopo questo tipo di procedure abortive, morte sopravvenuta in tempi rapidi) devono necessariamente allertare i clinici rispetto alla comparsa di un quadro potenzialmente letale;
- c) non è semplice quantificare il rischio di incidenza di esiti fatali in assenza di un denominatore sufficientemente certo. I produttori riportano più di 460.000 procedure eseguite negli Stati Uniti dall'approvazione del farmaco. Vi è però un certo margine di incertezza rispetto a questo valore, calcolato a partire dalle richieste del farmaco (una confezione: tre compresse da 200 mg) e assumendo che la maggior parte degli utilizzatori impieghi il mifepristone alla dose di 200 mg, in assenza però di informazioni

precise sullo schema di trattamento realmente impiegato: 200 o 600 mg?

- d) il confronto più appropriato, in termini di rischi, va condotto con altre metodiche per l'induzione dell'aborto, e in particolare con il rischio correlato all'aborto chirurgico eseguito nelle settimane gestazionali corrispondenti. Il rischio di mortalità materna per aborto chirurgico entro le 8 settimane gestazionali è intorno allo 0,1 per 100.000.

Sulla base di queste considerazioni gli esiti fatali segnalati vengono valutati come un numero limitato di eventi rari senza un chiaro legame fisiopatologico con il metodo utilizzato, rispetto ai quali è comunque importante informare le donne che richiedono tale procedura.

L'aggiornamento dell'agosto 2007 da parte della FDA riporta, in merito agli esiti fatali, per gli Stati Uniti, a partire dal 2000, sei casi di morte per sepsi, cinque attribuiti al *Clostridium sordellii* e uno al *Clostridium perfringens*. La nota conclusiva del documento sottolinea come ad oggi si ritiene che i benefici legati all'utilizzo della molecola superino i rischi⁴².

Dove viene utilizzato

Il mifepristone è stato registrato e viene commercializzato nei paesi elencati in tabella I.

In Francia l'approvazione per l'uso in combinazione con le prostaglandine è avvenuta nel 1988 (regime modificato nel '92), in Gran Bretagna nel '91 e in Svezia nel '92. Altri paesi dell'Europa hanno visto l'approvazione nel corso degli anni '90 e gli Stati Uniti nel settembre del 2000. Negli USA la FDA ha approvato l'uso del farmaco per l'aborto medico fino al 49° giorno a partire dall'ultima mestruazione. Anche Francia, Gran Bretagna e Svezia hanno approvato il regime terapeutico con 600 mg di mifepristone: in particolare in Gran Bretagna e Svezia è prevista la somministrazione successiva per via vaginale del gemeprost, in Francia del misoprostol orale o vaginale, o del gemeprost. Un'importante differenza di utilizzo in questi paesi fa riferimento all'epoca gestazionale: in Francia è possibile ricorrere all'aborto medico fino al 49° giorno dall'ultima mestruazione, in Gran Bretagna e Svezia fino al 63° giorno.

La diffusione di regimi alternativi, sia in merito alla riduzione del dosaggio di mifepristone che all'impiego delle diverse prostaglandine ad epoche

gestazionali differenti, non si è sviluppata in modo sovrapponibile nei paesi considerati⁴³.

L'utilizzo della procedura medica rispetto alla chirurgica, nelle settimane gestazionali per le quali è previsto l'aborto farmacologico, mostra valori del 56% in Francia, del 61% in Scozia, del 51% in Svezia, del 18% in Inghilterra e Galles. Globalmente, sul totale degli aborti, la procedura medica con l'uso del mifepristone risulta essere intorno al 54% in Scozia, al 33% in Svezia, all'11% in Francia e all'8% in Inghilterra e Galles^{44,45}.

La sorveglianza nel tempo della frequenza complessiva degli aborti, misurata come numero di aborti per 1000 donne di età compresa tra 15 e 44 anni, non sembra suggerire variazioni di rilievo successive all'introduzione del mifepristone, ma la tendenza diffusa ad ottenere l'aborto ad epoche gestazionali più precoci⁴³. In generale la frequenza rimane stabile in Francia (13 per 1000 nel 1987 e 1997), Inghilterra e Galles (16 per 1000 nel 1990 e 2000), si riduce in Svezia (dal 21 per 1000 nel 1990 al 18 per 1000 nel 1999) e aumenta in Scozia (dal 9 per 1000 nel 1990 all'11 per 1000 nel 2000)⁴⁴⁻⁴⁶.

Tabella I – Paesi in cui sono commercializzate specialità medicinali a base di mifepristone.

Specialità medicinale a base di mifepristone	Nazione
Mifegyne®	Austria
Mifegyne®	Belgio
Mifegyne®	Cina
Mifegyne®	Danimarca
Mifegyne®	Finlandia
Mifegyne®	Francia
Mifegyne®	Germania
Mifegyne®; MT Pill®	Gran Bretagna
Mifegyne®	Grecia
Mifegest®	India
Mifegyne®	Israele
Mifegyne®	Lussemburgo
Mifegyne®	Norvegia
Mifegyne®	Nuova Zelanda
Mifegyne®	Olanda
Mifegyne®; Pencroftonum®	Russia
Mifegyne®	Spagna
Mifeprex®	Stati Uniti
Mifegyne®	Sud Africa
Mifegyne®	Svezia
Mifegyne®	Svizzera

... e in Italia?

L'impiego del mifepristone in Italia è autorizzato, secondo la legge 648/96, con l'indicazione "Sindrome di Cushing di origine paraneoplastica"⁴⁷.

L'utilizzo del farmaco è inoltre consentito in corso di sperimentazione oppure su richiesta di importazione dall'estero secondo le disposizioni previste dal Decreto Ministeriale 11 febbraio 1997 e successive modificazioni⁴⁸. Infatti, il citato decreto consente l'importazione, e pertanto l'impiego, di un medicinale regolarmente autorizzato in un Paese estero, ma non autorizzato all'immissione in commercio in Italia, purché "giustificata da oggettivi caratteri di eccezionalità e l'impiego del farmaco deve avvenire nel rispetto, oltre che della normativa in vigore in Italia, delle condizioni di uso autorizzate nel Paese di provenienza. Nel caso in cui le richieste dello stesso medicinale risultino eccessive rispetto a periodi precedenti, il competente Ufficio di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera del Ministero della Salute, in fase istruttoria, ai fini degli adempimenti di cui agli articoli 3 e 4, è tenuto, ad eccezione dei farmaci orfani e dei farmaci innovativi, a chiedere alla struttura sanitaria e al medico, oltre alla documentazione prevista dal comma 1, ulteriori delucidazioni in merito alla motivazione clinica ed epidemiologica idonea a giustificare nel caso concreto la richiesta"⁴⁹.

La relazione del 4 ottobre 2007, prodotta dal Ministero della Salute sull'attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'IVG (legge 194/78), fa esplicito riferimento nella sua presentazione all'aborto medico, segnalando come anche nel nostro Paese alcuni istituti abbiano utilizzato l'approccio farmacologico per l'IVG e come nei Paesi dove da oltre un decennio viene impiegato l'aborto medico, in aggiunta al tradizionale metodo chirurgico, non si sia modificato l'andamento del tasso di abortività⁵⁰.

• Le IVG in Italia

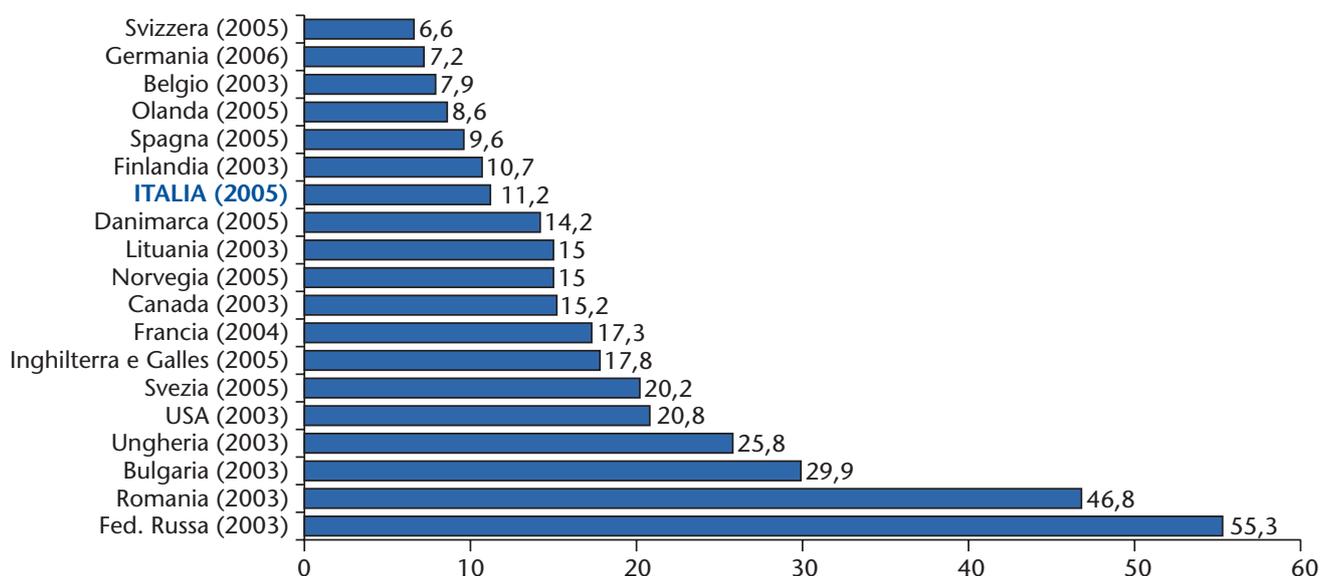
In Italia per l'anno 2006 sono disponibili i valori totali, preliminari, di tutte le Regioni, relativi alle IVG. Sono state notificate 130.033 IVG con un decremento del 2,1% rispetto al dato definitivo del 2005 (132.790 IVG) e un decremento del 44,6% rispetto al 1982. Il tasso di abortività, calcolato utilizzando le stime della popolazione femminile fornite dall'ISTAT, è risultato pari a 9,4 per 1000 donne di età compresa tra 15 e 49 anni, con un decremento del 2,2% rispetto al 2005 e

una riduzione del 45,3% rispetto al 1982. La figura 1 confronta a livello internazionale il tasso di abortività italiano con gli ultimi dati disponibili di altri Paesi. Poiché a livello internazionale il tasso di abortività è calcolato su donne di età

15-44 anni, il dato italiano è stato ricalcolato adeguando il denominatore e fornendo così un valore di 11,2 per 1000⁵⁰.

I sistemi di sorveglianza attivi nei diversi Paesi, che hanno monitorato nel tempo l'introduzione,

Figura 1 – Tassi di abortività per 1000 donne in età 15-44 anni, 2003-2006.



Fonte: Conseil de l'Europe. "Evolution démographique récente en Europe", 2004 - Statistiques nationales OFS - Alan Guttmacher Inst. 2005.

Box

L'USO DI MIFEPRISTONE IN ITALIA

L'impiego del mifepristone in Italia è autorizzato nei seguenti tre casi:

- ai sensi della Legge 648/96, con l'indicazione "Sindrome di Cushing di origine paraneoplastica"
- in corso di sperimentazione clinica
- su richiesta di importazione dall'estero e impiego sulla base delle indicazioni registrate negli altri paesi dell'Unione.

Relativamente alla prima possibilità di impiego, l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche dell'AIFA non registra alcuna richiesta di utilizzo di mifepristone, erogabile a totale carico del SSN ai sensi della legge 648/96 con indicazione terapeutica: "Sindrome di Cushing di origine paraneoplastica".

L'Osservatorio per le Sperimentazioni Cliniche (OsSC), attivo presso l'AIFA⁵¹, registra le seguenti sperimentazioni con mifepristone:

- uno studio prospettico in fase di approvazione. Si tratta di uno studio in aperto, multicentrico, internazionale, per il trattamento sintomatico della sindrome di Cushing causata da secrezione ectopica di ACTH.
- Uno studio già concluso, con un disegno di fase II in aperto sulla sicurezza e attività ANTI-HIV del mifepristone in pazienti affetti da HIV-1.

■ Uno studio in fase di approvazione volto a valutare l'efficacia di mifepristone e misoprostol nell'IVG (Legge 194/1978). In merito alla richiesta d'importazione dall'estero, l'Ufficio Autorizzazione Officine dell'AIFA, responsabile delle autorizzazioni alle importazioni ed esportazioni di medicinali da/verso altri Paesi, che riceve quanto segnalato dagli Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera (USMAF), strutture decentralizzate del Ministero della Salute, ha registrato i seguenti dati di richiesta di importazione:

- nel periodo che va dal 2005 al 2006 il totale delle confezioni (3 compresse da 200 mg per confezione) importate è pari a 802 (il quantitativo del 2005 è minimo rispetto all'anno successivo);
- per l'anno 2007 le confezioni importate fino al mese di giugno sono 203.

Da quanto riferito dalle Regioni, nel 2005 il mifepristone (RU 486) per l'aborto medico, è stato utilizzato in due Regioni (Piemonte e Toscana), per un totale di 132 casi; nel 2006 in cinque Regioni (Piemonte, Trento, Emilia Romagna, Toscana e Marche), per un totale di 1151 casi, pari allo 0,9% delle IVG effettuate nell'anno⁵⁰.

l'utilizzo e la diffusione del mifepristone, insieme all'andamento dei tassi di abortività, mostrano quindi come la disponibilità di questo farmaco e più in generale della procedura dell'aborto medico, possano essere considerati un'opzione fornita dal Servizio Sanitario Nazionale, in linea con le scelte operate da tempo in molti Paesi dell'Unione. **bif**

Bibliografia

- Sitruk-Ware R, Spitz IM. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies. *Contraception* 2003; 68: 409-20.
- Cheng L, Gulmezoglu AM, Van Oel CJ, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001324.
- Lakha F, Ho PC, Van der Spuy ZM, et al. A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double-blind, randomized controlled trial of mifepristone and progestogen-only pill (levonorgestrel). *Hum Reprod* 2007; 22: 2428-36.
- Fedele L, Berlanda N. Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9: 167-77.
- Sartor O, Cutler GB Jr. Mifepristone: treatment of Cushing's syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 506-10.
- Koivisto-Korander R, Leminen A, Heikinheimo O. Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 512-4.
- Spitz IM, Grunberg SM, Chabbert-Buffet N, Lindenberg T, Gelber H, Sitruk-Ware R. Management of patients receiving long-term treatment with mifepristone. *Fertil Steril* 2005; 84: 1719-26.
- Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest* 2006; 24: 727-33.
- WHO. Essential medicines for reproductive health: guiding principles for their inclusion on national medicines lists. March 2006.
- Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002855.
- Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 342: 946-56.
- FDA 2005-07-19. Mifeprex label www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020687s013lbl.pdf
- Kahn JG, Becker BJ, Maclsaal L, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000; 61: 29-40.
- Henderson JT, Hwang AC, Harper CC, Stewart FH. Safety of mifepristone abortions in clinical use. *Contraception* 2005; 72: 175-8.
- Gary MM, Harrison DJ. Analysis of severe adverse events related to the use of mifepristone as an abortifacient. Published Online, 27 Dec 2005, www.theannals.com, DOI 10.1345/aph.1G481.
- Youssef JA, Badr MZ. Hepatocarcinogenic potential of the glucocorticoid antagonist RU486 in B6C3F1 mice: effect on apoptosis, expression of oncogenes and the tumor suppressor gene p53. *Mol Cancer* 2003; 2: 3.
- Jost A. New data on the hormonal requirements of the pregnant rabbit: partial pregnancies and fetal abnormalities after treatment with a hormonal antagonist at subabortifacient doses. *CR Acad Sci* 1986; 303: 281-4.
- AAVV. Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Agenzia Italiana del Farmaco. Roma: Ministero della Salute, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2005 www.farmaciegravidanza.org
- Pons JC, Imbert MC, Elefant E, Roux C, Herschkorn P, Papiernik E. Development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1991; 338: 763.
- Sentilhes L, Patrier S, Chouchene S, et al. Amniotic Band Syndrome with Limb Amputation after Exposure to Mifepristone in Early Pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 51-4.
- Sitruk-Ware R, Davey A, Sakiz E. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy. *Lancet* 1998, 352: 323.
- WHO. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. Geneva: WHO; 2003. Available at: www.who.int/reproductive-health/publications/safe_abortion/safe_abortion.pdf
- WHO Department of Reproductive Health and Research. Highlights of 2003. Geneva: WHO; 2003. Available at: www.who.int/reproductive-health/publications/highlights/hrp_2003_A4.pdf
- WHO. 14th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, March 7-11, 2005, Report. Geneva: WHO, 2005.
- Meckstroth KR, Darney PD. Prostaglandins for first-trimester termination. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 745-63.
- Wiebe E, Dunn S, Guilbert E, Jacot F, Lugtig L. Comparison of abortions induced by methotrexate or mifepristone followed by misoprostol. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 813-9.
- Say L, Kulier R, Gulmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003037.
- Elul B, Ellertson C, Winikoff B, Coyaji K. Side effects of mifepristone-misoprostol abortion versus surgical abortion. Data from a trial in China, Cuba, and India. *Contraception* 1999; 59: 107-114.
- Virk J, Zhang J, Olsen J. Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2007; 357: 648-53.
- Coyaji K, Krishna U, Ambardekar S, et al. Are two doses of misoprostol after mifepristone for early abortion better than one? *BJOG* 2007; 114: 271-8.
- Honkanen H, Piaggio G, von Hertzen H, et al, for the WHO Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. II: Side effects and women's perceptions. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 715-25.
- Creinin MD, Schreiber CA, Bednarek P, Lintu H, Wagner M, Meyn LA for the Medical Abortion at the Same Time (MAST) Study Trial Group. Mifepristone and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 885-94.
- Creinin MD, Fox MC, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA; MOD Study Trial Group. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 851-9.
- Guest J, Chien PF, Thomson MA, Kosseim ML. Randomised controlled trial comparing the efficacy of

- same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. *BJOG* 2007; 114: 207-15.
35. FDA Public Health Advisory. Sepsis and medical abortion 2005: updated November 4 www.fda.gov
 36. Murray S, Woollorton E. Septic shock after medical abortions with mifepristone (Mifeprex, RU 486) and misoprostol. *CMAJ* 2005; 173: 485.
 37. FDA Public Health Advisory. Sepsis and medical abortion update: March 17, 2006 www.fda.gov
 38. FDA Mifeprex (mifepristone) information update: April 10, 2006 www.fda.gov
 39. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 2005; 353: 2352-60.
 40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Clostridium sordellii* toxic shock syndrome after medical abortion with mifepristone and intravaginal misoprostol – United States and Canada, 2001–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 724.
 41. Greene MF. Fatal infections associated with mifepristone-induced abortion. *N Engl J Med* 2005; 353: 2317-8.
 42. FDA Questions and Answers on Mifeprex (mifepristone). August 29, 2007. www.fda.gov
 43. Jones RK, Henshaw SK. Mifepristone for early medical abortion: experiences in France, Great Britain and Sweden. *Perspect Sex Reprod Health* 2002; 34: 154-61.
 44. Institut National d'Études Démographiques (INED), *Statistiques de l'avortement en France, annuaire 1997, 2001, Table 6*, www.ined.fr/IVG/1997/T6_97.html, accessed Aug. 15, 2001; Information and Statistics Division (ISD), Scotland Online, Abortion Act Statistics, 2000, 2001, Table C4, www.show.scot.nhs.uk/isd/sexual_health/Abortion/Abortion_web_pages.pdf, accessed Nov. 6, 2001; National Board of Health and Welfare (NBHW), Centre for Epidemiology, Aborter 1999, Stockholm, Sweden: NBHW, 2000, Tables 5 and 10; and Hedberg C, unpublished tables, Stockholm, Sweden: Socialstyrelsen, 2001.
 45. Office for National Statistics (ONS), *Abortion Statistics: Legal Abortions Carried Out Under the 1967 Abortion Act in England and Wales, 2000*, London: Stationery Office, 2001, Table 2.
 46. Henshaw SK et al. *Readings on Induced Abortion. Volume 2: A World Review 2000*, New York: The Alan Guttmacher Institute (AGI), 2000, Table 2.
 47. G.U. 3 marzo 1999, n 51.
 48. Decreto Ministeriale 11 febbraio 1997 (pubblicato G.U. 27 marzo 1997, n 72). Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero.
 49. Decreto Ministeriale 31 gennaio 2006, modificazioni al D.M. 11 febbraio 1997, recante "Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero".
 50. Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (legge 194/78). Roma, 4 ottobre 2007. www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_679_allegato_pdf (ultimo accesso verificato il 09/10/2007).
 51. http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/cgi-bin/ricerca_sperim_keyword_pp (ultimo accesso verificato il 18/06/07).



REAZIONI
bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

*una rivista nuova
per una Farmacovigilanza nuova*

www.agenziafarmaco.it

bif-iller

Altro che buffetto sulla guancia

[...] Insomma, ci dicono i nuovi medici, siamo stufi d'incarnare agli occhi dei degenti l'idea dell'angelo consolatore. Il malato ha bisogno di ben altro che del buffetto sulla guancia. Di diagnosi corrette, di terapie adeguate, di queste sì ha bisogno.

Abbiamo così un terapeuta d'umore né gaio né triste, di temperamento né pessimista né ottimista, incline a tagliar corto sulle narrazioni sintomatologiche del paziente, più attento a vetrini, lastre, reperti. Difficile cavargli parola di bocca, le spiegazioni ch'egli dà, ma di rado, sono misteriosofiche: sicché, in pratica non capisci se stai migliorando o avvicinandoti rapidamente all'epilogo.

Da: **G. Ghirotti**. Il lungo viaggio nel tunnel della malattia. Torino: EDA, 1973.

Analisi dei segnali: Sindrome di Lyell e allopurinolo

Uno degli scopi principali di un sistema basato sulla segnalazione spontanea è quello di generare "segnali", cioè identificare reazioni avverse non note o rilevare un aumento della frequenza di reazioni già note.

Il sistema ha però dei limiti: non è facile calcolare il dato di incidenza preciso, in quanto le reazioni sono sottosegnalate e non si conosce il numero esatto degli esposti al farmaco.

Nonostante ciò, dalla segnalazione spontanea arrivano molte informazioni sul profilo di rischio di un farmaco. L'aumento negli anni del numero di segnalazioni presenti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ci permette di procedere ad una prima fase che consiste in una selezione quantitativa delle segnalazioni, a cui segue l'analisi di tipo qualitativo.

Il segnale

Una delle reazioni avverse cutanee più gravi conseguenti alla somministrazione di farmaci è la necrolisi epidermica tossica, nota anche con il nome di Sindrome di Lyell (S. di Lyell).

La patologia si manifesta inizialmente con febbre alta e sintomi simil-influenzali seguiti da lesioni mucocutanee, dolore, fotofobia e disturbi congiuntivali^{1,2}.

Le lesioni cutanee, caratterizzate da vescicole e segno di Nikolsky positivo (distacco dell'epidermide da pressione o sfregamento laterale), insorgono su aree diffuse, soprattutto a livello della faccia, del collo e del torace³⁻⁵. Il quadro clinico corrisponde a quello di un grande ustionato.

La S. di Lyell provoca anche lesioni a livello delle mucose³ soprattutto a livello orale, genitale e congiuntivale. Più raramente, si può osservare l'interessamento di diversi apparati come quello gastrointestinale⁶, urinario⁷ e respiratorio^{6,8,9}. Le manifestazioni cliniche più comuni, in questo caso, sono diarrea, difficoltà e dolore durante la minzione, dispnea, ipossia, ipersecrezione bronchiale, tracheobronchiti,

edema polmonare e polmonite.

La complicanza più grave e fortemente invalidante, che si verifica in un'alta percentuale di pazienti, è rappresentata dalle lesioni congiuntivali¹⁰⁻¹². In particolare, il coinvolgimento a livello oculare può variare da una semplice iperemia e congestione dei vasi alla formazione di cicatrici sulle cornee che possono portare a cecità. Possibile anche la cheratinizzazione del bordo congiuntivale che porta a microtraumi ripetuti corneali.

Possono essere presenti anche alterazioni ematologiche^{3,13} quali: anemia, linfopenia e neutropenia.

Soprattutto nel bambino, la S. di Lyell deve essere distinta dalla cosiddetta epidermolisi stafilococcica acuta (*staphylococcal scalded skin syndrome*)¹⁴ che nulla ha a che vedere con la S. di Lyell sopra descritta e che consegue ad una infezione da Stafilococco aureo che produce esotossine epidermolitiche. L'area di distacco è in questo caso intraepidermico e non dermo-epidermico come nella S. di Lyell.

La S. di Lyell è clinicamente correlata alla sindrome di Stevens-Johnson (SSJ): le due entità sono parte dello stesso spettro di manifestazioni cliniche diffe-

rendo per la percentuale di superficie corporea coinvolta⁷: nella SSJ il distacco dermo-epidermico è inferiore al 10%, nella S. di Lyell è superiore al 30%. Distacchi intermedi configurano una "sindrome overlap" SSJ-S. di Lyell.

Entrambe le patologie sono rare, potenzialmente fatali e, per la maggior parte dei casi, di origine iatrogena.

Secondo le più recenti vedute, la SSJ, come sopra definita, deve essere tenuta distinta dall'eritema polimorfo minore o maggiore caratterizzato da lesioni a bersaglio prevalentemente acroposte associate o meno a lesioni mucose. La più comune causa di eritema polimorfo è rappresentata da infezioni virali talora ricorrenti come l'infezione da *herpes simplex*.

L'eziopatogenesi della S. di Lyell non è ancora del tutto chiarita ed è probabilmente legata a più fattori.

Esiste una predisposizione genetica, variabile in funzione dei farmaci interessati, che può coinvolgere tanto gli enzimi connessi con il metabolismo come, ad esempio, una lenta N-acetilazione¹⁵⁻¹⁷, che aplotipi degli antigeni di istocompatibilità.

La maggior parte degli autori

concorda sul fatto che la necrosi sia l'esito di una reazione immunologica cellulo-mediata con attivazione dei meccanismi di apoptosi cellulare e/o citotossicità¹⁸⁻²⁰.

L'incidenza della S. di Lyell e della SSJ è approssimativamente di 2 casi per milione anni/persona. La SSJ (da 1 a 6 casi per milione anni/persona) si verifica più frequentemente rispetto alla S. di Lyell (da 0,4 a 1,2 casi per milione anni/persona)²¹⁻²⁴.

Il tasso di mortalità nella SSJ è generalmente inferiore al 10%, mentre quello della S. di Lyell può arrivare anche al 35%²⁵ e dipende dall'entità del distacco

dermo-epidermico e dall'età del paziente. La sepsi rappresenta la maggiore causa di morte.

Uno studio multicentrico caso-controllo²⁶ ha calcolato il rischio di sviluppare la S. di Lyell o di SSJ con diversi tipi di farmaci. In particolare, il rischio relativo è risultato maggiore per gli antibiotici sulfamidici (RR 172), le aminopenicilline (RR 6,7), i chinolonici (RR 10), le cefalosporine (RR 14), la carbamazepina (RR 90), il fenobarbitale (RR 45), la fenitoina (RR 53), l'acido valproico (RR 25), i FANS-oxicam (RR 72), l'allopurinolo (RR 52) e i corticosteroidi (RR 54).

Per quanto riguarda l'allopuri-

rinolo, utilizzato nel trattamento dell'iperuricemia, i risultati dello studio²⁶ mostrano che, analogamente ad altri farmaci, il rischio di sviluppare la S. di Lyell o di SSJ è maggiore nei primi due mesi di trattamento.

Da circa 20 anni è attivo a livello europeo un registro dei casi di SSJ e S. di Lyell (<http://regiscar.uni-freiburg.de>) cui partecipa il registro italiano coordinato dal Centro Studi GISED presso gli Ospedali Riuniti di Bergamo (www.centrostudigised.it). Tale registro, oltre a raccogliere varie informazioni, fornisce consulenza ai medici prescrittori e ai singoli pazienti.

I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, la banca dati italiana che contiene tutte le sospette reazioni avverse da farmaci (ADR), dal 2001 ai primi 7 mesi del 2007, sono state inserite 16.277 segnalazioni di sospette reazioni avverse cutanee, corrispondenti al 24% del totale delle segnalazioni.

Nell'1,9% (306) dei casi, le reazioni avverse descritte sono state la S. di Lyell e di SSJ. Nello specifico, le segnalazioni riferite alla S. di Lyell sono state 125 (41%), quelle alla SSJ 176 (58%) e, in 5 segnalazioni, sono state indicate entrambe le patologie.

L'89% (272) dei casi è stato definito come grave e il 13% (40) ha avuto esito fatale (figura 1).

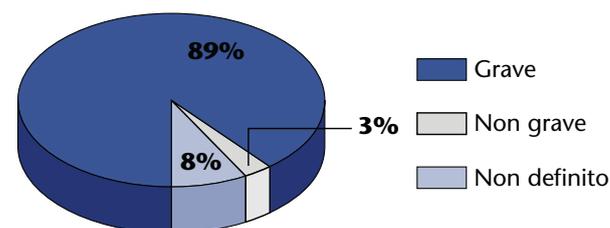
Il rapporto F/M è pari a 1,2 (168 femmine e 138 maschi) e l'età media a 51 anni anche se il maggior numero di pazienti ha una età compresa tra i 19 e i 40 anni (figura 2).

Il 60% delle segnalazioni proviene dalle regioni Lombardia (23%), Sardegna (33%), Emilia Romagna (9%), Veneto (8%) e Sicilia (8%).

Il maggior numero di segnalazioni ha riguardato i farmaci antimicrobici generali per uso sistemico (J), quelli del sistema nervoso centrale (N) e quelli del sistema muscolo-scheletrico (M) (figura 3).

Dalla tabella I, in cui sono indicati i principali farmaci ritenuti responsabili dell'insorgenza

Figura 1 – Gravità delle segnalazioni di sospetta ADR.

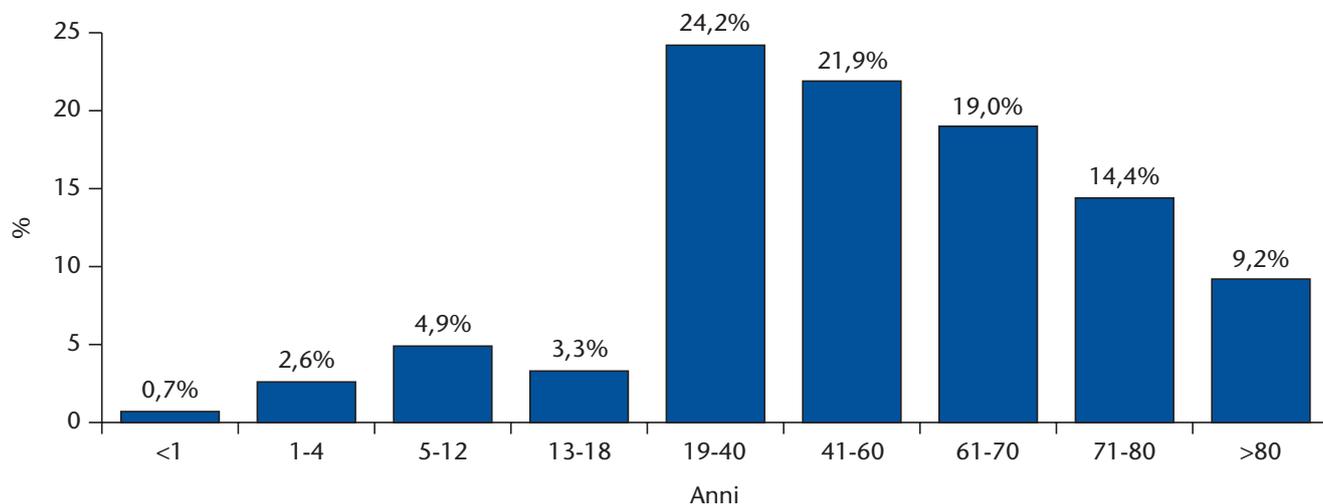
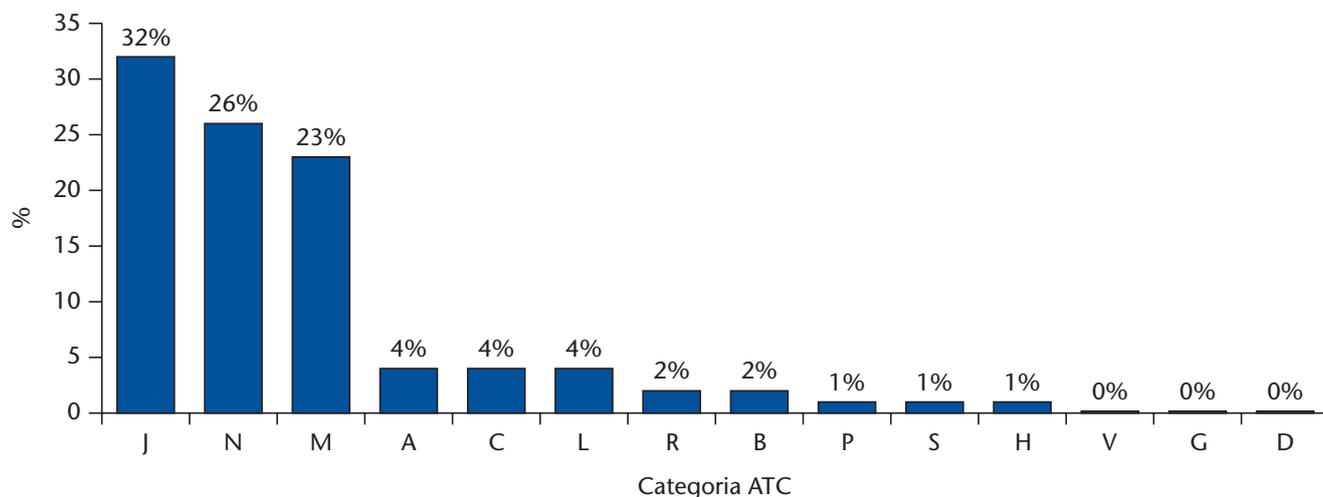


dell'una o dell'altra patologia, si osserva che l'allopurinolo è il farmaco con il più alto numero di segnalazioni (45). In ulteriori 7 segnalazioni l'allopurinolo è stato indicato come farmaco concomitante e, quindi, non strettamente associato alla ADR.

Esaminando in dettaglio le segnalazioni di S. di Lyell e di SSJ da allopurinolo, si osserva che il 60% di esse ha riguardato la S. di Lyell.

La quasi totalità di queste segnalazioni è stata definita come grave e, per il 25% dei casi, l'esito è stato fatale.

La maggior parte dei casi segnalati si è verificata in media dopo circa 21 giorni di uso continuativo del farmaco (con un intervallo tempora-

Figura 2 – Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età.**Figura 3** – Distribuzione delle segnalazioni per categoria ATC dei farmaci sospetti.

le da 1 a 67 giorni) ad un dosaggio medio di 238 mg/die per paziente. La media del numero di trattamenti farmacologici concomitanti per paziente è stata pari a 4,8 (con un range variabile da 0 a 17 farmaci concomitanti per paziente).

L'età avanzata sembrerebbe essere un fattore di rischio; infatti, l'età media dei pazienti in trattamento con allopurinolo e per i quali è stata fatta la segnalazione di S. di Lyell o di SSJ è risultata pari a 68,6 anni.

Prendendo in considerazione tutte le segnalazioni di ADR da allopurinolo, si nota che il 62%

di esse ha riguardato le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Da un'attenta analisi di queste segnalazioni, si rileva che molte di esse descrivono delle manifestazioni cliniche riconducibili alla S. di Lyell o SSJ. Di conseguenza, è probabile che il reale numero delle segnalazioni associate alle due patologie in questione sia più alto.

Confrontando i dati di vendita (numero di confezioni vendute) dell'allopurinolo, contenuti nella banca dati SIRIO (Sistema Rapporti Informativi On Line del Ministero della Salute), con il totale delle segnalazioni di ADR da allopurinolo,

Tabella I – Principali farmaci associati a S. di Lyell e SSJ.

Principio Attivo	N° segnalazioni
Allopurinolo	45
Fenobarbitale	34
Paracetamolo	24
Nimesulide	21
Amoxicillina+ac. clavulanico	17
Ceftriaxone	16
Lamotrigina	14
Sulfametossazolo+trimetoprim	13
Carbamazepina	12
Fenitoina	10
Ciprofloxacina	10
Amoxicillina	10
Claritromicina	9

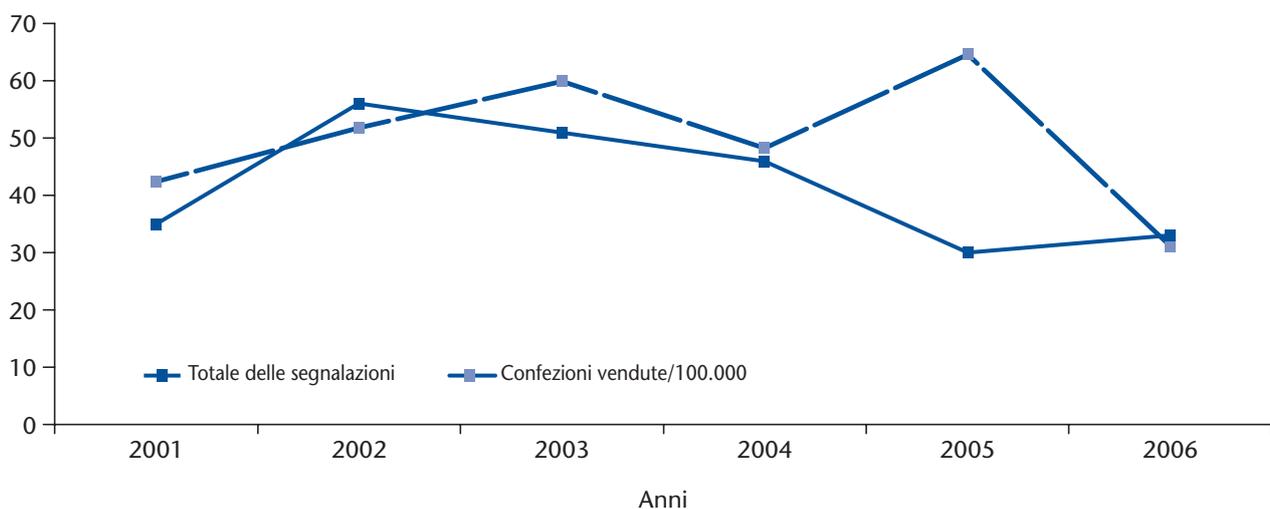
si osserva un aumento del tasso di segnalazione. Infatti, nell'anno 2006, mentre i dati di vendita registrano una notevole riduzione rispetto all'anno precedente, il numero delle segnalazioni rimane pressoché costante con un leggero trend in crescita (figura 4). È probabile che ciò sia dovuto ad un'aumentata sensibilità degli operatori sanitari nei confronti della segnalazione spontanea. Nonostante nel Riassunto delle Caratteristiche del

Prodotto (RCP) dei medicinali a base di allopurinolo sia riportato che la frequenza di insorgenza della S. di Lyell e della SSJ è rara, è opportuno che i medici, all'atto della prescrizione, oltre a considerarne l'efficacia, non trascurino i rischi a cui il paziente potrebbe essere esposto.

Particolare attenzione va rivolta alle condizioni cliniche di base del paziente e ai farmaci con cui il paziente è in terapia, poiché essi rappresentano fattori scatenanti nel soggetto predisposto. In generale, tra i fattori predisponenti sono ben noti l'infezione da HIV, una storia di radioterapia recente e malattie reumatologiche. Nel caso specifico dell'allopurinolo, dosi superiori a 200 mg/die ed età avanzata sembrerebbero costituire fattori di rischio aggiuntivi. I dati della segnalazione spontanea sottolineano l'importanza di mantenere un alto indice di attenzione nei confronti dei pazienti in trattamento con allopurinolo e di valutare attentamente le eventuali manifestazioni cliniche prodromiche di S. di Lyell in modo da intervenire tempestivamente. **bif**

“I dati mostrano che l'allopurinolo è il farmaco più frequentemente riportato come causa di S. di Lyell e di Stevens-Johnson”

I dati della segnalazione spontanea sottolineano l'importanza di mantenere un alto indice di attenzione nei confronti dei pazienti in trattamento con allopurinolo e di valutare attentamente le eventuali manifestazioni cliniche prodromiche di S. di Lyell in modo da intervenire tempestivamente. **bif**

Figura 4 – Andamento temporale dei dati di vendita e di tutte le segnalazioni di ADR da allopurinolo.

Bibliografia

- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92.
- Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 419.
- Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1039.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1160.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272.
- Roupe G, Ahlmen M, Fagerberg B, Suurkula M. Toxic epidermal necrolysis with extensive mucosal erosions of the gastrointestinal and respiratory tracts. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 80: 145.
- Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997; 24: 726.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1237.
- Kim MJ, Lee KY. Bronchiolitis obliterans in children with Stevens-Johnson syndrome: follow-up with high resolution Ct. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 22.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1160.
- Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llodes J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995; 102: 1669.
- Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, et al. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2002; 109: 74.
- Westly ED, Weschler HL. Toxic epidermal necrolysis. Granulocytic leucopenia as a prognostic indicator. *Arch Dermatol* 1984; 120: 721.
- Patel GK, Finlay AY. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 165-75.
- Wolkenstein P, Carriere V, Charue D, et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 255.
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 4134-9.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490.
- Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 155.
- Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1209-15.
- Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37.
- Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991; 127: 839.
- Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43.
- Naldi L, Locati F, Marchesi L, Cainelli T. Incidence of toxic epidermal necrolysis in Italy. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1103-4.
- Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8: 5.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600.

a proposito di...

Peridon® e bambini

Nell'ambito dell'attività di monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni a farmaci, attraverso la Rete di Farmacovigilanza, è emersa una maggiore frequenza di segnalazioni di reazioni avverse a domperidone in età pediatrica relativamente alle supposte della specialità medicinale Peridon®. Il domperidone è un antagonista della dopamina con proprietà antiemetiche; è presente sul mercato con diversi nomi commerciali e diverse formulazioni tra cui le supposte e le sospensioni orali utilizzabili nei bambini.

Si tratta di 45 casi di reazioni avverse alla specialità medicinale Peridon® insorte tra gennaio 2001 e luglio 2007; 15 di queste sono rappresentate da reazioni avverse gravi e riguardano 11 bambini e 4 adulti. Tutti i dati inerenti le segnalazioni sono stati sottoposti all'attenzione del Gruppo di esperti sui farmaci pediatrici dell'AIFA che ha avviato un'analisi approfondita sul trattamento del vomito nei bambini, finalizzata all'elaborazione di un documento informativo per gli operatori sanitari. In attesa del completamento dei lavori, il Gruppo di esperti raccomanda ai pediatri di prescrivere le supposte di domperidone solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo bambino e nel rispetto delle modalità di utilizzo autorizzate per il prodotto.

Pubblicazione di case report: il ritardo delle informazioni in farmacovigilanza

Il sistema nazionale di farmacovigilanza raccoglie e valuta le informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse (ADR), all'uso improprio nonché all'abuso degli stessi tenendo conto anche dei dati relativi ai consumi dei medesimi¹.

Le fonti di tali informazioni sono di diverso tipo: segnalazioni spontanee, rapporti periodici di sicurezza delle aziende (PSUR), studi clinici ed epidemiologici, sistemi di farmacovigilanza di altri paesi, database relativi all'esposizione, letteratura scientifica.

A prescindere dalle segnalazioni spontanee trasmesse dagli operatori sanitari, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali in accordo alle disposizioni vigenti² sono tenuti a trasmettere entro 15 giorni all'autorità regolatoria qualsiasi altra sospetta reazione avversa di cui siano venuti a conoscenza, ad effettuare periodicamente uno screening della letteratura e a notificare gli eventuali casi di reazione avverse pubblicati.

Al fine di poter gestire elettronicamente, in un unico database nazionale, oltre alle segnalazioni spontanee anche i "casi riportati in letteratura", è stata realizzata un'apposita sezione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

A partire dal 20 febbraio 2007 in questa sezione le aziende farmaceutiche inseriscono direttamente le schede di segnalazione o Individual Case Safety Report (ICSR), elaborate sulla base dei dati relativi al caso pubblicato di

reazione avversa verificatosi in Italia con un medicinale di propria titolarità.

Dopo i primi due mesi di raccolta sistematica dei dati provenienti dagli ICSR e dalle schede di segnalazione spontanea è stato effettuato un confronto tra le due diverse fonti di informazione.

Partendo dagli ICSR inseriti nella RNF, sono state esaminate le pubblicazioni originarie i cui estremi sono riportati nella scheda. Solo per un ICSR non è stato possibile acquisire l'articolo ed è stato considerato l'abstract.

Ai fini del confronto tra ICSR da letteratura e segnalazioni spontanee sono stati esclusi i casi provenienti da pubblicazioni di studi o da revisioni di casistiche o di database; il confronto è stato quindi limitato ai case report (19) e/o lettere all'editore (12).

Tra il 20 febbraio e il 20 aprile 2007 sono stati inseriti 182 casi da letteratura di cui 112 gravi e 1563 segnalazioni spontanee di cui 425 gravi (tabella I).

In merito alla gravità 25 segnalazioni provenienti dalla letteratura sono relative a decessi, 10 ad ospedalizzazioni o suoi prolungamenti, 1 ad invalidità, 2 a pericoli di vita e 73 ad altre condizioni clinicamente rilevanti.

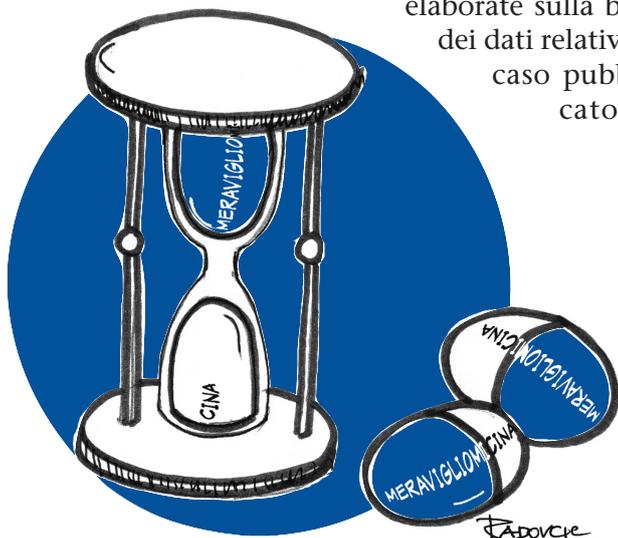
Le principali differenze tra le due tipologie di segnalazioni riguardano la carenza di informazioni relative al caso pubblicato, con dati incompleti soprattutto relativamente al paziente e ai farmaci, in particolare su dosaggi e durata di terapia. Raramente sono riportate le date di insorgenza della reazione o l'epoca in cui il caso è stato osservato.

Notevolmente differenti sono i tempi di disponibilità delle informazioni tra le segnalazioni spontanee e quelle da letteratura; queste ultime arrivano a conoscenza delle autorità regolatorie molto tardivamente rispetto all'epoca dei fatti.

I lavori considerati non riportavano la stessa tipologia di informazione relativa alle date da con-

Tabella I – Segnalazioni di ADR spontanee e da letteratura inserite nella RNF.

Fonte delle segnalazioni di ADR	N. ADR	
	Gravi	Totali
Spontanee	425	1563
Letteratura	112	182



frontare. In tabella II vengono sintetizzate le tipologie di date presenti nei case report e nelle lettere all'editore. Ne consegue che il ritardo della disponibilità delle informazioni è stato calcolato sulla base dell'invio o dell'accettazione dell'articolo all'editore e l'epoca di pubblicazione. Non si sa se gli articoli pubblicati siano stati in precedenza rifiutati da altri editori; è quindi presumibile che il tempo intercorso tra l'osservazione e la pubblicazione sia maggiore di quello che è stato riscontrato.

Incrociando le date di ricezione/accettazione dell'articolo sono stati riscontrati tempi di pubblicazione variabili da un minimo di 23 giorni per la pubblicazione on line (un caso) a 15 mesi (tabella III).

Per tre case report è stato identificato solo l'anno di pubblicazione che coincide con quello di accettazione del testo proposto.

Da notare che nei rari casi in cui era riportata anche la data di insorgenza della reazione, è stato riscontrato che la stessa risaliva anche a due o più anni prima della pubblicazione. Infine va evidenziato che è stato identificato un solo case report in precedenza notificato alla RNF come segnalazione spontanea.

Anche se il periodo di osservazione è stato limitato a due mesi ed è stato possibile verificare la tempistica solo su 15 pubblicazioni, emerge il dato preoccupante che le informazioni relative a casi spesso gravi, e potenzialmente rilevanti per la

farmacovigilanza, si rendono disponibili per le autorità regolatorie con un notevole ritardo rispetto all'epoca in cui si sono verificati i fatti. Non si comprende perché una pubblicazione di un case report non possa essere preceduta dalla segnalazione spontanea all'autorità. Nella realtà italiana l'inserimento nella RNF della segnalazione rende immediatamente disponibili le informazioni all'AIFA, alle Regioni e ai titolari di AIC coinvolti per il caso specifico; il giorno dopo le stesse informazioni sono disponibili (attraverso il trasferimento dei dati in Eudravigilance) all'EMA e agli Stati Membri dell'Unione Europea. Infine ogni tre mesi i dati delle segnalazioni spontanee italiane sono trasferite anche nel database dell'OMS presso il WHO-Collaborating Center di Uppsala.

Questo sistema di rapida diffusione delle informazioni consente di identificare un segnale e di attivare, se necessario, valutazioni sulla sicurezza mirate all'adozione di misure cautelative a tutela della salute pubblica.

Gli autori dovrebbero prendere coscienza della responsabilità che si assumono nello scegliere la strada più lunga nel divulgare le loro conoscenze.

Il ritardo che si crea potrebbe esporre altri pazienti agli stessi rischi osservati e che in alcune situazioni potrebbero essere evitati.

Recentemente è stata pubblicata la linea-guida "Guidelines for Submitting Adverse Event Reports for Publication"³ che fornisce uno standard di riferimento per la pubblicazione dei casi report indicando quali informazioni devono essere considerate e riportate per richiedere la pubblicazione del caso compreso il codice identificativo della segnalazione alle autorità.

Il rispetto di questa linea-guida da parte di autori ed editori potrebbe effettivamente migliorare la situazione, che andrà monitorata e rivalutata in futuro. **bif**

Tabella II – Presenza di informazioni relative alle date.

	Numero case report	Numero lettere
a) data di insorgenza reazione	5	2
b) data di ricezione testo	11	5
c) data di accettazione testo	11	5
d) b+c	8	5
e) a+b+c	2	0

Tabella III – Tempi di pubblicazione.

Tempi pubblicazione	Case report/ case report on line	Lettere/ Lettere on line
< 3 mesi	1/3	n.d.
4-6 mesi	1/1	2/1
6-12 mesi	1/1	2
> 12 mesi	2	n.d.

n.d. = dato non disponibile.

Bibliografia

1. D.Lgs. 219/2006. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relative ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. S.O. alla G.U. n. 142 del 21/06/2006.
2. EudraLex Volume IX. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm> (accesso verificato il 02/10/2007).
3. Kelly W, Arellano F, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. Drug Saf 2007; 30: 367-73.

Si pubblicano di seguito, in forma sintetica, Dear Doctor Letter (DDL) recentemente inviate ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali.

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

Si ricorda inoltre che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere via fax all'Ufficio Farmacovigilanza: 06/59784142 o al numero verde del Servizio d'Informazione sul Farmaco Farmaci-line: 800 571661.

Specialità:

SILOMAT® (SCIROPPO E GOCCE)

Principio attivo:

clobutinolo

Azienda:

Boehringer Ingelheim.

Indicazioni: sedativo della tosse.

Informazioni di sicurezza: ritirato dal commercio mondiale in via cautelativa. Il provvedimento si è reso necessario a seguito dei risultati preliminari ottenuti da uno studio clinico con clobutinolo che ha evidenziato un prolungamento dell'intervallo QTc su volontari sani.

Per ulteriori approfondimenti, nella pagina successiva sono pubblicate le domande e risposte.

agosto 2007

Specialità:

VIRACEPT®

Principio attivo:

nelfinavir

Azienda:

Roche

Indicazioni: infezione da HIV in associazione con altri antiretrovirali.

Informazioni di sicurezza: in seguito al ritiro dal mercato disposto a giugno, dovuto alla contaminazione del principio attivo con l'estere etilico dell'acido metansulfonico, sono stati istituiti due **Registri Pazienti** al fine di monitorare coloro che sono stati potenzialmente esposti alla sostanza contaminante.

Per ulteriori approfondimenti, sul portale dell'AIFA sono disponibili le domande e risposte.

luglio 2007

Specialità:

AGRADIL®

Principio attivo:

veralipride

Azienda:

Sanofi-Aventis

Indicazioni: trattamento dei sintomi vasomotori associati alla menopausa.

Informazioni di sicurezza: ritirato dal commercio in seguito alla decisione espressa a livello europeo. Il Comitato scientifico per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ritiene che i limitati benefici della veralipride non bilancino i rischi legati alla sua attività dopamino-antagonista, tra cui i disturbi extrapiramidali.

Per ulteriori approfondimenti, sul portale dell'AIFA sono disponibili le domande e risposte e il comunicato stampa dell'EMA.

luglio 2007

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.

Ritiro mondiale del Silomat[®] (clobutinolo): domande e risposte

● Che cos'è il Silomat[®] e cosa contiene?

È un farmaco impiegato in forma di sciroppo e gocce che contiene clobutinolo, un principio attivo che agisce come sedativo antitosse nelle affezioni broncopolmonari.

● Quali sono le indicazioni terapeutiche delle specialità contenenti Silomat[®]?

Come antitosse nella terapia delle affezioni broncopolmonari.

● Perché è stato sospeso dal commercio e ritirato?

Tale provvedimento si è reso necessario in via cautelativa a seguito di studi condotti su volontari sani dalla Ditta produttrice che hanno evidenziato la possibilità di un aumento del rischio di aritmie cardiache.

● In Italia ci sono state segnalazioni di aritmie?

No, nei 36 anni di commercializzazione del farmaco, non sono pervenute segnalazioni relative a disordini cardiaci.

● Cosa devo fare con la confezione che ho comprato?

L'AIFA e la Ditta raccomandano di sospendere l'impiego del medicinale e rivolgersi al medico.

● Ci sono alternative terapeutiche?

Sì, si rivolga al suo medico o al suo farmacista per eventuali sostituzioni appropriate.

● Come agisce il clobutinolo?

Inibisce il centro della tosse a livello del Sistema Nervoso Centrale.

● Come viene metabolizzato ed eliminato?

Viene metabolizzato per via epatica ed eliminato per via renale; l'80-90% di una dose è eliminata nelle urine entro 96 ore dalla somministrazione.

● È necessaria la ricetta per acquistare questo farmaco?

Lo sciroppo è un OTC, quindi può essere venduto al pubblico senza l'obbligo di una ricetta medica, mentre la formulazione in gocce è vendibile solo dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

● Il clobutinolo è presente in altre specialità medicinali?

Non sono in vendita in Italia altre specialità medicinali contenenti clobutinolo.

a proposito di...

Rimonabant e depressione

La revisione dei dati di sicurezza disponibili per Acomplia[®] (rimonabant), relativamente alle reazioni avverse psichiatriche, ha evidenziato che il rischio di depressione, inclusi i casi di ideazione suicidaria e i casi di tentativo di suicidio, è quasi raddoppiato nei pazienti in trattamento con Acomplia[®] rispetto ai pazienti obesi o in sovrappeso non trattati con il farmaco.

Per questo motivo è stato deciso a livello europeo di inserire la controindicazione all'uso in pazienti affetti da depressione maggiore o in trattamento con farmaci antidepressivi.

Per ulteriori approfondimenti, sul portale dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it), nella sezione di farmacovigilanza, sono disponibili le domande e risposte e il comunicato stampa dell'Agenzia europea dei medicinali tradotto in italiano.

Terapia ormonale sostitutiva: lo studio WISDOM

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è impiegata per controllare i sintomi tipici della menopausa, quali disturbi vasomotori, sudorazioni not-

turne, secchezza vaginale e la sua efficacia per queste indicazioni non è stata messa in discussione dagli ultimi trial pubblicati.

Il ruolo della TOS nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica è stato invece pesantemente confutato.

TITOLO

Morbilità registrate dallo studio internazionale sulla terapia a lunga durata a base di estrogeni dopo la menopausa (WISDOM): trial controllato randomizzato della terapia ormonale sostitutiva nelle donne in postmenopausa.

(Titolo originale: *Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women*).

AUTORI

Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, DeStavola BL, Rose S, Dowell A, Wilkes HC, Darbyshire JH, Meade TW.

RIVISTA

BMJ 2007; 335: 239-50.

SPONSOR

Non sono stati dichiarati sponsor.

Contesto e motivazione della ricerca

Questa analisi nasce con l'obiettivo di verificare le prove di efficacia presenti in letteratura a sostegno dell'utilizzo della terapia ormonale sostit-

tiva (TOS) a lungo termine per la prevenzione di patologie nelle donne in postmenopausa. Dieci trial controllati randomizzati hanno esaminato i rischi e i benefici della TOS nelle donne in postmenopausa. Tre trial negli USA, due nel Regno Unito e uno in Estonia hanno mostrato che la terapia non protegge dall'insorgenza di malattie cardiovascolari e anzi può aumentarne il rischio.

Era già noto, sulla base di dati di un trial di dimensioni più ampie e l'unico disegnato per valutare la prevenzione delle patologie cardiovascolari (lo studio americano Women's Health Initiative - WHI^{1,2}), che le donne di età compresa tra i 50 e i 79 anni in trattamento combinato estroprogestinico presentavano un aumento significativo del rischio di stroke, embolia polmonare e cancro al seno, ed una diminuzione del rischio di fratture all'anca e cancro coloretale rispetto alle pazienti che assumevano placebo. Questo studio ha rilevato che la terapia combinata di estrogeni e progestinici può aumentare gli eventi coronarici nelle donne più anziane (età 70-79) durante il primo anno di trattamento. In generale, pare che i rischi evidenziati nello studio WHI controbilancino i benefici, e il braccio in trattamento combinato di estrogeni e progestinici è stato chiuso prematuramente dopo un fol-

low-up medio di 5,2 anni.

Nel 1989 il Medical Research Council (MRC) del Regno Unito ha ritenuto necessario condurre un trial controllato randomizzato per valutare i rischi e i benefici a lungo termine della TOS. Sono stati inizialmente condotti degli studi di fattibilità finché non è stato garantito il finanziamento per il Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM), il cui reclutamento è iniziato nel 1999.

Metodi

L'arruolamento ha avuto luogo nell'ambito della medicina di base. Nel Regno Unito le partecipanti sono state seguite tramite 384 centri di medicina generale appartenenti al MRC General Practice Research Framework. Hanno inoltre partecipato 91 centri in Australia e 24 in Nuova Zelanda. Un totale di 284.175 pazienti sono state registrate nei centri partecipanti (224.075 provenivano dal Regno Unito, 36.210 dall'Australia, e 23.890 dalla Nuova Zelanda). Di queste 226.282 erano eleggibili per la sperimentazione. Le pazienti eleggibili dovevano essere donne in postmenopausa, che non avevano avuto alcun ciclo mestruale negli ultimi 12 mesi o erano state sottoposte ad isterectomia.

Tra i criteri di esclusione vi erano: pregressa storia personale di cancro al seno; qualsiasi altro tipo di cancro negli ultimi 10 anni, ad eccezione del tumore delle cellule squamose o basali della pelle, endometriosi o iperplasia endometriale; tromboembolismo venoso; infarto del miocardio; angina instabile; incidente cerebrovascolare; emorragia subaracnoidea; attacco ischemico transitorio; impiego della TOS negli ultimi 6 mesi.

Scopo dello studio era reclutare almeno 22.300 donne in postmenopausa e valutare il profilo rischio-beneficio a lungo termine della TOS con particolare enfasi sulle malattie cardiovascolari e la demenza. Il disegno ha reso possibili due confronti: terapia combinata estroprogestinica vs placebo e, nelle donne sottoposte a isterectomia, estrogeno da solo vs terapia combinata di estrogeno e progestinico.

Il reclutamento (iniziato nel 1999 nel Regno Unito e nel 2000 in Australia e Nuova Zelanda) era ancora in corso quando, nel 2002, il MRC ha interrotto il trial a seguito della pubblicazione dei primi risultati provenienti dal braccio dello studio WHI in trattamento combinato di estrogeno e progestinico.

Data la prematura chiusura del trial, la durata media del follow-up è stata di 11,9 mesi (interquartile 7,3-19,6) con una durata totale del follow-up di 6498 anni-donna.

Risultati

Gli outcome primari erano: malattia cardiovascolare, fratture osteoporotiche e cancro al seno. Gli outcome secondari erano: mortalità per cancro

al seno, altri tumori, decesso per altre cause, tromboembolia venosa, malattia cerebrovascolare e demenza.

Il numero totale di eventi per tutti gli outcome dello studio è stato basso dal momento che il trial è stato interrotto prematuramente.

Rispetto alle pazienti che assumevano placebo, quelle in trattamento con terapia combinata hanno mostrato un significativo aumento di eventi cardiovascolari (26,9 vs 0 per 10.000 anni-donna, $P=0,016$) e di tromboembolismo venoso (85,1 vs 11,5 per 10.000 anni-donna, hazard ratio 7,36 [2,20-24,60] $P<0,001$) e una riduzione non significativa nell'incidenza di fratture osteoporotiche (155,3 vs 226,2 per 10.000 anni-donna, hazard ratio 0,69 [0,46-1,03], $P=0,07$) (tabella I).

Gli 11 eventi cardiovascolari registrati si sono tutti verificati nelle pazienti randomizzate a TOS (nove in terapia combinata e due in trattamento con soli estrogeni). Tutte le pazienti, tranne due, avevano più di 64 anni e presentavano uno o più fattori di rischio cardiovascolare.

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa degli eventi cerebrovascolari tra il gruppo placebo con un'incidenza di 73,4 (IC 95%: 46,8-115,0) per 10.000 anni-donna e il gruppo in terapia combinata con un'incidenza di 53,8 (IC 95%: 31,9-90,9) (hazard ratio 0,73 [0,37-1,46], $P=0,38$).

Il numero di partecipanti e il numero di eventi nel confronto tra terapia a base di estrogeno e progestinico vs estrogeno da solo sono stati inferiori rispetto a quelli presenti nel confronto tra terapia combinata di estrogeno e progestinico vs placebo. Si ritiene tuttavia che nel gruppo in

trattamento con terapia combinata vi sia stato un aumento di eventi cardiovascolari (47,8 vs 23,6 per 10.000 anni-donna, hazard ratio 2,03 [0,37-11,09] $P=0,40$) e di tromboembolismo venoso (84,3 vs 35,3 per 10.000 anni-donna, hazard ratio 2,39 [0,62-9,24], $P=0,19$) (tabella I).

Conclusioni

I dati provenienti dallo studio WISDOM suggeriscono che le donne che iniziano o riprendono la terapia combinata di estrogeno e progestinico in media 14 anni dopo la menopausa sono ad aumentato rischio di patologie cardiovascolari e tromboembolismo venoso, almeno nei primi anni del trattamento. È stata riscontrata una diminuzione del rischio di fratture osteoporotiche e nessuna differenza nel rischio di stroke o cancro.

Questi risultati sono in accordo con quanto riscontrato nel braccio dello studio WHI in trattamento combinato estroprogestinico, e dimostrano che la terapia combinata non dovrebbe essere somministrata, per la prevenzione delle patologie cardiovascolari, nelle donne più anziane in postmenopausa.

Lo studio WHI e lo studio WISDOM non hanno tuttavia risposto alla questione dei benefici a lungo termine della TOS nelle donne che iniziano la terapia intorno alla menopausa per controllarne i sintomi. Hanno dimostrato che in generale non vi è alcun beneficio per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, e vi sono dei potenziali rischi nelle donne con lievi sintomi di deficienza di estrogeni che iniziano la TOS diversi anni dopo la menopausa.

Tabella I – Outcome clinici primari e secondari di WISDOM per durata del follow-up e trattamento randomizzato*.

Outcome	Totale (n=5692)	Terapia combinata vs placebo		Terapia combinata vs terapia a base di estrogeni	
		Terapia combinata (n=2196)	Placebo (n=2189)	Terapia combinata (n=815)	Terapia a base di estrogeni (n=826)
Patologie cardiovascolari					
Angina instabile	6	3	0	3	1
Infarto del miocardio non fatale	6	4	0	1	2
Infarto del miocardio fatale	0	0	0	0	0
Decesso coronarico improvviso	1	0	0	0	1
Qualsiasi delle patologie sopra menzionate	11	7	0	4	2
Incidenza (IC 95%)†	17,0 (9,4-30,6)	26,9 (12,8-56,4)	0	47,8 (18,0-127,5)	23,6 (5,9-94,4)
Hazard ratio (IC 95%); P value		NA; 0,016		2,03 (0,37-11,09); 0,40	
Patologie cerebrovascolari					
Non fatali	36	13	19	4	4
Fatali	1	1	0	0	0
Fatali o non fatali	37	14	19	4	4
Incidenza (IC 95%)†	57,2 (41,4-78,9)	53,8 (31,9-90,9)	73,4 (46,8-115,0)	47,9 (18,0-127,6)	47,1 (17,7-125,6)
Hazard ratio (IC 95%); P value		0,73 (0,37-1,46); 0,38		1,01 (0,25-4,04); 0,99	
Tromboembolismo venoso					
Trombosi venosa profonda	18	13	1	5	3
Embolia polmonare	14	10	2	2	1
Tromboembolia fatale	3	2	0	0	1
Qualsiasi delle patologie sopra menzionate	30	22	3	7	3
Incidenza (IC 95%)†	46,4 (32,4-66,3)	85,1 (56,0-129,2)	11,5 (3,7-35,7)	84,3 (40,2-176,9)	35,3 (11,4-109,5)
Hazard ratio (IC 95%); P value		7,36 (2,20-24,60); <0,001		2,39 (0,62-9,24); 0,19	
Fratture osteoporotiche					
Anca	5	2	3	1	0
Altre	108	38	55	11	8
Qualsiasi	113	40	58	12	8
Incidenza (IC 95%)†	176,1 (146,5-211,8)	155,3 (114,0-211,8)	226,2 (174,9-292,6)	144,5 (82,1-254,4)	94,4 (47,2-188,8)
Hazard ratio (IC 95%); P value		0,69 (0,46-1,03); 0,07		1,52 (0,62-3,72); 0,35	
Tumori					
Seno	16	5	7	3	2
Colon retto	6	2	2	1	2
Altri	37	15	16	4	3
Qualsiasi	59	22	25	8	7
Incidenza (IC 95%)†	91,3 (70,7-117,8)	84,8 (55,8-128,7)	96,5 (65,2-142,8)	96,0 (48,0-192,0)	82,8 (39,5-173,6)
Hazard ratio (IC 95%); P value		0,88 (0,49-1,56); 0,65		1,16 (0,42-3,20); 0,78	
Decesso					
Tumore al seno	0	0	0	0	0
Tumore coloretale	1	1	0	1	0
Altri tumori	5	2	3	0	0
Cardiovascolari	1	0	0	0	1
Cerebrovascolari	1	1	0	0	0
Tromboembolia venosa	3	2	0	0	1
Altre cause	4	2	2	0	0
Tutti i decessi	15	8	5	1	2
Incidenza (IC 95%)†	23,1 (13,9-38,3)	30,7 (15,3-61,3)	19,2 (8,0-46,1)	11,9 (1,7-84,7)	23,5 (5,9-94,0)
Hazard ratio (IC 95%); P value		1,60 (0,52-4,89); 0,40		0,51 (0,05-5,58); 0,57	
Qualsiasi evento	242	99	104	35	23
Incidenza (IC 95%)†	382 (337,4-434,0)	390,9 (321,0-476,1)	410,9 (339-497,9)	429,9 (308,6-598,7)	274,6 (182,5-413,2)
Hazard ratio (IC 95%); P value		0,95 (0,72-1,25); 0,72		1,56 (0,92-2,64); 0,09	

*Alcuni eventi risultano in entrambi i confronti. †L'incidenza è per 10.000 anni-donna.

TOS: la necessità di informare le donne

I risultati dello studio WISDOM presentati in questa rubrica confermano quanto già era emerso da studi precedenti (soprattutto dallo studio Woman Health Initiative-WHI^{1,2}) riguardo all'uso della TOS nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Nello specifico, nello studio si analizza una popolazione non selezionata come provenienza (le donne sono state reclutate nell'ambito della medicina di base), ma di una particolare fascia di età tra le utilizzatrici della TOS: donne in menopausa da circa 15 anni e con un'età media di 63 anni.

Pur con i limiti dello studio, dovuti al fatto che il reclutamento e il follow-up sono stati interrotti molto prima del previsto in seguito alla pubblicazione dei primi dati del WHI, il risultato principale di questa ricerca nel gruppo delle donne trattate con estro-progestinici va in senso opposto a quanto previsto: il numero di eventi cardiovascolari (infarto, angina, morte cardiaca improvvisa) e di malattia tromboembolica risultano significativamente maggiori rispetto alle donne che non assumono alcuna terapia, pur dopo un breve periodo di trattamento (mediamente 12 mesi), anche in assenza di particolari fattori di rischio cardiovascolari o di anamnesi positiva per trombosi venosa profonda e tromboembolismo.

Dallo studio WISDOM, quindi, non emergono nuove indicazioni o controindicazioni alla TOS rispetto a quanto già si sapeva sull'argomento: nella pratica clinica il medico che suggerisce, ad una donna in menopau-

sa da tempo, di iniziare una terapia ormonale allo scopo di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare non avrà alcuna evidenza scientifica alla base del suo operato e la esporrà, soprattutto nel primo anno di trattamento, ad un maggior rischio di infarto e di morte cardiaca improvvisa.

I dati emersi, quindi, non devono creare allarmismo in quelle donne che, nei primi anni della menopausa, decidono di impiegare la TOS per controllare le manifestazioni cliniche della carenza estrogenica; la TOS presenta infatti una buona efficacia sui sintomi³. Se una donna non presenta peculiari controindicazioni alla terapia, come malattie tromboemboliche pregresse, importanti fattori di rischio cardiovascolari, carcinoma mammario od endometriale e epatopatie, può quindi trarre beneficio dalla terapia per alleviare sintomi spesso causa di forte disagio.

Attualmente, le formulazioni impiegate nella pratica clinica a questo scopo sono costituite da preparazioni orali o transdermiche contenenti estrogeni, in alcuni casi associati ad un progestinico (donne non isterectomizzate).

I trial hanno evidenziato⁴ che si ottiene un buon controllo dei sintomi somministrando da 0,3 a 0,625 mg/die di estrogeni coniugati, 1-2 mg/die di estradiolo valerato per via orale, mentre per via transdermica le concentrazioni efficaci vanno da 25 a 100 µg di estradiolo al giorno. Sono in commercio anche formulazioni in gel per uso transdermico contenenti estradiolo: il limite di queste formulazioni è l'assorbimento.

Le associazioni estro-progestiniche, che si impiegano in donne non isterectomizzate, con-

tengono quale progestinico il medossiprogesterone, la cui somministrazione in combinazione è necessaria per ridurre l'aumento del rischio di carcinoma endometriale associato all'uso di soli estrogeni.

Tuttavia come riportato da una Consensus internazionale⁵, il medico curante dovrebbe consigliare di assumere i farmaci alla minima dose efficace per contrastare i disturbi, verificare ogni 4-6 mesi se questi persistano, suggerendo alla donna la sospensione temporanea della terapia, per considerare poi insieme a lei, sulla base dei profili di rischio emersi dalla letteratura, se esista l'opportunità ed il desiderio di continuarla nel tempo.

La scelta di impiegare la TOS va quindi valutata caso per caso con il medico, considerando il profilo beneficio-rischio individuale.

Nel 2003, a seguito della pubblicazione dei trial WHI, WHIMS e Million Women Study⁶⁻⁹, il Comitato per le specialità medicinali (CPMP) dell'EMEA ha emanato le seguenti raccomandazioni indicando l'impiego della TOS nei seguenti casi:

- nel trattamento della sintomatologia menopausale (vampate di calore, secchezza vaginale e sudorazione notturna), la TOS reca beneficio solo se usata per periodi di tempo limitati. Si raccomanda quindi l'uso della dose minima efficace per il periodo di tempo più breve possibile;
- la TOS non rappresenta la terapia di prima scelta per la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne a rischio di fratture, o di osteoporosi conclamata;
- in donne sane senza sintomi, il rapporto rischio-beneficio della TOS è sfavorevole e se ne sconsiglia l'utilizzo^{10,11}.

Alla luce di quanto è emerso è essenziale che la donna scelga di proseguire l'assunzione di ormoni consapevolmente, dopo avere ricevuto informazioni esaurienti e complete. Inoltre dovrà sapere che probabilmente i suoi sintomi ricompariranno alla sospensione della terapia¹², ma anche che assumere gli ormoni per lungo periodo, con l'aumentare dell'età, si esporrà al rischio di patologie cardiovascolari, di malattie tromboemboliche, di ictus, e favorirà l'insorgenza di tumore al seno.

Quante donne nella realtà italiana sono informate in questo modo? Da un'analisi delle prescrizioni di TOS effettuate nelle donne tra il 1998 e il 2004 in 12 aziende sanitarie locali del Veneto, è risultato che circa il 30% delle donne che assumevano gli ormoni nel 2004 era ormai in terapia da sette anni consecutivi¹³.

Seppur non esaustiva della realtà prescrittiva italiana, è chiaro che quest'indagine rivela che un'informazione precisa e puntuale rivolta alle donne contribuirebbe ad un utilizzo più appropriato. **bif**

Bibliografia

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KG, et al; WHI investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
- MacLennan AH. Oral estrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4.
- Maestri E, Basevi V, Maltoni S, Formoso G, Marata AM, Magrini N. Trattamenti in menopausa. Pacchetto Informativo n. 11. CeVEAS 2005. www.ceveas.it/ceveas/Resources/Gal/area%20farmaci/TOS%20n.11.pdf (accesso verificato il 09/10/2007).
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 168-82.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-72.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- EMA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. 2003 www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf (accesso verificato in data 01/10/07).
- Ministero della Salute. Farmacovigilanza News 2004; 5/6: 8-10.
- Ockene Jk, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005; 294: 183-93.
- Fontana M, Marchetti AR, Melotti C, Vaona A; Redazione di Dialogo sui Farmaci. Ancora novità sulla terapia ormonale sostitutiva? *Dialogo sui Farmaci* 2006; 2: 63-4.

a proposito di... Extraneal® e monitoraggio del glucosio

Extraneal® (icodestrina) è indicato in sostituzione, una volta al giorno, di un singolo scambio del liquido di dialisi a base di glucosio come parte di una terapia di dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o di dialisi peritoneale automatizzata (APD) nel trattamento dell'insufficienza renale cronica, particolarmente in pazienti che hanno perso la capacità di ultrafiltrazione con soluzioni con glucosio.

L'uso di Extraneal® può interferire con alcuni sistemi di monitoraggio del glucosio comprese le strisce reattive. In particolare l'icodestrina è assorbita dalle cellule e metabolizzata inizialmente al disaccaride maltosio e, successivamente, a glucosio. Conseguentemente un livello elevato di maltosio è una risposta attesa e normale nei pazienti che ricevono Extraneal® per dialisi peritoneale. Questo elevato livello di maltosio può interferire con alcuni tipi di sistemi di monitoraggio del glucosio e con strisce reattive che non sono glucosio-specifici. A causa della lettura di risultati falsamente elevati del monitoraggio del glucosio, si sono verificati casi di ipoglicemia legati al trattamento di iperglicemia apparente oppure non sono stati trattati casi di ipoglicemia.

In cerca di un nuovo tipo di revisione sistematica

Che il calendario delle vacanze del mondo anglosassone sia, per molti aspetti, diverso da quello italiano lo dimostra l'intensa attività delle grandi riviste di Medicina generale che, nel mese di agosto, continuano a proporre ai propri lettori articoli di grande interesse e attualità. È il caso, tra gli altri, di un doppio intervento degli Annals of Internal Medicine sulle revisioni sistematiche, composto da un interessante studio sulla loro longevità¹ – per così dire – e da un Editoriale² di commento.

Revisioni sistematiche, dunque: quegli studi che riassumono le conoscenze su un argomento clinico, documenti derivanti in primo luogo dall'analisi di sperimentazioni controllate randomizzate. Le revisioni seguono dei protocolli standard i cui elementi fondamentali sono la completezza della ricerca degli studi, la valutazione accurata della qualità degli studi da prendere in considerazione o, al contrario, da escludere dalla valutazione e la possibilità di sintetizzare quantitativamente i risultati mettendo i lettori nella condizione di poter prendere decisioni basate su prove affidabili.

I risultati dello studio pubblicato dagli Annals sono certamente interessanti: tra l'altro, gli autori suggeriscono che nel 25 per cento dei casi già a distanza di due anni alcuni significativi aspetti di una revisione meriterebbero di essere riconsiderati. Il punto, però, a parere dei due autori dell'Editoriale sembra piuttosto essere un altro: se la qualità metodologica dell'elaborazione dei documenti è in costante e significativo miglioramento, ciò che resta un problema è la relativa disattenzione di medici, infermieri e dirigenti sanitari nei confronti di queste preziose sintesi di evidenze. A cosa è dovuto questo atteggiamento? Sharon S. Straus e Andreas Laupacis avanzano delle riserve molto interessanti: gli argomenti presi in considerazione dalle revisioni sistematiche sono molto spesso distanti dalla pratica quotidiana degli operatori sanitari. Straus e Laupacis, però, si spingono oltre, fino a criticare gli aspetti più propriamente "formali" dei documenti: sono troppo lunghi e difficili da leggere. Non si tratta, pertanto, di osservazioni alle revisioni sistematiche, pietra angolare della medicina basata sulle prove; del resto, sarebbe difficile aspettarsi un atteggiamento di questo genere da Sharon S. Straus, co-autrice del più conosciuto e usato manuale di Evidence-based Medicine, di cui proprio in queste settimane è uscita la terza edizione in lingua italiana. Al contrario, un'esortazione alla EBM ad avvicinarsi al quotidiano di medici, infermieri e dirigenti che lavorano in Sanità. Pubblichiamo di seguito l'intervista ai due autori dell'Editoriale.

Intervista a Sharon S. Straus* e Andreas Laupacis**

Negli ultimi due decenni, diversi studi hanno contribuito a migliorare la qualità metodologica delle revisioni sistematiche (RS): comprendere i principi che sottendono il processo di produzione delle RS, però, non è tutto. Potete spiegare ai lettori del Bollettino di Informazione sui Farmaci il punto di vista che avete illustrato nel vostro Editoriale uscito sugli Annals of Internal Medicine?

Secondo noi, è giunto il momento di dedicare tempo e attenzione ad aumentare la probabilità che il contenuto e lo stesso aspetto formale delle revisioni riescano ad essere utili ad un insieme variegato di persone che, in Sanità, ogni giorno prendono decisioni.

Davvero, come sostenete nel vostro articolo, le RS sono usate solo di rado dai medici, dagli infermieri e dai dirigenti sanitari?

Nonostante i progressi che sono stati compiuti nel modo di condurre e di riferire i risultati delle RS, le

prove disponibili attualmente suggeriscono che le RS sono utilizzate meno frequentemente di quanto sarebbe lecito attendersi. La fonte di informazione ancora più usata sono i trattati di Medicina, sebbene i contenuti di molti non siano basati sulle prove. In seconda battuta troviamo i consigli dei colleghi.

Allo stesso modo, gli infermieri e gli altri professionisti che operano nella Sanità sembrano fare riferimento alle RS solo in modo occasionale, allorquando si trovano a prendere delle decisioni cliniche. L'analisi del modo attraverso cui sono state assunte alcune determinate importanti decisioni sanitarie in Canada e presso l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha fatto rilevare come le evidenze desumibili dalle RS siano state utilizzate poco di frequente.

¹Shojania KG, et al. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 224-33.

²Laupacis A, Straus S. Systematic reviews: time to address clinical and policy relevance as well as methodological rigor. *Ann Intern Med* 2007; 147: 273-4.

*Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada.

**Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

Perché, a vostro giudizio, gli operatori sanitari rinunciano ad usare le RS quando devono prendere decisioni cliniche o riguardanti l'ambito politico-sanitario?

Gran parte delle RS tende a rispondere a quesiti che interessano sostanzialmente gli autori stessi. Questi ultimi consultano solo di tanto in tanto chi amministra la Sanità, i clinici, i pazienti o i dirigenti sanitari con l'obiettivo di capire cosa a queste persone realmente interessa. Molto spesso i medici si trovano a dover fare i conti con domande ad ampio raggio; per esempio: "Qual è il trattamento più efficace per combattere l'insonnia?". Quando invece al ricercatore interessa trovare risposta a interrogativi diversi, tipo "Di quali prove disponiamo riguardo all'efficacia delle benzodiazepine nel trattamento dell'insonnia?".

Allo stesso modo, ci sono molte importanti questioni cliniche non affrontate da revisioni sistematiche. Per esempio, interrogando la Cochrane Library sui termini "dizziness" e "syncope" non risultano revisioni portate a termine sulla terapia o sul procedimento diagnostico di sintomi così frequenti.

Nell'Editoriale sottolineate anche altri limiti delle RS: quali, per la precisione?

Dobbiamo considerare che gran parte delle RS studia gruppi di pazienti altamente selezionati che sono presi in carico da clinici anch'essi altamente selezionati, il che solleva in diverse circostanze importanti interrogativi riguardanti la generalizzabilità dei risultati.

Inoltre, di solito le sperimentazioni randomizzate sottostimano il verificarsi di effetti indesiderati e spesso non seguono i malati per un periodo di tempo sufficiente a valutare l'occorrenza di importanti effetti collaterali.

Avete anche voluto porre l'accento su alcuni aspetti a carattere, per così dire, "editoriale", sempre in riferimento all'impatto delle RS sull'agire degli operatori sanitari: non è vero?

Certamente. Per rispettare i criteri stabiliti per stilare il resoconto delle RS, gran parte delle revisioni finisce con l'essere troppo lungo, sembra difficile da capire per chi non è allenato al *critical appraisal* e assorbe un sacco di tempo per essere letta e valutata. Di conseguenza, non c'è da stupirsi se medici e infermieri usano le RS solo rare volte, preferendo fonti di conoscenza più "user friendly".

cili da interpretare. Secondo, dovremmo incoraggiare una maggiore interattività tra i ricercatori, *policy makers* e clinici, così che i ricercatori riescano a concepire disegni di studio finalizzati a rispondere a interrogativi interessanti sia per chi fa politica sanitaria sia per i medici. Terzo, chi fa politica sanitaria dovrebbe aspirare a commissionare sperimentazioni controllate randomizzate su problematiche di rilievo per la definizione delle politiche sanitarie stesse, studi che successivamente dovrebbero essere considerati dalle RS. Quarto, gli autori delle RS dovrebbero fornire un maggior numero di informazioni contestualmente alla revisione o dare ai lettori il riferimento di articoli facili da reperire che contengano tali informazioni.

Cosa potete suggerire infine sugli aspetti editoriali delle revisioni sistematiche?

Gli autori dovrebbero sviluppare dei modi per presentare i risultati tali che i medici più occupati e i dirigenti sanitari possano usare le RS nel momento stesso in cui prendono delle decisioni. Sugeriremmo di rendere disponibili i risultati di una RS in tre modalità diverse: quella da 20 secondi; quella da 2 minuti; quella da 2 ore di tempo di lettura.

La versione da 20 secondi la vediamo costituita da una sintesi che vada da un paragrafo ad una pagina. La versione da 2 minuti potrebbe essere un riassunto compreso tra le 2 e le 3 pagine, centrato sulla validità e l'applicabilità delle evidenze raccolte (con sufficienti informazioni sul modo attraverso cui applicare le prove descritte). La versione da 2 ore conterrebbe tutte le informazioni metodologiche e i dettagli importanti per il lettore. **bif**

Quali soluzioni proponete?

Primo, dovremmo far avvicinare di più studenti degli ultimi anni e giovani medici alle RS: nonostante la loro lunghezza e l'apparente complessità, le RS sono relativamente fa-



Caffè e anziani, poche tazze al giorno per una mente più fresca

Il caffè rappresenta, insieme all'acqua e al tè, una delle bevande più consumate al mondo. Gran parte degli occidentali inizia la loro giornata con una tazza di caffè.

Grazie al contenuto di caffeina, il caffè è un noto stimolante¹ e migliora la funzione cognitiva². Oltre a questi effetti a breve termine, la caffeina può avere anche effetti benefici a lungo termine sulla funzione cerebrale³. Sebbene alcuni studi presentino risultati inconsistenti circa l'effetto della caffeina sulla funzione cognitiva⁴, vi sono in letteratura studi cross-sectional che, al contrario, forniscono evidenze a sostegno dell'associazione tra il consumo di caffeina⁵, o di caffè⁶, e il miglioramento della funzione cognitiva. Una possibile spiegazione potrebbe essere che la caffeina entra in circolo nel sangue e agisce quale antagonista dei recettori dell'adenosina A_{2a} nel cervello, che di conseguenza stimola i neuroni colinergici¹. Questi neuroni proteggono contro la neurotossicità indotta da β-amiloidi, che sono precursori del declino cognitivo⁷. Se il consumo di caffè ritarda effettivamente il declino cognitivo, ciò ha delle forti implicazioni di salute pubblica dato che il declino cognitivo è molto comune negli anziani.

A questo proposito, uno studio europeo, al quale ha preso parte anche l'Istituto Superiore di Sanità, ha analizzato, nel corso di 10 anni, l'associazione tra consumo di caffè e declino cognitivo negli uomini anziani di Finlandia, Italia e Paesi Bassi. Si tratta dello studio di coorte prospettico FINE⁸ (Finland, Italy, and the Netherlands Elderly), di cui presentiamo una sintesi.

L'analisi è stata condotta seguendo per 10 anni 676 uomini sani nati tra il 1900 e il 1920 provenienti da Finlandia, Italia, e Olanda. Gli esami sono stati effettuati tra il 1990 e il 2000. Si trattava dei sopravvissuti della coorte del Seven Counties Study esaminata per la prima volta nel 1960 che all'epoca era costituita da persone di età compresa tra 40 e 59 anni. La funzione cognitiva è stata valutata utilizzando il test Mini-Mental State Examination. Il

punteggio assegnato variava da 0 a 30 punti; il punteggio più alto indicava una migliore capacità cognitiva. Il consumo di caffè è stato stimato in tazze per giorno. È stato impiegato un modello longitudinale misto per studiare l'associazione tra consumo di caffè alla linea di base e il declino cognitivo nel corso di 10 anni. Sono stati fatti aggiustamenti multipli. I modelli sono stati aggiustati per le possibili variabili di confondimento: età, nazionalità di provenienza, educazione, fumo, alcol, e attività fisica.

“Il consumo di caffeina è stato associato ad un rischio inferiore di malattia di Alzheimer”

La tabella I mostra le caratteristiche di consumatori e non consumatori di caffè in Finlandia, Italia, e Paesi Bassi. Nel complesso, non ci sono differenze sostanziali tra le caratteristiche dei consumatori e dei non consumatori dei tre diversi paesi. Tuttavia, si nota che i consumatori di caffè italiani tendono ad essere fisicamente più attivi rispetto ai non consumatori italiani (tabella I).

Alla linea base, aggiustando per i possibili confondenti, la funzione cognitiva non variava tra coloro che consumavano e coloro che non consumavano caffè. Tuttavia, nel corso di 10 anni, gli uomini che consumavano caffè presentavano un declino cognitivo di 1,2 punti e gli uomini che non consumavano caffè presentavano un declino addizionale di 1,4 punti (P<0,001). È stata osservata anche l'associazione tra il numero di tazze di caffè consumate e il declino cognitivo (tabella II): il minore declino è stato osservato con un consumo di 3 tazze di caffè al giorno (0,6 punti). Questo declino è stato 4,3 volte inferiore rispetto al declino dei non consumatori (P<0,001) (tabella II).

Il caffè è una delle maggiori fonti di caffeina: una tazza di caffè ne contiene circa 85 mg, quasi due volte la caffeina contenuta nel tè (~45 mg). La caffeina sembra essere il principale componente del caffè responsabile dell'associazione inversa tra consumo di caffè e declino cognitivo. Il consumo di caffeina è stato associato ad un rischio inferiore di malattia d'Alzheimer³ e può migliorare le funzioni cognitive come memoria, apprendimento, controllo e stato d'animo².

Tabella I – Caratteristiche selezionate della popolazione in studio alla linea di base, stratificate per paese e consumo di caffè (n=676).

Caratteristiche	Finlandia			Olanda			Italia		
	Non consumatori (n=10)	Consumatori (n=91)	Valore P ^a	Non consumatori (n=16)	Consumatori (n=320)	Valore P ^a	Non consumatori (n=119)	Consumatori (n=120)	Valore P ^a
Demografiche									
Età [media (s.d.), anni]	75,9 (5,2)	74,9 (4,4)	0,50	75,7 (5,1)	75,7 (4,3)	0,99	77,4 (4,0)	76,7 (3,5)	0,16
Educazione [media (s.d.), anni]	5,0 (2,9)	4,0 (2,5)	0,24	11,0 (2,5)	10,3 (4,3)	0,33	4,8 (2,7)	5,1 (2,5)	0,50
BMI [media (s.d.), kg/m ²]	28,3 (4,3)	26,1 (3,9)	0,10	25,4 (2,9)	25,8 (3,0)	0,63	25,9 (3,6)	26,5 (3,6)	0,17
Stile di vita									
Fumatori (%)	0 (0)	10 (11)	0,59	2 (13)	75 (23)	0,31	18 (15)	26 (22)	0,19
Consumatori di alcol (%)	9 (90)	77 (85)	1,00	10 (63)	242 (76)	0,24	99 (83)	95 (79)	0,43
Attività fisica nel tempo libero [media (s.d.), min/sett]	910 (1652)	622 (575)	0,60	609 (223)	636 (544)	0,35	698 (732)	883 (791)	0,063
Funzione cognitiva									
Punteggio MMSE non aggiustato [media (s.d.)]	25,3 (3,9)	25,4 (3,1)	0,90	26,9 (2,2)	26,4 (2,3)	0,35	24,9 (2,9)	24,9 (2,7)	0,94
Punteggio MMSE aggiustato [media (s.e.)] ^b	25,1 (0,93)	25,5 (0,30)	0,69	26,7 (0,52)	26,4 (0,12)	0,53	25,0 (0,23)	24,8 (0,23)	0,48

Abbreviazioni: MMSE, Mini-mental State Examination; s.d. deviazione standard; s.e. errore standard.

^aP-value per differenza tra consumatori e non consumatori di caffè basato su t-test, X² test, test esatto di Fisher e analisi della co-varianza.

^bModelli aggiustati per età (continua), stato di provenienza, educazione (continua), abitudine al fumo (si/no), consumo di alcol (si/no), e attività fisica (si/no).

Tabella II – Caratteristiche della popolazione in studio secondo categorie di consumo di caffè.

Caratteristiche	Categorie di consumo giornaliero di caffè						Valore P ^a
	0 tazze n=145	1 tazza n=133	2 tazze n=107	3 tazze n=105	4 tazze n=85	>4 tazze n=101	
Paese							
Finlandia	10	1	13	14	34	29	
Italia	119	85	23	10	0	2	
Olanda	16	47	71	81	51	70	
Variabili demografiche							
Età [media (s.d.), anni]	77,2 (0,4)	77,1 (0,4)	75,7 (0,4)	75,6 (0,4)	75,2 (0,5)	74,8 (0,4)	<0,0001
Educazione [media (s.d.), anni]	6,6 (0,3)	6,9 (0,3)	8,4 (0,3)	8,5 (0,4)	7,6 (0,4)	7,7 (0,4)	<0,0001
BMI [media (s.d.), kg/m ²]	25,9 (0,3)	26,2 (0,3)	25,7 (0,3)	25,8 (0,3)	26,2 (0,4)	26,1 (0,3)	0,90
Stile di vita							
Fumatori (%)	16	17	19	16	18	33	0,001
Consumatori di alcol (%)	60	75	84	76	77	81	0,79
Attività fisica nel tempo libero [media (s.d.), min/sett]	689 (56)	687 (57)	681 (64)	717 (65)	658 (72)	718 (66)	0,97
Funzione cognitiva							
Punteggio MMSE non aggiustato [media (s.d.)]	25,3 (0,2)	25,1 (0,2)	26,0 (0,3)	26,1 (0,3)	26,0 (0,3)	26,2 (0,3)	<0,0001
Punteggio MMSE aggiustato [media (s.e.)] ^b	25,7 (0,2)	25,4 (0,2)	25,7 (0,2)	25,8 (0,2)	25,8 (0,3)	26,0 (0,2)	0,20

Abbreviazioni: MMSE, Mini-mental State Examination; s.d. deviazione standard; s.e. errore standard.

^aP-value per differenza tra consumatori e non consumatori di caffè basato su t-test, X² test, test esatto di Fisher e analisi della co-varianza.

^bModelli aggiustati per età (continua), stato di provenienza, educazione (continua), abitudine al fumo (si/no), consumo di alcol (si/no), e attività fisica (si/no).

Oltre alla caffeina, il caffè contiene molte altre sostanze, come il magnesio e gli acidi fenolici, dei quali l'acido clorogenico è quello presente in maggiore quantità⁹. Il consumo di caffè aumenta le proprietà antiossidanti nel plasma^{10,11}, le quali forniscono un effetto protettivo contro i radicali liberi che causano danni ossidativi ai neuroni¹².

Conclusioni

Lo studio mostra che negli anziani il consumo di caffè è stato associato ad un declino cognitivo inferiore rispetto ai non consumatori. Consumare 3 tazze di caffè per giorno corrisponde al declino cognitivo minore. Dati il consumo mondiale di caffè, l'aumento della popolazione anziana e il declino cognitivo ad essa associato, i risultati dello studio potrebbero avere importanti implicazioni di salute pubblica se confermate da ulteriori studi prospettici.



lo studio potrebbero avere importanti implicazioni di salute pubblica se confermate da ulteriori studi prospettici. **bif**

Bibliografia

1. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 83-133.
2. Liebermann HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, Speckman KL, Tulley R. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during US Navy SEAL training. *Sea-Air-Land. Psychopharmacology* 2002; 164: 250-61.
3. Maia L, de Mendonca A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol* 2002; 9: 377-82.
4. Smith A. Effects of caffeine on human behaviour. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1243-55.
5. Riedel WJ, Jolles J. Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drugs Aging* 1996; 8: 245-74.
6. Jarvis MJ. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology* 1993; 110: 45-52.
7. Dall'igna OP, Porciuncula LO, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Neuroprotection by caffeine and adenosine A2a receptor blockade of beta-amyloid neurotoxicity. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1207-9.
8. van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, et al. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 226-32.
9. Nardini M, Cirillo E, Natella F, Scaccini C. Absorption of phenolic acids in humans after coffee consumption. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5735-41.
10. Natella F, Nardini M, Giannetti I, Dattilo C, Scaccini C. Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 6211-6.
11. Svilaas A, Sakhi AK, Andersen LF, et al. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. *J Nutr* 2004; 134: 562-7.
12. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 621S-9S.

a proposito di...

Ritiro del lumiracoxib

Le Autorità Regolatorie europee, in seguito a segnalazioni di casi di epatotossicità grave associati all'uso del lumiracoxib, alcuni dei quali hanno richiesto trapianto di fegato o avuto un esito fatale, hanno adottato alcune misure provvisorie urgenti per minimizzare i rischi associati all'impiego del medicinale in attesa della rivalutazione del suo profilo di sicurezza. Queste misure includono nuove controindicazioni relative all'epatotossicità e avvertenze specifiche concernenti il monitoraggio degli esami della funzionalità epatica. Il lumiracoxib, antinfiammatorio non steroideo inibitore selettivo della cox-2, è autorizzato in Europa per il trattamento dell'osteoartrite del ginocchio e dell'anca al dosaggio di 100 mg/die.

La maggior parte dei casi di epatotossicità si è verificata in pazienti trattati con dosaggi più elevati, rispetto a quelli autorizzati in Europa, pari a 200 e 400 mg.

I medicinali contenenti lumiracoxib sono stati recentemente ritirati dal commercio in Australia in tutti i dosaggi autorizzati mentre in Nuova Zelanda sono state ritirate solo le confezioni da 200 e 400 mg.

In Italia, il lumiracoxib non è ancora disponibile sul mercato; nei Paesi Europei, in cui è già commercializzato, sarà inviata ai medici prescrittori una nota informativa.

Ulteriori aggiornamenti saranno resi disponibili sul sito dell'AIFA nella sezione di farmacovigilanza (www.agenziafarmaco.it).

Reminiscenza, intuizione, evidenze mentali

Tutti facciamo sogni popolati da persone, situazioni e luoghi conosciuti decenni prima e non più presenti come ricordi coscienti nello stato di veglia. Straordinaria e poetica è la storia della Signora O'C., raccontata da Oliver Sacks nel saggio intitolato "Reminiscenza" all'interno del libro "L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello"¹, e che qui riportiamo nelle sue parti essenziali.

Reminiscenza

La Signora O'C., un po' sorda, ma per il resto in buona salute, viveva in una casa per anziani. Una notte del gennaio 1979 ebbe un sogno molto vivo e carico di nostalgia: si rivide bambina in Irlanda e soprattutto risentì le canzoni così spesso cantate e ballate laggiù. Al suo risveglio si accorse che la musica continuava, molto forte e distinta. "Starò ancora sognando" si disse, ma non era così. Si alzò, ormai ben desta e sconcertata. Era notte fonda. Qualcuno doveva aver lasciato la radio accesa. Ma perché si era svegliata solo lei? Controllò tutte le radio che riuscì a trovare: erano spente. Allora ebbe un'altra idea: aveva sentito dire che le otturazioni dei denti a volte possono fare da conduttori al quarzo e captare tra-

smissioni con insolita intensità. "Ma certo" pensò. "È una delle mie otturazioni che si fa sentire. Non durerà a lungo. Domattina la faccio mettere a posto". Ma l'infermiera di notte, alla quale spiegò la faccenda, disse che le otturazioni sembravano tutte a posto. A questo punto la Signora O'C. ebbe un'altra idea: "Quale stazione" rifletté "suonerebbe canzoni irlandesi a tutto volume nel cuore della notte? Canzoni, solo canzoni, senza presentazione o commento? E solo canzoni che io conosco. Quale programma suonerebbe nient'altro che le mie canzoni?". E allora si chiese: "che la radio sia nella mia testa?"...

Dopo aver consultato uno specialista di orecchi che non trovò nessun difetto, la Signora O'C. consultò uno psichiatra.



RÍ NA SÍOS-KING OF THE FAIRIES-*The Girl with the Buckles on her Shoes*

"No, signora", disse lo psichiatra "Non è la sua testa. Lei non è pazza, e i pazzi non sentono musica, ma solo "voci". Lei ha bisogno di un neurologo. Vada dal mio collega, il dottor Sacks". Fu così che la signora O'C. venne da me...

Dopo la visita di Oliver Sacks e in attesa di un elettroencefalogramma:

...la musica diminuì: divenne meno forte e soprattutto meno continua. Dopo le prime notti, la signora O'C. riuscì a prendere sonno, e in misura sempre crescente, a parlare e ad ascoltare negli intervalli tra una "canzone" e l'altra...

[La signora O'C.] aveva effettivamente subito una piccola trombosi o infarto in parte del lobo temporale destro. L'improvvisa comparsa delle canzoni irlandesi durante la notte, l'improvvisa attivazione di tracce mnestiche musicali nella corteccia erano evidente conseguenza di un ictus, e a mano a mano che questo si risolse si "risolsero" anche le canzoni.

A metà aprile, la musica era scomparsa e la signora O'C. era tornata quella di prima. Le chiesi, a questo punto, che cosa pensasse di tutta la faccenda, e in particolare, se le mancassero quelle parossistiche canzoni... "È curioso, sa?" rispose con un sorriso. "Tutto sommato direi che è un gran sollievo; eppure, sì, mi mancano un po'. Ora che le ho perse, non riesco nemmeno a ricordarle. Era come aver riavuto indietro un pezzo dimenticato della mia infanzia. E poi ce n'erano di così belle!"...

[La signora O'C. aveva ottantotto anni]... suo padre era morto prima che lei nascesse e la madre era morta quando lei non aveva ancora cinque anni. Rimasta orfana e sola, fu mandata in America da una zia nubile e piuttosto severa. La signora O'C. non aveva alcun ricordo cosciente dei primi cinque anni di vita – nessun ricordo della madre, dell'Irlanda, di "casa sua"... Ora, con il suo sogno e il lungo "stato di sogno" che seguiva, ritrovava il senso della propria infanzia dimenticata, perduta... Era come aprire una porta, diceva, una porta rimasta ostinatamente chiusa per tutta la vita.

Nello stesso libro, nel saggio "Nostalgia incontenente"¹, Oliver Sacks riporta un passo di Penfield e Perot che in qualche modo consente di interpretare la storia della signora O'C. come un caso particolare di un fenomeno più generale.

"La nostra ipotesi è che nella nostra paziente (come in chiunque) sia immagazzinato un numero pressoché infinito di tracce mnestiche "sopite", alcune delle quali possono essere riattivate in condizioni speciali. Riteniamo che tali tracce, molto al disotto dell'orizzonte della vita mentale, possano perdurare per un tempo indefinito in uno stato di giacenza..."

La storia della signora O'C. e l'intuizione clinica

L'intuizione è un corto-circuito cognitivo che nella mente di un medico collega i dati di un paziente con una ipotesi diagnostica, un giudizio prognostico o una decisione clinica, saltando passaggi logici riconoscibili. L'intuizione non è assimilabile a un *pattern recognition*, nel quale un medico risale dai sintomi e segni di un paziente a una malattia che gli è familiare perché che fa parte della sua pratica routinaria. Richiama invece conoscenze remote, che non entrano nella routine e che sono piuttosto – nell'espressione di Penfield e Perot – *tracce mnestiche sopite*. Questa caratteristica è riconoscibile nei due scenari seguenti, dei quali il primo presenta una intuizione diagnostica e il secondo una decisione clinica (sospendere l'ambulatorio per correre a visitare una bambina).

Arresto respiratorio in una giovane donna²

Una ventitreenne viene ricoverata e trattata nell'unità di rianimazione di un ospedale per arresto respiratorio, che si risolve. I familiari riferiscono che da qualche mese la paziente ha un eloquio dapprima chiaro, ma che diventa sempre più impastato se continua a parlare, e che ha un progressivo esaurimento muscolare da esercizio, con recupero dopo riposo. Sono in programma elettroencefalogramma, TAC cerebrale ed elettromiografia. Ma il medico chiamato in consulenza anticipa questi esami, associa i sintomi con i propri ricordi di neurologia, e fa diagnosi di miastenia gravis, confermata dal test al tensilon, dalla risposta al Mestinon, e successivamente dalla positività degli autoanticorpi al recettore dell'acetilcolina.

Una decisione apparentemente immotivata^{3,4}

Un medico di medicina generale di Cardiff ebbe una chiamata da una signora che gli disse che la sua bambina aveva avuto diarrea e si comportava stranamente. Il medico conosceva bene la famiglia, e si preoccupò tanto da interrompere le visite mattutine in ambulatorio e da andare a visitare la bambina immediatamente. Un'intuizione che gli consentì di diagnosticare correttamente e di trattare con successo una meningite meningococcica, avviata da due sintomi del tutto non specifici raccontati per telefono.

Il medico del primo scenario non era un neurologo e ricordava la presentazione clinica della miastenia dai trattati e non da una frequenza di osser-

vazioni dirette (peraltro improbabile, dato che la miastenia è una malattia rara).

Nel secondo scenario, il medico che interrompe la sua routine per andare a visitare una bambina con sintomi strani riferiti per telefono e fa poi diagnosi di meningite meningococcica aveva osservato un solo caso della malattia nella sua pratica particolarmente estensiva.

Emerge l'idea che la mente umana somigli a una grande biblioteca, dalla quale alcuni libri sono abitualmente presi e consultati (in medicina, le malattie familiari per il dottore), mentre molti altri, in mancanza di sollecitazioni esterne, rimangono apparentemente dimenticati per anni ma non cancellati, tanto da poter essere ripresi al bisogno⁵. È questa l'idea che accosta l'intuizione clinica alla storia della signora O'C.: nella signora O'C., una memoria inaccessibile per tanti anni veniva attivata da un ictus; in medicina, l'intuizione di una diagnosi o di una decisione può essere attivata dai dati dei pazienti, che risvegliano una *reminiscenza*, cioè memorie remote, le quali, usando ancora un'espressione di Penfield e Perot, sono appena al disopra o "al di sotto dell'orizzonte della vita mentale".

Queste memorie possono essere definite, in analogia terminologica con le evidenze di EBM, come "evidenze mentali" o interne, e costituiscono nel loro complesso una conoscenza silenziosa, o "tacit knowledge"⁶. La *costruzione* di una biblioteca di evidenze mentali richiede l'attitudine e il costume a riflettere sulla propria pratica^{7,8}: sulla varietà di presentazioni cliniche di una malattia, sul percorso seguito e sugli esami più informativi per risalire dalla presentazione clinica alla diagnosi, sul beneficio e sui limiti tecnici e umani delle proprie decisioni, sugli errori commessi. Un deficit di riflessione, che è probabilmente frequente, spiega o contribuisce a spiegare perché l'esperienza intesa in numero di anni di pratica non è correlata, o ha una correlazione inversa, con la competenza dei medici⁹.

L'educazione medica degli ultimi quindici anni è concentrata sull'EBM, cioè sulla ricerca di evidenze "esterne" dalla letteratura, particolar-

mente per la terapia. L'EBM fornisce risposte per malattie, che il medico deve laboriosamente adattare alle specificità dei pazienti e del contesto in cui lavora. Le evidenze "mentali", prevalentemente costruite sull'esperienza, sono invece specifiche per i singoli pazienti e per il contesto, e potrebbero facilitare il passaggio da evidenze dalla letteratura, valide per malattia, a indicazioni specifiche per un particolare paziente. Potrebbero cioè contribuire a realizzare la "integrazione della migliori evidenze dalla ricerca clinica con la competenza clinica e con i valori dei pazienti" che è la definizione formale dell'EBM¹⁰, ma che è rimasta finora una mai sviluppata dichiarazione di principio^{6,10}. **bif**

Prof. Luigi Pagliaro

Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Palermo

“La costruzione di una biblioteca di evidenze mentali richiede l'attitudine e il costume a riflettere sulla propria pratica”

Bibliografia

1. Sacks O. L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello. Milano: Adelphi Edizioni 1985; p.179 e segg.
2. Pagliaro L, Bobbio M. Medicina basata sulle evidenze e centrata sul paziente. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2006.
3. Greenhalgh T. Narrative-based medicine: narrative based medicine in an evidence-based world. *BMJ* 1999; 318: 323-5.
4. Greenhalgh T. Intuition and evidence - uneasy bedfellows. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 395-400.
5. Gott SP. Technical intuition in system diagnosis, or accessing the libraries of the mind. *Aviat Space Environ Med* 1988; 59 (II Suppl): A 59-64, cit. da Brokensha G. *Aust Prescr* 2002; 25: 14-5.
6. Henry SG. Recognizing tacit knowledge in medical epistemology. *Theor Med Bioeth* 2006; 27: 187-213.
7. Mamede S, Schmidt HG. The structure of reflective practice in medicine. *Med Educ* 2004; 38: 1302-8.
8. Epstein RM. Mindful practice. *JAMA* 1999; 282: 833-9.
9. Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. Systematic review: the relationship between clinical experience and quality of health care. *Ann Intern Med* 2005; 142: 260-73.
10. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.

“FOTOGRAFARE L'ERRORE IN MEDICINA”

III concorso fotografico del Bif (2007)

Regolamento

Art. 1 L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), attraverso il Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF), nell'ambito della rubrica “La galleria”, indice un nuovo concorso fotografico sul tema “Fotografare l'errore in medicina”.

Al concorso potranno partecipare i lettori del BIF, ossia medici e farmacisti che ricevono gratuitamente i fascicoli del Bollettino.

Art. 2 Le foto dovranno avere come tema “L'errore in medicina”. Gli autori dovranno sentirsi liberi di esprimere la propria creatività; pertanto le foto non dovranno essere necessariamente realistiche e/o di contenuto medico-scientifico.

Non saranno comunque ammesse fotografie il cui contenuto violi la normativa vigente, offensive e/o lesive del pubblico pudore.

Art. 3 Le foto dovranno essere in bianco e nero, accompagnate da didascalia, nome, cognome, recapito postale, telefono, e-mail e qualifica dell'autore, nonché dalla liberatoria firmata dal soggetto eventualmente fotografato.

I partecipanti che inviano materiale fotografico che ritrae minori di 18 anni devono allegare obbligatoriamente la liberatoria all'impiego della fotografia, sottoscritta da uno dei genitori.

In mancanza della liberatoria, le fotografie non saranno ammesse a partecipare al concorso.

Il fotografo garantisce, dunque, che il materiale fotografico presentato per la partecipazione al concorso che ritrae persone fisiche è stato riprodotto con il preventivo consenso dei soggetti ritratti e che gli stessi sono stati preventivamente o successivamente informati della destinazione, dell'utilizzo e della diffusione della propria immagine per le finalità connesse alla partecipazione al concorso fotografico.

Ai sensi dell'art. 97, 1 comma della Legge 633/41: Protezione del diritto d'autore e di altri diritti connessi al suo esercizio, “non occorre il consenso della persona ritratta quando la riproduzione dell'immagine è giustificata dalla notorietà o dall'ufficio pubblico coperto, da necessità di giustizia o di polizia, da scopi scientifici, didattici o culturali, o quando la riproduzione è collegata a fatti, avvenimenti, cerimonie di interesse pubblico o svoltisi in pubblico”.

Art. 4 I partecipanti al concorso garantiscono la propria paternità sulle fotografie inviate.

I partecipanti al concorso garantiscono di essere titolari esclusivi di tutti i diritti d'autore e di utilizzazione economica connessi alle fotografie inviate.

L'AIFA è esentata da ogni responsabilità civile o penale, domanda o rivendicazione che venga avanzata da terzi sul materiale inviato in ordine alla paternità dell'opera o alla titolarità di diritti d'autore o di utilizzazione economica sull'opera medesima.

I partecipanti al concorso autorizzano l'AIFA ad utilizzare e a riprodurre con qualsiasi mezzo e in qualsiasi modalità il materiale fotografico inviato, per le finalità e le attività connesse al concorso, nonché per le iniziative di promozione delle future edizioni del concorso.

Per le predette finalità, le fotografie potranno essere utilizzate in ogni tempo senza necessità di preventivo preavviso dell'autore.

L'autorizzazione all'utilizzo delle fotografie è concessa all'AIFA a titolo gratuito.

Art. 5 Si potrà partecipare con un massimo di 2 foto (in bianco e nero). Le foto potranno essere fornite sia in formato a stampa (in 2 copie) sia digitale. Il formato di quelle a stampa dovrà essere 18x24; la risoluzione minima di quelle digitali dovrà essere 1280x1024 a 300 DPI.

Art. 6 Le foto in formato a stampa dovranno essere inviate al seguente indirizzo postale:

Concorso fotografico Bollettino di Informazione sui Farmaci “Fotografare l'errore in medicina”

c/o Il Pensiero Scientifico Editore s.r.l.

Via Bradano, 3/C – 00199 Roma

Le foto in formato digitale dovranno essere inviate al seguente indirizzo e-mail:

foto@bif-online.it

specificando in oggetto:

“Fotografare l'errore in medicina”.

Art. 7 I materiali inviati non saranno restituiti.

L'AIFA è esentata da ogni responsabilità nei confronti dei partecipanti per la perdita o distruzione del materiale inviato.

Art. 8 Il giudizio di qualità sulle foto sarà compito di una giuria composta da 5 esperti, nominata con provvedimento del Dirigente dell'Ufficio Informazione e Comunicazione. Questi individueranno un vincitore e segneranno 10 foto meritevoli. L'esito del concorso verrà comunicato sul BIF, unitamente alla pubblicazione della foto vincitrice corredata da un commento della giuria. Sulla versione online del BIF, oltre a quella vincitrice, verranno altresì pubblicate le foto menzionate come meritevoli. Ai componenti della giuria non sarà corrisposto alcun compenso.

Art. 9 Le foto partecipanti al concorso dovranno pervenire **entro e non oltre il 31 dicembre 2007.**

Art. 10 L'autore della foto vincitrice riceverà in premio una fotocamera digitale semiprofessionale.

Agli autori delle 10 foto meritevoli verrà inviato in dono un gadget del BIF.

Informativa ai sensi dell'art. 13 D.Lgs. n. 196/2003 – Codice Privacy

Per quanto attiene all'informativa suddetta si rimanda alla versione integrale del Regolamento disponibile sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (www.agenziafarmaco.it) nella sezione “Iniziative del Bif”.

La partecipazione al concorso fotografico implica la piena accettazione del presente regolamento.

Inviare a:

FAX N: 02.24860139

oppure

E-MAIL: poligrafico@eu.dendrite.com**SCHEMA VARIAZIONE DATI ANAGRAFICI**

COGNOME	NOME
COD. FISCALE <input type="text"/>	
DOVE ESERCITA LA SUA ATTIVITÀ:	
*DENOMINAZIONE STRUTTURA ¹	
*DENOMINAZIONE REPARTO ²	
INDIRIZZO.....	N. CIVICO.....
CAP <input type="text"/>	LOCALITÀ PROV. <input type="text"/>
*TEL.....	*FAX..... *E-MAIL.....
DOVE DESIDERA RICEVERE LE NOSTRE COMUNICAZIONI SCRITTE (compilare se indirizzo diverso dal precedente):	
INDIRIZZO.....	N. CIVICO.....
CAP <input type="text"/>	LOCALITÀ PROV. <input type="text"/>
*TEL.....	*FAX..... *E-MAIL.....

Legenda: ¹studio medico, ospedale, poliambulatorio, ecc.; ²reparto di geriatria, di chirurgia, ecc.

Attività esercitata:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Medico | <input type="checkbox"/> Farmacista ospedaliero |
| <input type="checkbox"/> Farmacista privato (titolare) | <input type="checkbox"/> Farmacista privato (collaboratore) |

Attività professionale prevalente (Medico di Medicina Generale, Pediatra di Libera Scelta, Medico Ospedaliero o altro):

- | | | | |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> MMG | <input type="checkbox"/> PdLS | <input type="checkbox"/> Med. Osp. | <input type="checkbox"/> Altro:..... |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|

***Specializzazione accademica in:**

.....

.....

Luogo e data

Firma.....

***Campi facoltativi**

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

Per favore legga con attenzione la seguente informativa

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

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

* * *

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



Il 6° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia



Introduzione

I dati contenuti nel 6° Rapporto Nazionale, di recente pubblicazione, sintetizzano il contenuto dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC) e si riferiscono al periodo dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2006.

La pubblicazione del 2007 considera il registro delle Sperimentazioni Cliniche e quello dei Centri Privati presenti nell'OsSC; all'interno della prima sezione, ampio spazio è dedicato ad approfondimenti riguardanti due specifiche fasce di età dei soggetti arruolati (bambini ≤ 12 anni e anziani ≥ 65 anni), le prime due aree terapeutiche studiate (oncologia e cardiologia) e le sperimentazioni no profit.

Non è invece presente la consueta sezione relativa ai Comitati Etici, in quanto il processo di ricostituzione degli stessi, previsto dal decreto ministeriale 12 maggio 2006, non è ancora terminato.

Si sottolinea l'importante e prezioso lavoro, svolto in collaborazione con Promotori e Comitati Etici nel corso dell'ultimo anno, per il recupero di dati mancanti relativi alle valutazioni espresse dai Comitati Etici.

Le sperimentazioni cliniche

Tra il 1° gennaio 2000 e il 31 dicembre 2006 risultano censite 4252 sperimentazioni cliniche di fase II, III, IV e bioequivalenza/biodisponibilità per cui almeno il Comitato Etico del centro coordinatore ha immesso in OsSC la propria approvazione, a cui si aggiungono 71 fasi I approvate dall'apposita Commissione operante presso l'Istituto Superiore di Sanità.

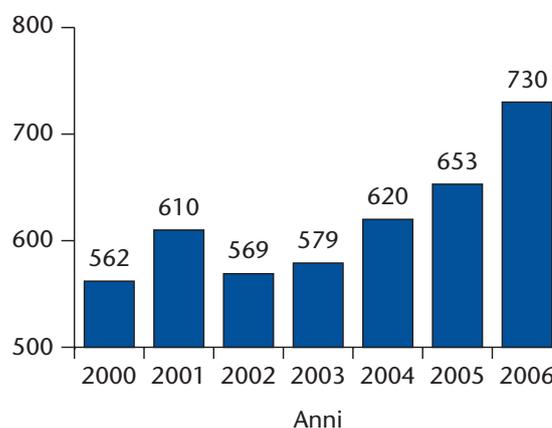
Nel 2006, gli studi approvati in Italia e registrati nell'OsSC sono cresciuti dell'11,8% rispetto all'anno precedente, superando le 700 unità (figura 1).

L'80,8% del campione totale è costituito da multicentriche, svolte per il 67,3% a livello internazionale.

La distribuzione per fase è profondamente cambiata nel corso del tempo. Infatti, se nel 2000 gli studi di fase III rappresentavano il 61,4% e quelli di fase II il 27,8% del totale, nel 2006 la quota degli studi di fase III è scesa al 46,2%, mentre gli studi di fase II hanno raggiunto il 39,5% del totale (figura 2).

Il dato risente sicuramente dell'effetto "traino" dell'oncologia, nell'ambito della quale su un to-

Figura 1 – Sperimentazioni cliniche per anno.



tale di 1194 studi ben il 62,2% sono classificati di fase II. L'auspicio è che presto anche altre aree terapeutiche possano percorrere la stessa strada.

La distribuzione delle sperimentazioni cliniche per tipologia della struttura in cui vengono effettuate evidenzia che le strutture ospedaliere, capillarmente diffuse sul territorio, partecipano al 76,6% degli studi, gli IRCCS al 52,6%, le università al 31,9% e i policlinici universitari al 29,8%.

Per quanto riguarda il coinvolgimento di ciascuna Regione sul totale degli studi clinici, la posizione di vertice è mantenuta dalla Lombardia (58,6%), seguita da Emilia-Romagna (40,1%), Lazio (36,6%) e Toscana (32,6%). Le Regioni che hanno il numero medio di sperimentazioni per struttura più alto sono la Liguria (43) e l'Emilia-Romagna (40).

Ricerca no profit

La ricerca no profit, regolamentata con decreto del Ministero della Salute del 17 dicembre 2004, rappresenta sempre più una quota rilevante del totale. Mentre nel 2000 la percentuale di questi studi era del 17,4%, nel 2006 questo valore è raddoppiato, raggiungendo il 35,3% del totale (con un numero assoluto di 252 studi clinici), grazie anche al contributo dei bandi annuali promossi dall'AIFA per l'assegnazione di fondi a sostegno di progetti nazionali ritenuti meritevoli da commissioni indipendenti, giunti alla terza edizione.

Nonostante negli studi no profit il farmaco spe-

rimentale sia spesso fornito dal titolare della molecola, l'indipendenza dall'industria è garantita da una completa autonomia nella progettazione del protocollo, nella gestione dello studio, nel coordinamento, nell'analisi e nella pubblicazione dei dati. Anche gli obiettivi differenziano tali studi da quelli promossi dalle aziende farmaceutiche, come ad esempio la valutazione di una nuova strategia terapeutica o di una possibile combinazione di farmaci per la stessa indicazione.

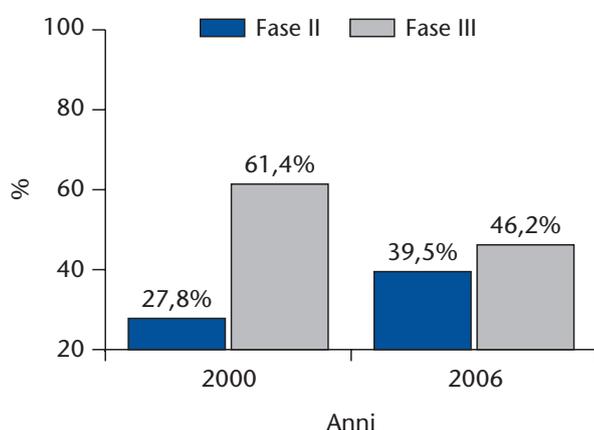
Gli enti no profit concentrano più di metà delle proprie risorse nella categoria degli antineoplastici e immunomodulatori (56,3%).

Approfondimenti per specifiche fasce di età

La Direttiva Europea e il decreto legislativo italiano di recepimento (n. 211/2003) riconoscono l'importanza di garantire una particolare tutela nei confronti di persone incapaci di fornire validamente il proprio consenso a una sperimentazione clinica. Tra queste possono essere annoverati i minori, in particolar modo quelli al di sotto dei 12 anni. Nell'OsSC sono presenti 99 sperimentazioni pediatriche equamente distribuite negli anni, con una netta prevalenza di studi di fase III (68,7%) e di carattere multicentrico (81,8%). L'area terapeutica verso cui si rivolgono maggiormente tali studi è immunologia e malattie infettive (28,3%), seguita da malattie dell'apparato respiratorio (18,2%); tra le classificazioni terapeutiche, le più studiate sono gli antimicrobici generali per uso sistemico, i farmaci per il sistema respiratorio e i preparati ormonali sistemici (rispettivamente al 34,3%, 19,2% e 11,1%).

L'approfondimento sulla popolazione geriatrica si riferisce a sperimentazioni condotte su adulti con età maggiore o uguale a 65 anni, per i quali, da un punto di vista etico, è indispensabile che l'adesione allo studio sia rilasciata liberamente e che il consenso informato sia espresso consapevolmente. Recentemente, la ricerca ha mostrato una maggiore attenzione verso la popolazione anziana che non solo è in crescita, ma ha una prospettiva di vita sempre più lunga e, con l'avanzare dell'età, ha la necessità di controllare le diverse patologie con un numero sempre maggiore di medicinali. Nell'OsSC risultano 110 sperimentazioni cliniche condotte su questa tipologia di pazienti, prevalentemente di fase II (52,7%) e di fase III (40,9%), che si svolgono innanzitutto in oncologia (50,9%), cardiologia/malattie vascolari

Figura 2 – Sperimentazioni cliniche di fase II e III.



(13,6%) e immunologia e malattie infettive (10,0%). Promosse in maniera equivalente da aziende farmaceutiche ed enti no profit, sono effettuate soprattutto in strutture ospedaliere o in IRCCS pubblici o privati.

Approfondimenti per aree terapeutiche

Le due aree terapeutiche maggiormente studiate in Italia sono l'oncologia e la cardiologia/malattie vascolari.

Gli studi in area oncologica sono 1194 e rappresentano il 28,1% del totale. L'esigua presenza di fasi IV e bioequivalenze/biodisponibilità (rispettivamente 2,3% e 2,5%) conferma che la ricerca tende piuttosto a identificare nuove terapie o nuove strategie terapeutiche anziché consolidarne i dati dal punto di vista della sopravvivenza, dell'efficacia e della sicurezza. Gli studi sono prevalentemente multicentrici (83,6%), di cui il 56,9% è di carattere internaziona-

le e il 43,1% di tipo nazionale. La ricerca oncologica è promossa per il 50,7% da aziende farmaceutiche, mentre il restante 49,3% è a carico di enti no profit quali IRCCS, ASL, aziende ospedaliere, associazioni scientifiche e università.

La ricerca cardiovascolare in Italia conferma un andamento pressoché stabile dal 2000 ad oggi, registrando 474 sperimentazioni cliniche (11,1% del totale), l'80,6% delle quali sono promosse da aziende farmaceutiche. La fase III concentra una

percentuale assai elevata di studi: 63,9% nel periodo in esame, mentre la fase II supera di poco il 20%. Gli studi multicentrici, che hanno carattere internazionale nel 77,4% dei casi, rappresentano il 78,3% della ricerca cardiovascolare svolta in Italia.

Il 6° Rapporto - con ulteriori tabelle di approfondimento sulle strutture territoriali coinvolte nelle sperimentazioni cliniche - e un estratto in inglese sono disponibili on-line sul sito dell'OsSC all'indirizzo http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/dati_publicazioni.htm. **bif**

“Nel 2006, gli studi approvati in Italia e registrati nell'OsSC sono cresciuti dell'11,8% rispetto all'anno precedente”

bif-iller

Moralità in compresse

“E se mai, per mala sorte, avvenisse in un modo o nell'altro qualche cosa di sgradevole, ebbene, c'è sempre il soma che vi permette una vacanza, lontano dai fatti reali. E c'è sempre il soma per calmare la vostra collera, per riconciliarvi coi vostri nemici, per rendervi paziente e tollerante. Nel passato non si potevano compiere queste cose che facendo grandi sforzi e dopo anni di penoso allenamento morale. Adesso si mandano giù due o tre compresse di mezzo grammo, e tutto è a posto. Tutti possono essere virtuosi, adesso. Si può portare indosso almeno la metà della propria moralità in bottiglia [...]”.

Da: **A. Huxley**. Il mondo nuovo. 1932.

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 D'INSORGENZA DELLA REAZIONE	5	ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE	
6	DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI*						7				
<p>* se il segnalatore è un medico</p>						GRAVITÀ DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE					
						8					
EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti						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 NON DISPONIBILE					
10						10					
AZIONI INTRAPRESE (specificare):						NON DISPONIBILE					
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19											
INFORMAZIONI SUL FARMACO											
11											
FARMACO (I) SOSPETTO (I) nome della specialità medicinale*											
A) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____											
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____											
B) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____											
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____											
C) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____											
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____											
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione											
16. IL FARMACO È STATO SOSPESO? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no											
17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no											
18. IL FARMACO È STATO RIPRESO? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no											
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? 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 USATO:											
A:											
B:											
C:											
21											
FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL 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 l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)											
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE											
24					25						
QUALIFICA DEL SEGNALATORE					DATI DEL 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						
					<input type="checkbox"/> NOME E COGNOME <input type="checkbox"/> INDIRIZZO <input type="checkbox"/> TEL E FAX <input type="checkbox"/> E-MAIL						
26					27						
DATA DI COMPILAZIONE					FIRMA DEL SEGNALATORE						
28					29						
CODICE ASL					FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA						

La guida alla compilazione è consultabile on line all'indirizzo www.agenziafarmaco.it





farmaci-line

servizio di informazione sul farmaco

home

chi siamo

staff

attività

domande e risposte

links



farmaci-line
servizio di informazione sul farmaco

Numero Verde

800-571661

È attivo dalle 10:00 alle 13:00 e dalle 14:00 alle 17:00
dal lunedì al venerdì escluse le festività

Fax: 06 59784147 - E-mail: farmaciline@aifa.gov.it

Il Servizio Farmaci-line è il Servizio di Informazione e Documentazione sul Farmaco dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

È stato istituito nel 2001 dalla Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza del Ministero della Salute ed ha rappresentato un primo importante tentativo da parte dell'istituzione pubblica di porsi come punto di ascolto per i quesiti che incontrano i cittadini e gli operatori sanitari riguardanti le diverse problematiche legate all'efficacia, la sicurezza e la disponibilità dei farmaci.

COSA PUOI CHIEDERCI...

NON RISPONDIAMO A...

Note AIFA

Pubblicazione delle Note AIFA.



Approfondimenti

Questo mese ospitiamo un articolo tratto da...
BOLLETTINO DI INFORMAZIONE SUI FARMACI

News

Sospesa la commercializzazione dei farmaci contenenti nimesulide in Irlanda

18/05/2007 - Il 17 Maggio scorso, l'Agenzia del Farmaco Irlandese ha comunicato l'immediata sospensione della commercializzazione dei farmaci contenenti nimesulide. La decisione è stata p

Interferone alfa e legge 648

30/05/2007 - L'Agenzia Italiana del Farmaco con determinazione del 23 Maggio 07 ha reinserito l'interferone alfa ricombinante nell'elenco dei medicinali a carico SSN per Legge n.648.

Cabergolina e Piano Terapeutico

19/06/2007 - Le prescrizioni a base di cabergolina necessitano di un Piano Terapeutico

Prescrizioni per indicazioni non autorizzate

19/06/2007 - È stata introdotta una nuova sezione nell'elenco della Legge 648/96

COSA PUOI CHIEDERCI...

NON RISPONDIAMO A...

Il Servizio "Farmaci-line" risponde a quesiti inerenti il farmaco.

Svolge attività di consulenza relativamente a:

- » Efficacia clinica;
- » Quesiti clinico-farmacologici;
- » Farmacocinetica;
- » Avvertenze;
- » Reazioni avverse;
- » Interazioni;
- » Usi in gravidanza;
- » Immissione e disponibilità in commercio;
- » Indicazioni d'uso;
- » Modalità prescrittive in ambito intra ed extra ospedaliero;
- » Chiarimenti sull'applicazione delle Note CTS-AIFA;
- » Farmaci inseriti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale.

Il Servizio Farmaci-line non risponde a quesiti riguardanti:

- » Reclami;
- » Integratori dietetici e fitoterapici;
- » Dispositivi medico-chirurgici;
- » Medicinali ad uso veterinario;
- » Esenzioni;
- » Procedure per l'immissione in commercio di specialità medicinali;
- » Indicazioni di centri specialistici;
- » Provvedimenti di sanità regionali (es: ticket);
- » Tracciabilità del farmaco.

FOTOGRAFARE L'ERRORE

HAI TEMPO
FINO AL 31 DICEMBRE
2007



Al vincitore una fotocamera digitale semiprofessionale. Alle foto selezionate un dono targato bif.



bif

lancia il terzo concorso fotografico per sensibilizzare i lettori sul concetto di errore in medicina, attraverso gli scatti fotografici di quanti seguono la rivista. È richiesto l'invio di massimo due fotografie in bianco e in nero, accompagnate da una didascalia, dalla qualifica e dai dati dell'autore e dalla liberatoria firmata dal soggetto eventualmente fotografato. **Le foto dovranno pervenire entro e non oltre il 31/12/2007.** Vedi regolamento all'interno.