

# Bollettino

## Bollettino d'Informazione sui Farmaci

# 6/08

- 246 **Il trattamento dell'asma tra passato e futuro**
- 259 **Vaccinazione HPV: analisi delle segnalazioni di eventi avversi nel 2008**
- 263 **Gestione del rischio da isotretinoina**
- 274 **La soia: potenzialità nutrizionali e medicinali**

Con allegato l'inserto  
**"I fondi regionali di farmacovigilanza"**



Bimestrale  
dell'Agencia  
Italiana  
del Farmaco

# bif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci  
Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore responsabile  
e scientifico  
**Antonio Addis**

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

Redazione  
**Gabriele Angiello**  
**Elisabetta Neri**  
**Linda Pierattini**  
**Francesca Rocchi**  
**Carmela Santuccio**  
**Valeria Severi**

Segreteria di Redazione  
**Monica Pirri**

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

Responsabile  
**Manuela Baroncini**

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

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

---

## © Agenzia Italiana del Farmaco

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

Autorizzazione  
del Tribunale di Roma  
n. 401 del 20/11/2008.

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

Questo numero  
è stato chiuso  
a febbraio 2009.

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

come autore

**G. Angiello**  
**C. Brutti**  
**L. De Fiore**  
**U. Filibeck**  
**F. Firenzuoli**  
**R. Joppi**  
**E. Matarangolo**  
**I. Pagano**  
**L. Pierattini**  
**F. Renda**  
**C. Santuccio**  
**A. Spinsanti**  
**L. Tartaglia**  
**M. Venegoni**

come collaboratore

**M.C. Barbera**  
**R. Cuscito**  
**E. Donnarumma**  
**F. Mannino**  
**E. Matarangolo**  
**G. Meregalli**  
**I. Pagano**  
**M. Venegoni**

Nell'inserto del n. 5/08 del Bif su "Uso corretto  
degli antibiotici: due aspetti fondamentali",  
nella seconda pagina di copertina tra gli autori  
dei contributi "E. Paluzzi" leggasi "E. Poluzzi".  
Ci scusiamo dell'errore con l'autrice.

# Etica della gratuità: trent'anni di Servizio Sanitario Nazionale

**F**armaci, etica, Servizio Sanitario Nazionale (SSN): tre ambiti di riflessione allineati, che si richiamano a vicenda. Una prima formulazione del loro reciproco intersecarsi si potrebbe riassumere in una frase elementare: il SSN mette a disposizione dei cittadini i farmaci necessari, addossandone il costo alla comunità, e questa è una cosa buona, un gran punto a favore della eticità della nostra società.

Esattamente da trent'anni – con la legge 833 che ha sostituito il sistema delle mutue con un servizio sanitario universalistico – i cittadini italiani godono del privilegio di potersi curare con i farmaci di cui hanno bisogno senza controllare prima nel portafoglio se hanno i soldi per pagarseli. Uno sguardo in giro per il mondo conferma che si tratta proprio di una situazione privilegiata. Veniamo informati che in Cina all'ingresso degli ospedali sono esposti tabelloni con il prezzo, aggiornato, dei farmaci: chi ne ha bisogno deve fare i conti con le proprie risorse economiche. All'altro capo del mondo, abbiamo il sistema sanitario degli Stati Uniti. Lo stato di sofferenza di milioni di cittadini ha trovato voce nel discorso del presidente Barack Obama dopo la vittoria: "Anche se siamo qui a festeggiare, sappiamo che in questo stesso momento ci sono madri e padri che restano svegli chiedendosi se ce la faranno a pagare il mutuo o il conto del medico...". Per gli italiani che rischiano di scivolare sotto la soglia di povertà la causa può essere il mutuo, ma non le ricette del medico. I drammi per la mancata copertura sanitaria che già denunciava il film di Michael Moore, *Sicko*, non si registrano a casa nostra.

Possiamo essere legittimamente fieri della nostra società, che rende possibile un accesso così ampio ai farmaci. Questa prima formulazione del rapporto che

tiene insieme farmaci, etica e buona sanità è un'affermazione vera, ma incompleta. La definizione stessa di "buona medicina" è diventata più complessa. Ne abbiamo un segnale chiaro nella definizione della qualità professionale del medico contenuta nella più recente formulazione del Codice deontologico dei medici (2006). La risposta alla domanda: "Quando un medico può essere detto un buon medico" è triplice. Secondo l'articolo 6, "il medico agisce secondo il principio di efficacia delle cure nel rispetto dell'autonomia della persona tenendo conto dell'uso appropriato delle risorse". In altre parole: si può chiamare "buon medico" solo il professionista che prescrive 1) *le cose giuste*, 2) *nel modo giusto*, 3) *a tutti quelli che hanno diritto e bisogno*. La qualità professionale si misura quindi con tre parametri. Ciò vale per il sistema sanitario nel suo insieme, e per l'uso dei farmaci in particolare.

L'etica dei farmaci richiede che siano prescritti i farmaci "giusti", ossia di provata efficacia. Il rigore nella scelta dei farmaci, validati in base a prove scientifiche (*evidence based*) è una conquista recente. In passato le preferenze dei sanitari potevano essere guidate da criteri molto lontani dalle prove di efficacia. Una pagina del romanzo di Giuseppe D'Agata: *Il medico della mutua* (1964) è istruttiva nel riconoscere un certo clima tutt'altro che raro nell'ambito sanitario. Quando il giovane medico si reca, per fare pratica, in un ospedale, riceve istruzioni da un collega più esperto: "Ho visto che in questo caso la strofantina serve poco. Risponde meglio la digitale. Ma non dirlo al Primario". Alla richiesta da parte dell'inesperto medico della mutua, precisa: "Non vuole che si usi la digitale. Quelli della clinica sono per la digitale. Noi siamo per la strofantina. Siamo due scuole cardiologiche. Non nominare mai la digitale di fronte al Primario".

La rivoluzione dell'EBM era alle porte: passando dal regime mutualistico al SSN sarebbe diventata una

necessità. L'esigenza dell'equità allocativa (le cure, i farmaci... "a tutti quelli che hanno diritto e bisogno") favorisce l'adozione da parte di un servizio sanitario universalistico di un criterio di efficacia provata. Non sono più accettabili preferenze personali del sanitario di natura arbitraria: neppure quelle che nascono da una fedeltà di scuola o di allineamento all'insegnamento di un Maestro. Tanto meno sono tollerabili prescrizioni nelle quali si riversa un interesse del medico. Nell'ultima revisione del Codice deontologico dei medici, l'articolo dedicato al "conflitto di interesse" (art. 30) è stato completato da una specifica linea-guida applicativa: "l'interesse primario, qual è la salute dei cittadini" non deve "essere indebitamente influenzato da un interesse secondario", quale può essere quello delle aziende farmaceutiche.

Il farmaco è e continuerà ad essere un bene prezioso: è inevitabile perciò che sia oggetto di compravendita. Ma la presenza di un servizio sanitario pubblico interferisce con le leggi del mercato. Soprattutto se, accogliendo le indicazioni fondamentali del padre nobile dell'EBM, l'epidemiologo Archibald Cochrane, il SSN si impegna a rendere accessibili a tutti i farmaci dei quali sia stata provata l'efficacia. Di fatto questo è lo scenario attuale, se si considera che nel nostro Paese il 75% dei farmaci in commercio è pagato dal SSN. Semplificando un po', ma senza distorcere la realtà, possiamo affermare che due terzi dei farmaci di provata efficacia sono garantiti ai cittadini,

indipendentemente dalle loro capacità di spesa.

Un altro parametro della qualità professionale, così come la richiede la sanità dei nostri giorni, è che le cure siano somministrate *nel modo giusto*, ovvero con quel "rispetto dell'autonomia della persona" richiesto dal Codice deontologico. Anche nella somministrazione dei farmaci. Non è in gioco solo il rispetto formale di quelle regole riconducibili al "consenso informato". Da sempre l'informazione fornita ai pazienti circa gli effetti dei farmaci è condita di scetticismo e ironia, tanto da indurre qualcuno ad etichettare come "bugiardini" i foglietti illustrativi allegati alle confezioni dei medicinali. Il "modo giusto" richiesto dalla cultura del nostro tempo esige il superamento della modalità paternalistica di esercizio della medicina. La prescrizione del farmaco, che mette il medico in posizione di forza – per conoscenze e per legittimazione sociale – può rafforzare la dipendenza del paziente. Il farmaco potrebbe diventare invece un momento importante del nuovo modello di rapporto, che viene riassunto nell'espressione "empowerment del cittadino". Non nel senso che questi sia autorizzato ad autoprescrivere il farmaco, ma sia piuttosto legittimato nell'assumere una posizione di interlocutore responsabile. Il paziente può e deve essere incoraggiato a rivolgere domande al medico, ad acquisire tutte le informazioni che possono essergli utili, a fornire a sua volta al medico le informazioni sull'efficacia e gli effetti dei farmaci assunti. **bif**

# La ricerca biomedica nei paesi in via di sviluppo: etica, diritti umani e giustizia

## Tavola Rotonda internazionale

15-16 dicembre 2008, Roma

### Aspetti generali della problematica

Negli ultimi anni, la ricerca clinica sugli esseri umani è proliferata nei paesi in via di sviluppo (PVS). Ciò ha sollevato preoccupazioni per le implicazioni etiche e legali della cattiva conduzione delle sperimentazioni, della violazione dei diritti umani e del benessere dei partecipanti, collegate ad un'inadeguata revisione etica e scientifica dei protocolli, così come ad un'insufficiente o addirittura assente sistema di regolamentazione dei farmaci.

Dai dati della Food and Drug Administration (FDA) le sperimentazioni dei farmaci nei PVS sono passate dal quasi 9% sul totale nel 2003, al 17,5% nel 2007; dalla stessa tipologia di dati archiviati dalla FDA le sperimentazioni in India sono passate da 96 nel 2001 a 493 nel 2007; da uno studio della Associated Chambers of Commerce and Industry of India (ASSOCHAM) si prevede una crescita del business connesso con le sperimentazioni dai 150 milioni di dollari attuali ai 546 milioni di dollari nel 2010.

I motivi di tale incremento nei PVS sono diversi, come evidenziato da un'analisi di Dennis Normile nella rivista *Science* del 10 ottobre scorso:

1. sperimentazioni mirate a poter conoscere le differenti risposte al farmaco dovute a differenti fattori etno-genetici;
2. utilizzare la realizzazione di sperimentazioni in PVS per facilitare l'installazione di un'industria o di una società in un nuovo paese, ove si prevede la nascita di nuovi mercati nel settore dei farmaci;
3. poter utilizzare un vasto bacino di soggetti da reclutare nelle sperimentazioni;
4. risparmi anche superiori al 50% rispetto alle spese per la stessa sperimentazione condotta in paesi ad alto "income";
5. il più veloce avvio delle sperimentazioni nei PVS dovuto al minor numero di atti autorizzativi e di verifiche, prima dell'autorizzazione, rispetto ai paesi occidentali. Come è noto, questo elemento di abbreviamento dei tempi per l'avvio della ricerca determina una riduzione dei tempi per l'immissione del farmaco sul mercato e, poiché il brevetto viene ottenuto prima della sperimentazione clinica, quanto prima questa

inizia, tanto prima avviene l'immissione sul mercato e tanto più a lungo dura il tempo di sfruttamento commerciale del brevetto;

6. possibilità di sperimentare farmaci per patologie estremamente più diffuse in tali aree e, in alcuni casi, non presenti negli altri paesi;
7. possibilità di condurre sperimentazioni e di reclutare pazienti con modalità che per motivi etici non verrebbero approvate nei paesi occidentali.

Anche gli sperimentatori accademici, cioè quelli che promuovono sperimentazioni senza che vi sia alle spalle un'azienda farmaceutica che funga da sponsor, nel condurre le loro sperimentazioni "non-profit" in questi Paesi, scelti per necessità di carattere clinico, usufruiscono di un ambiente permissivo che difficilmente troverebbero nei paesi occidentali.

Tra i vari motivi ve ne sono, quindi, non pochi connessi con aspetti di carattere meramente economico, altri connessi con aspetti di necessità operative, compresi quelli di tipo clinico ed etno-genetico ed altri collegabili con l'intento di trovare vie più brevi e più semplici per attuare le sperimentazioni dei farmaci.

Tali vie, proprio perché più semplici, utilizzano scorciatoie che saltano passi apparentemente solo di tipo burocratico, ma che nella sostanza eludono le rigorose e indipendenti valutazioni di carattere etico e scientifico che debbono essere compiute prima di autorizzare una sperimentazione, per garantire la tutela dei diritti, della salute, del benessere dei pazienti e la oggettiva scientificità della sperimentazione stessa.

Si evidenzia quindi la necessità di avere – tanto nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo – norme chiare e semplici, ma di massima garanzia per i pazienti in sperimentazione, accompagnate dalla presenza di organismi di tutela tempestivi ma professionalmente validi ed efficaci nel loro funzionamento.

Tali norme già esistono e sono concordate e condivise in molti Paesi, si tratta delle Good Clinical Practice (GCP) per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, che sono state introdotte da tempo nella normativa comunitaria europea ed italiana in materia.

### Il coinvolgimento dell'AIFA

L'AIFA, in quanto agenzia regolatoria dei medicinali, ha tra i suoi principali compiti quello di autorizzare l'utilizzo dei farmaci sulla base di risultati di sperimentazioni che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza.

Il citato continuo incremento del numero di sperimentazioni condotte nei PVS sta determinando un aumento di richieste di autorizzazioni al commercio per farmaci i cui dati di efficacia e sicurezza si basano su sperimentazioni condotte in tali paesi.

L'accettabilità di tali dati e la loro affidabilità dipendono, come previsto dalle norme nazionali, in linea con le direttive europee in materia, da due fattori:

- il primo, che tali sperimentazioni siano condotte secondo i principi etici delle GCP;
- il secondo, che tali sperimentazioni siano eseguite in conformità ai principi scientifici e procedurali delle GCP.

Come gli addetti ai lavori sanno, le GCP sono "uno standard internazionale di etica e di qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici".

L'aderenza a questi standard garantisce pubblicamente la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei pazienti, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

Tra i principi etici delle GCP, cui le sperimentazioni debbono conformarsi in qualunque paese esse vengano eseguite, due assumono fondamentale rilevanza:

1. una sperimentazione può essere iniziata e continuata solo se i benefici previsti giustificano i rischi;
2. i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio costituiscono le considerazioni più importanti e debbono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

### La Tavola Rotonda

Al fine di contribuire maggiormente alla conoscenza e di aumentare la consapevolezza del fenomeno, la tematica è stata discussa durante la Tavola Rotonda internazionale, che si è tenuta a Roma il 15 e 16 dicembre 2008, alla quale sono stati invitati i maggiori esperti in materia, provenienti oltre che dai Paesi africani interessati, anche dagli organismi internazionali e nazionali impegnati nel settore (OMS, UNESCO, UE, EMEA, MAE, ISS\*).

In particolare, i lavori della Tavola Rotonda e il dibattito che l'hanno caratterizzata hanno consentito ai partecipanti e agli organismi dagli stessi rappresentati di:

- sottolineare l'importanza di rafforzare la capacità di

revisione etica nei PVS, supportando l'educazione e la formazione per i professionisti della salute allo scopo di facilitare la creazione di Comitati Etici istituzionali così da aumentare la possibilità di assicurare la stretta aderenza dei protocolli agli standard internazionali etici e legali;

- incoraggiare lo sviluppo di sistemi di ispezione regolare dei siti di ricerca (ispezioni GCP) e di miglioramento della capacità di regolamentazione. Da un lato, ciò serve a verificare l'accuratezza dei dati delle sperimentazioni cliniche durante il loro svolgimento e il rispetto dei diritti dei soggetti in sperimentazione; dall'altro, assicura che i necessari processi di autorizzazione all'immissione in commercio siano efficaci e adeguatamente controllati;
- promuovere il processo di armonizzazione internazionale nell'applicazione delle linee guida e degli standard GCP, aumentare la consapevolezza delle problematiche dell'etica in biomedicina tra legislatori e politici ed assisterli nella formulazione di legislazioni specifiche per la protezione degli esseri umani nella ricerca biomedica.

### Problemi e prospettive emerse

La Tavola Rotonda ha posto in evidenza le numerose iniziative da parte di organismi internazionali, regionali e nazionali, attuate per collaborare con i PVS affinché si realizzino i punti suddetti in vari paesi.

Dai lavori è chiaramente emerso che tali iniziative in molti casi vengono promosse da questi organismi senza avere un quadro completo su quanto sia stato già compiuto e con quali risultati, e su quanto si stia per fare nella stessa area geografica, sulla stessa tematica o su tematica affine, senza rendersi conto che possono esservi aree neglette o necessità di interventi complementari più utili da attuare.

L'AIFA, insieme all'UNICRI\*\*, ha voluto avviare un processo, tramite la Tavola Rotonda del 15 e 16 dicembre che ne costituisce un primo passo, per giungere:

1. ad una conoscenza reciproca di quanto ciascuno compie nel settore;
2. ad una valutazione congiunta su quanto è stato già realizzato;
3. ad un quadro in continuo aggiornamento di ciò che sta per avviarsi.

\*OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità; UNESCO = United Nations Educational Scientific and Cultural Organization; UE = Unione Europea; EMEA = European Medicines Agency; MAE = Ministero per gli Affari Esteri; ISS = Istituto Superiore di Sanità.  
\*\*UNICRI = United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute.

Ciò potrà consentire agli interessati di conoscere l'evoluzione della situazione nei PVS con le informazioni "chiave" necessarie nei casi in cui ad esempio:

1. un organismo internazionale, regionale, nazionale o un ente non governativo voglia supportare un Paese su tali tematiche;
2. un'autorità regolatoria debba verificare la conformità ai principi delle GCP delle sperimentazioni da valutare a fini registrati;
3. una istituzione scientifica o un'azienda farmaceutica voglia condurre una sperimentazione clinica; e così via.

### Proposta dell'AIFA

A conclusione dell'incontro, l'AIFA ha proposto agli organismi internazionali e della regione africana presenti di adottare le necessarie misure di collaborazione tra loro al fine di operare in tale settore in modo coordinato e non separatamente come finora accaduto.

Tale collaborazione, ha proposto l'AIFA, deve partire dal presupposto che il rispetto dei principi delle GCP nelle sperimentazioni dei medicinali garantisce l'eticità della sperimentazione e la tutela dei diritti dei soggetti coinvolti, e che ciò si può conseguire nei PVS tramite:

- a. norme che consentano l'autorizzazione delle sperimentazioni solo se il protocollo è in compliance con i principi delle GCP, a seguito di valutazione di Comitati Etici a tal fine istituiti;
- b. norme che consentano l'autorizzazione al commercio dei farmaci solo nei casi in cui la loro efficacia e sicurezza siano basate su sperimentazioni condotte nel rispetto di tali principi;
- c. la realizzazione di sperimentazioni che siano in compliance con detti principi;
- d. ispettorati GCP che verifichino prima, durante e dopo la sperimentazione l'effettivo rispetto di tali principi.

L'AIFA ha invitato gli organismi internazionali, regionali, le ONG e le autorità regolatorie partecipanti alla Tavola Rotonda, o comunque impegnate nel settore, a collaborare tra loro, ciascuna secondo la propria mission, per attuare le necessarie misure per la realizzazione nei PVS dei punti suddetti; e a voler individuare, nonché a comunicare e proporre reciprocamente, le misure ritenute idonee per attivare un meccanismo di scambio di informazioni che consenta di attuare gli interventi ritenuti necessari in maniera integrata, complementare ed armonizzata, nel rispetto dell'autonomia delle diverse istituzioni. **bif**



Informazione delle aziende  
diretta ai pazienti:  
sei favorevole?

Le aziende sono in grado  
di fare un'informazione  
"non promozionale"?

**Il nuovo sondaggio lanciato dal Bif online.  
Partecipa subito andando sul sito [www.bif-online.it](http://www.bif-online.it)**

**Il Bif e il Bif online al servizio di un'informazione indipendente e di qualità**

# Il trattamento dell'asma tra passato e futuro

## Riassunto

La migliore conoscenza delle linee guida sull'asma e la loro puntuale applicazione possono contribuire efficacemente al conseguimento di sostanziali vantaggi terapeutici com'è confermato dagli sforzi compiuti dalla comunità scientifica per implementare e divulgare un approccio evidence based e condiviso: negli ultimi due anni tutte le principali linee guida sono state aggiornate, spesso nell'ambito dei vari progetti internazionali nati per ridurre prevalenza, morbilità e mortalità dell'asma.

Quanto possa essere rilevante dal punto di vista socio-sanitario qualunque ulteriore progresso nella terapia dell'asma è reso evidente dai dati epidemiologici sulla malattia: secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, soffrono oggi di asma 300 milioni di persone e 255.000 sono stati i decessi causati nel 2005; l'asma è la malattia cronica più comune nei bambini. D'altro canto, l'esigenza di migliorare la gestione dei pazienti asmatici è stata recentemente confermata da uno studio canadese che ha dimostrato come nel 59% di 10.000 soggetti afferenti ad ambulatori di medicina generale l'asma fosse non controllata.

Il presente articolo richiama l'attenzione sui principali punti chiave focalizzati da *The Global Initiative for Asthma* nel suo report 2008.

## Abstract

Knowledge and implementation of guidelines for the management of asthma may help in achieving substantial therapeutic advantages. This is proved by the efforts made within the scientific community to implement and spread a shared evidence-based approach: in the last two years, all the main guidelines have been updated, often within international projects carried out in order to reduce prevalence, morbidity and mortality from asthma.

Any further improvement for the treatment of asthma is very relevant from a socio-medical perspective. Evidence is provided by epidemiological data: according to the estimates of the World Health Organization, 300 million people currently suffer from asthma and 255.000 deaths were due to the disease in 2005; asthma is the most common chronic disease among children.

The need for improving the management of asthma has been recently confirmed by a Canadian study proving that the disease was not well controlled in 59% of 10.000 patients supervised by general practitioners.

It may thus be useful to draw attention to the main key points focused on by The Global Initiative for Asthma in their 2008 report.

## Introduzione

*Eccezionale scoperta di un gruppo di ricercatori statunitensi: individuato l'approccio terapeutico in grado di migliorare del 50% il controllo dell'asma negli adolescenti.*

Se siete interessati all'asma non temiate di aver "bucato" la notizia più importante degli ultimi anni. Non è mai uscita; in questi termini, almeno. Ma non è infondata.

Nell'editoriale del numero che *Lancet* ha da poco dedicato all'asma viene evidenziato come l'esito del trattamento possa variare notevolmente da un paziente all'altro o cambiare rapidamente con l'esposizione ai fattori scatenanti ma, soprattutto, come esso sia strettamente dipendente dal rispetto delle linee guida da parte del medico e dall'aderenza alla terapia da parte del paziente<sup>1</sup>. In un lavoro pubblicato nello stesso fascicolo è infatti riportato che la percentuale di adolescenti con un controllo non soddisfacente dell'asma si riduce di ben il 47%, già nel periodo di *run-in*, grazie all'istituzione di un regime terapeutico conforme alle linee guida standard e ad una più stretta aderenza al trattamento<sup>2</sup>. La migliore conoscenza delle linee guida e la loro puntuale applicazione possono quindi contribuire efficacemente al conseguimento di sostanziali vantaggi nella terapia dell'asma, com'è confermato dagli sforzi compiuti dalla comunità scientifica per implementare e divulgare un approccio evidence based e condiviso al paziente asmatico: negli ultimi due anni tutte le principali linee guida sono state aggiornate<sup>3-7</sup> spesso nell'ambito dei vari progetti internazionali nati per ridurre prevalenza, morbilità e mortalità dell'asma<sup>8-10</sup>.

Quanto possa essere rilevante dal punto di vista socio-sanitario qualunque ulteriore progresso nella terapia dell'asma è reso evidente dai dati epidemiologici

sulla malattia: secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), soffrono oggi di asma 300 milioni di persone e 255.000 sono stati i decessi causati nel 2005; l'asma è la malattia cronica più comune nei bambini<sup>11</sup>. E, d'altro canto, l'esigenza di migliorare la gestione dei pazienti asmatici è stata recentemente confermata da uno studio canadese che ha dimostrato come nel 59% di 10.000 soggetti afferenti ad ambulatori di medicina generale l'asma fosse non controllata<sup>12</sup>.

Questo dato può riflettere la difficoltà di affrontare efficacemente questa patologia complessa e multiforme (*Asthma, one of the most important chronic diseases, remains a genuine medical mystery*<sup>1</sup>) e, tanto più, risulta di fondamentale importanza che le linee guida sull'asma siano sempre meglio conosciute e diffuse. È quindi senz'altro utile richiamare l'attenzione sui principali punti chiave focalizzati da *The Global Initiative for Asthma* (GINA) nel suo report 2008<sup>5</sup>.

### Definizione e generalità

- L'asma è un disordine infiammatorio cronico delle vie aeree nel quale giocano un ruolo molte cellule ed elementi cellulari. L'infiammazione cronica è associata ad iperreattività bronchiale che provoca episodi ricorrenti di respiro sibilante, dispnea, oppressione toracica e tosse, specialmente durante la notte o nel primo mattino. Questi episodi sono normalmente associati ad una ostruzione bronchiale diffusa e variabile che è comunque reversibile spontaneamente o in seguito a trattamento.
- Un trattamento appropriato può riuscire a controllare le manifestazioni cliniche dell'asma, ottenendo il risultato di crisi solo occasionali e rare riacutizzazioni gravi.
- Molti dei fattori in grado di influenzare il rischio individuale di sviluppare asma sono stati identificati e possono essere suddivisi in fattori dell'ospite (soprattutto genetici) e fattori ambientali.
- L'elemento costantemente presente nell'asma è l'infiammazione delle vie aeree che si traduce in uno spettro clinico altamente variabile e in *pattern* cellulari differenti.

### Diagnosi e classificazione

- La diagnosi clinica dell'asma è suggerita spesso dall'insorgenza episodica di sintomi quali dispnea, respiro sibilante, oppressione toracica e tosse.
- Gli esami funzionali (spirometria o *peak expiratory flow*, PEF) consentono di valutare la gravità della com-

promissione della funzione respiratoria, la reversibilità della broncocostrizione e forniscono una conferma della diagnosi clinica.

- I test allergologici possono aiutare ad identificare i fattori di rischio in gioco nel singolo paziente.
- La diagnosi di asma nei bambini di 5 anni o meno o negli anziani così come nell'asma professionale può richiedere ulteriori particolari indagini.
- Per i pazienti con sintomi compatibili con la diagnosi di asma ma con normali parametri funzionali i test di provocazione bronchiale possono aiutare la diagnosi.
- L'asma è stata in precedenza classificata sulla base della gravità. Tuttavia, la gravità dell'asma può cambiare nel corso del tempo e dipende non solo dall'entità delle sottostanti alterazioni fisiopatologiche ma anche dalla sua risposta al trattamento.
- Per l'utilità che può derivarne nella gestione clinica del paziente è raccomandata invece una classificazione basata sul grado di controllo dell'asma.
- Il controllo clinico dell'asma è definito come:
  - assenza (due volte o meno/settimana) di sintomi durante la giornata;
  - assenza di limitazioni nelle attività quotidiane, incluso l'esercizio fisico;
  - assenza di sintomi notturni o di risvegli causati dall'asma;
  - assenza (due volte o meno/settimana) della necessità di un trattamento sintomatico;
  - test di funzionalità respiratoria normali o quasi;
  - assenza di riacutizzazioni.

### Terapia dell'asma

- I farmaci per la terapia dell'asma possono essere classificati come farmaci di fondo e sintomatici. I primi sono medicinali da assumere quotidianamente e a lungo termine per mantenere l'asma sotto controllo, principalmente grazie al loro effetto antinfiammatorio. I farmaci sintomatici sono medicinali utilizzati al bisogno che agiscono principalmente riducendo la broncocostrizione ed i relativi sintomi.
- I farmaci della terapia dell'asma possono essere per uso respiratorio, orale o iniettabile. Il vantaggio maggiore di quelli per uso respiratorio è che sono rilasciati direttamente nelle vie aeree producendo una maggiore concentrazione locale con un minore rischio di effetti indesiderati sistemici.
- I corticosteroidi inalatori sono i farmaci di fondo più efficaci attualmente disponibili.
- I beta 2 agonisti a breve durata d'azione sono i farmaci di prima scelta per ridurre la broncocostrizione e per il pre-trattamento nell'asma da sforzo, negli adulti

e bambini di tutte le età.

- Un incremento dell'uso, specialmente dell'uso quotidiano, dei farmaci sintomatici è un segnale d'allarme per il peggioramento del controllo clinico dell'asma e indica la necessità di una rivalutazione della terapia.

## Gestione e prevenzione dell'asma

### *Collaborazione medico-paziente*

- L'efficace gestione dell'asma richiede lo sviluppo di una valida collaborazione fra medico e paziente.
- L'obiettivo di questa collaborazione è l'autogestione guidata; rendere cioè, sotto la guida del medico, i soggetti asmatici capaci di controllare autonomamente la propria condizione.
- La collaborazione si forma e si rafforza per mezzo della discussione e della condivisione degli obiettivi del trattamento tra medico e paziente e grazie alla stesura di un piano di autogestione personalizzata scritto comprendente l'auto-monitoraggio nonché attraverso la rivalutazione periodica del paziente e del grado di controllo clinico della sua asma.
- Un programma di formazione del paziente (o dei familiari) deve essere parte integrante della collaborazione tra medico e paziente e riguarda i soggetti asmatici di tutte le età.
- La formazione del paziente deve aiutare i soggetti a modificare la propria terapia in rapporto alle variazioni del grado di controllo dell'asma, come indicato da sintomi e/o PEF, secondo quanto predeterminato nel piano scritto di autogestione personalizzata.

### *Identificazione dei fattori di rischio e riduzione dell'esposizione*

- La terapia farmacologica dell'asma è molto efficace nel controllare i sintomi e migliorare la qualità della vita. Tuttavia, le misure utili a prevenire lo sviluppo dell'asma o le sue riacutizzazioni, evitando o riducendo l'esposizione ai fattori di rischio, devono essere adottate ogni volta che sia possibile.
- Attualmente, poche misure possono essere raccomandate per la prevenzione dell'asma poiché lo sviluppo della malattia è complesso e non ancora completamente compreso.
- La riacutizzazione dell'asma può essere causata da una varietà di fattori di rischio ("triggers") che comprendono allergeni, infezioni virali, sostanze inquinanti e farmaci.
- La riduzione dell'esposizione ad alcuni fattori di rischio migliora il controllo dell'asma e riduce il fabbisogno di farmaci.

- La precoce identificazione delle sostanze sensibilizzanti e l'allontanamento dei soggetti sensibilizzati da ulteriori esposizioni sono aspetti importanti della gestione clinica dell'asma professionale.

### *Valutazione, trattamento e monitoraggio dell'asma*

- L'obiettivo della terapia dell'asma, ovvero ottenere e conservare il suo controllo clinico, può essere raggiunto nella maggioranza dei pazienti con una strategia di intervento farmacologico sviluppata in collaborazione tra medico e paziente.
- La terapia deve essere costantemente aggiustata sulla base del grado di controllo clinico. Se il trattamento non è in grado di ottenere il controllo dell'asma, esso deve essere aumentato fino a che l'obiettivo non è raggiunto. Se il controllo clinico è conservato per un periodo di almeno 3 mesi, il trattamento può essere ridotto.
- Nei pazienti con asma persistente e mai precedentemente trattati la terapia dovrebbe partire dal *livello 2* o, se con asma non controllata, dal *livello 3*; dal *livello 2* al *livello 5* sono previste per la terapia di fondo diverse opzioni (tabella I).
- A qualsiasi livello di trattamento, i farmaci sintomatici possono sempre essere somministrati, al bisogno, per la pronta risoluzione dei sintomi.
- Il monitoraggio continuo è essenziale per conservare il controllo clinico dell'asma e ridurre il più possibile il livello della terapia e il dosaggio dei farmaci, sia al fine di minimizzare i costi che di incrementare la sicurezza del trattamento.

### *Gestione delle riacutizzazioni dell'asma*

- Le riacutizzazioni dell'asma (attacchi d'asma o asma acuta) sono episodi di dispnea, tosse, respiro sibilante o oppressione toracica in progressivo peggioramento e variamente associati.
- Le riacutizzazioni sono caratterizzate dalla riduzione del flusso espiratorio che può essere monitorato misurando i relativi parametri funzionali (PEF o FEV<sub>1</sub>).
- La terapia delle riacutizzazioni prevede la ripetuta somministrazione di beta 2 agonisti a breve durata d'azione, la precoce introduzione di corticosteroidi sistemici e la supplementazione di ossigeno.
- Scopo del trattamento è la risoluzione, il più rapidamente possibile, della broncocostrizione e dell'ipossiemia e la prevenzione delle future recidive.
- Le riacutizzazioni gravi possono mettere a rischio la vita del paziente e devono essere trattate sotto stretto controllo medico. Nella maggior parte dei casi le riacutizzazioni gravi richiedono il ricovero in un diparti-

**Tabella I.** Schematizzazione della terapia dell'asma.

Livello 1	Livello 2	Livello 3	Livello 4	Livello 5
<b>Programma di formazione del paziente</b>				
<b>Controllo ambientale</b>				
<b>Beta 2 agonisti a breve durata d'azione al bisogno</b>	<b>Beta 2 agonisti a breve durata d'azione al bisogno</b>			
	Scegliere uno dei seguenti	Scegliere uno dei seguenti	Aggiungere uno o più	Aggiungere uno o entrambi
	CSI a basse dosi	CSI a basse dosi più beta 2 agonisti a lunga durata d'azione	CSI a dosi medie o alte più beta 2 agonisti a lunga durata d'azione	Corticosteroidi orali (alla dose più bassa possibile)
	Antileucotrieni	CSI a dosi medie o alte	Antileucotrieni	Anti-IgE (omalizumab)
<b>Farmaci di fondo (opzioni)*</b>		CSI a basse dosi più antileucotrieni	Teofillina a rilascio prolungato	
		CSI a basse dosi più teofillina a rilascio prolungato		

CSI = corticosteroidi inalatori. \*Le opzioni raccomandate sono riportate nelle caselle con fondino azzurro.

mento di emergenza. Allo stesso modo i pazienti che sono ad alto rischio di morte asma-correlata necessitano di una stretta sorveglianza medica.

- Le riacutizzazioni lievi, caratterizzate da riduzione

del PEF inferiore al 20%, risveglio notturno ed aumentato ricorso ai beta 2 agonisti a breve durata d'azione dovrebbero comunque essere trattate da uno specialista. **bif**

**Bibliografia**

1. Editorial. Asthma: still more questions than answers. *Lancet* 2008; 372: 1009.
2. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1065-72.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 94-138.
5. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-78.
6. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. May, 2008. [www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf) (accesso verificato il 15/01/2009).
7. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
8. Progetto Mondiale ASMA, Linee Guida GINA. GINA: iniziativa globale per l'asma. [www.ginasma.it/intro.htm](http://www.ginasma.it/intro.htm) (accesso verificato il 15/01/2009).
9. The Global Allergy and Asthma European Network. [www.ga2len.net](http://www.ga2len.net) (accesso verificato il 15/01/2009).
10. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) and the American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Europe and US together against childhood asthma. [www.eaaci.net/site/content.php?artid=1468](http://www.eaaci.net/site/content.php?artid=1468) (accesso verificato il 15/01/2009).
11. World Health Organization - Chronic respiratory diseases - Asthma. [www.who.int/respiratory/asthma/en/](http://www.who.int/respiratory/asthma/en/) (accesso verificato il 15/01/2009).
12. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008; 31: 320-5.

## Bif watch

### JUPITER. Prevenzione degli eventi vascolari in soggetti con PCR elevata: gli effetti della rosuvastatina

Elevati livelli di proteina C-reattiva (PCR) sono ritenuti predittivi di eventi cardiovascolari. Poiché le statine, oltre al colesterolo, riducono anche la PCR gli autori dello studio JUPITER hanno ipotizzato che soggetti con PCR elevata ma normali valori di colesterolo-LDL (Ch-LDL) potessero beneficiare del trattamento con rosuvastatina. Per verificare questa ipotesi 17.802 individui apparentemente sani con PCR elevata e normale Ch-LDL hanno ricevuto rosuvastatina 20 mg/die o placebo e sono stati seguiti per verificare le differenze nella frequenza degli eventi cardiovascolari. I risultati positivi ottenuti hanno portato all'interruzione anticipata dello studio: 142 vs 251 eventi per l'end point primario definito come la prima occorrenza di un esito cardiovascolare maggiore o minore (hazard ratio [HR] 0,56; IC 95% 0,46-0,69;  $P < 0,00001$ ) e 83 vs 157 eventi per la combinazione dei singoli esiti maggiori (HR 0,53; IC 95% 0,40-0,69;  $P < 0,00001$ ). Proiettando questi dati su un periodo di trattamento di 5 anni gli autori hanno calcolato un *number needed to treat* (NNT) necessario a prevenire un end point primario pari a 25.

L'editoriale che accompagna lo studio induce a considerare attentamente questi dati: l'arruolamento di soggetti con Ch-LDL inferiore al valore normalmente raccomandato quale soglia per l'inizio del trattamento farmacologico; l'importanza della riduzione assoluta del rischio che deve essere ampia abbastanza da giustificare i rischi e costi del trattamento: nello studio, 120 soggetti sono stati trattati per 1,9 anni per prevenire un solo evento; il metodo seguito dagli autori per evidenziare le differenze (positive) rispetto ai trial precedenti non è completamente affidabile mentre la misura dell'efficacia del trattamento è stata probabilmente esagerata dall'interruzione precoce del follow-up; il disegno dello studio non consente il confronto tra soggetti con PCR elevata o meno o tra PCR e altri indici di rischio cardiovascolare. Per altro, desta preoccupazione il livello di emoglobina glicosilata più elevato e la maggiore incidenza di diabete osservati nel gruppo rosuvastatina così come l'assenza di dati sulla sicurezza a lungo ter-

mine dell'abbassamento del Ch-LDL al di sotto dei livelli raggiunti nei trial precedenti. Aspetti evidentemente importanti quando si deve considerare la decisione di trattare soggetti sani e a basso rischio per 20 o più anni. Altrettanto consistente è il problema del costo della rosuvastatina, nettamente maggiore rispetto al generico di altre statine.

**Conclusioni.** La dimensione del beneficio osservato è relativamente modesta: se calcolata sulla base degli "hard" end point (infarto, ictus o morte per cause cardiovascolari), si passa da un tasso annuale di 0,85% con placebo allo 0,45% con rosuvastatina. Quindi, il beneficio assoluto è di 4 eventi vascolari maggiori evitati per 1000 persone trattate con rosuvastatina per un anno: NNT=250 (e non i 25 riportati sul lavoro, mettendo insieme "soft" e "hard" end point ed estrapolando il beneficio a 5 anni di trattamento). Inoltre, a questa stima puntuale di 250 va applicata l'incertezza statistica che deriva dall'IC 95% della riduzione relativa del rischio; si va quindi da un valore minimo di 196 ad un valore massimo di 385. Andranno fatte valutazioni di costo/beneficio per decidere in quali circostanze utilizzare questa strategia rispetto ad altre.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.

Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention. Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359: 2280-2 (editorial).

### Il "reporting bias" negli studi clinici presentati alla FDA

In un recente studio pubblicato su *Plos Medicine*, Lisa Bero et al. hanno offerto un importante contributo all'evidenza per cui la letteratura di trial randomizzati risulta distorta in merito alla pubblicazione di risultati favorevoli. I ricercatori hanno identificato gli studi allegati alle nuove richieste di autorizzazione all'immissione in commercio (*new drug applications* o NDA) di 33 farmaci con nuovo meccanismo d'azione (*new molecular entities* o NME) approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2001-2002, e hanno confrontato le informazioni provenienti dalle revisioni della FDA con quelle degli articoli pubblicati sulle riviste. Nel complesso, una quantità rilevante di dati sugli outcome primari sottoposti alla FDA risultava mancante in letteratura. Un quarto degli studi di questo campione non era stato pubblicato, soprattutto gli studi con risultati non favorevoli. E non soltanto non sono stati riportati i dati degli studi non pubblicati in letteratura,

ma un altro quarto degli outcome primari del campione preso in esame è stato omesso dagli articoli sui trial pubblicati. Bero et al. hanno identificato anche discrepanze rilevanti tra gli outcome primari, le analisi statistiche e le conclusioni presentate nelle NDA rispetto a quelli riportati negli articoli delle riviste. La maggior parte di queste discrepanze era a favore del nuovo farmaco; questo implica "biased reporting". È possibile che la FDA abbia quindi richiesto delle modifiche alle analisi presentate; queste correzioni dovrebbero essere riportate nella revisione statistica dalla FDA, gli outcome primari non dovrebbero essere variati senza che vi sia una spiegazione nella pubblicazione, e non si dovrebbe favorire il nuovo farmaco come invece è stato spesso rilevato in questo studio.

**Conclusioni.** Il "biased reporting" dei risultati provenienti dagli studi allegati alle NDA è particolarmente preoccupante dato che questi articoli sono l'unica fonte di informazione "peer-reviewed" sui farmaci di recente approvazione per i professionisti sanitari, che hanno scarsa esperienza clinica con i nuovi trattamenti. Esistono anche implicazioni di costo sostanziali se l'efficacia è sovrastimata e il farmaco sovrautilizzato, dato che le nuove molecole sono tra i farmaci più costosi sul mercato.

Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *Plos Medicine* 2008; 11: 1561-70.

Chan AW. Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results. *Plos Medicine* 2008; 11: 1533-5.

### Aspirina a basse dosi e prevenzione di eventi aterosclerotici in pazienti con diabete di tipo 2

Il diabete mellito è considerato un importante fattore di rischio per l'insorgenza di eventi cardiovascolari. La somministrazione di aspirina a basso dosaggio è una delle strategie terapeutiche riconosciute per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da questa patologia. Tuttavia vi sono dati limitati sull'impiego di aspirina a bassi dosaggi in prevenzione primaria; gli autori di questo studio hanno valutato l'efficacia della somministrazione di aspirina a basse dosi in pazienti affetti da diabete mellito, senza patologie cardiovascolari documentate, nella prevenzione primaria di eventi aterosclerotici.

Nello studio multicentrico, controllato, prospettico, in aperto, gli autori hanno randomizzato 2539 pazienti, suddividendoli in due gruppi: 1262 pazienti hanno ri-

cevuto aspirina e 1277 appartenevano al gruppo di controllo; i pazienti sono stati arruolati tra dicembre 2002 e maggio 2005 e seguiti fino ad aprile 2008.

L'end point primario dello studio, definito come tutti gli eventi aterosclerotici, ha incluso la morte per cause coronariche, aortiche e cerebrovascolari, l'infarto miocardico non fatale, l'angina instabile, lo stroke non fatale ischemico o emorragico, l'attacco ischemico transitorio, l'arteriopatia non fatale aortica e periferica; quali end point secondari sono stati considerati ogni singolo end point primario e la combinazione degli end point primari, nonché la mortalità per qualsiasi causa. Sono stati rilevati 68 eventi nel gruppo trattato con aspirina e 86 eventi nel gruppo di controllo (hazard ratio [HR] 0,80; IC 95% 0,58-1,10 P=0,16) con differenze statisticamente non significative. Se si considerano gli end point combinati degli eventi fatali coronarici e cerebrovascolari, è stato osservato un evento nei pazienti del gruppo trattato con aspirina a fronte dei 10 eventi del gruppo controllo (HR= 0,10; IC 95% 0,01-0,79); non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi, se si considerano anche gli altri end point secondari.

Un'analisi per sottogruppi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nei pazienti di età maggiore di 65 anni: l'incidenza di eventi aterosclerotici è stata significativamente più bassa nel gruppo trattato con aspirina rispetto al gruppo controllo (HR= 0,68; IC 95% 0,46-0,99; 45 eventi vs 59).

**Conclusioni.** L'aspirina a basso dosaggio non riduce il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2, in prevenzione primaria. Un beneficio è stato osservato nel sottogruppo dei pazienti con più di 65 anni. Tuttavia gli stessi autori hanno evidenziato alcuni limiti in questo studio: l'incidenza degli eventi attesi è stata di molto inferiore a quanto ci si aspettava (52 eventi per 1000 pazienti, a fronte dei 13,6 eventi per 1000 pazienti registrati nei pazienti trattati con aspirina, e 17 per 1000 nei pazienti del gruppo di controllo). Questo lascia supporre che la popolazione di partenza presentava un rischio cardiovascolare troppo basso e pertanto i risultati di questo trial difficilmente possono essere estesi alla popolazione generale, così come evidenziato anche dall'autore dell'editoriale che ha accompagnato lo studio.

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-Dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.

Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. *JAMA* 2008; 300: 2180-1.

## Quando gli outcome primari finiscono in soffitta!

Uno studio clinico randomizzato e controllato è disegnato e condotto per fornire una risposta ad un quesito molto specifico, ad esempio: "Il farmaco A è in grado di ridurre la mortalità generale in modo più rilevante rispetto al farmaco B?". Per cercare di rispondere a tale domanda si può verificare la frequenza dei decessi riscontrata in un gruppo di pazienti cui viene somministrato il farmaco A (braccio di intervento) rispetto a quella dei decessi in un secondo gruppo di pazienti cui viene somministrato il farmaco B (braccio di controllo). In questo esempio la "mortalità generale" rappresenta l'outcome primario del trial.

Gli outcome primari condizionano i requisiti statistici dello studio ed entrano nel calcolo della dimensione del campione che viene determinato sui risultati attesi per questo tipo di esiti. I risultati dell'analisi relativa all'outcome primario sono definiti "confirmatory" (tabella I), in quanto devono fornire una risposta positiva (risultato favorevole al nuovo intervento), negativa (risultato non favorevole al nuovo intervento) o nulla (potenza statistica insufficiente o non adeguata a fornire una risposta) al quesito che giustifica lo studio. Quando nello stesso studio sono indagati altri outcome (ad esempio la frequenza di infarti non fatali nei due bracci), questi vengono definiti secondari. I risultati delle analisi di outcome secondari possono essere "supportive" o "exploratory" (tabella I) a seconda che abbiano lo scopo di supportare i risultati ottenuti per

l'outcome primario o in alternativa fornire nuove ipotesi di lavoro<sup>1,2</sup>.

Le analisi di outcome secondari rientrano nelle cosiddette "analisi multiple", di cui abbiamo già cominciato a parlare nello scorso numero del Bif, e permettono di aumentare l'efficienza informativa di un trial, verificando diverse ipotesi statistiche all'interno di uno stesso studio<sup>3</sup>.

Come già ricordato, uno studio clinico viene pianificato ipotizzando una differenza nella frequenza dell'outcome primario tra due gruppi di pazienti che ricevono rispettivamente il trattamento indagato e quello di confronto. Una volta ipotizzata tale differenza, occorre definire la "capacità" del trial di identificarla, qualora essa "esista realmente" (non sia, cioè, dovuta al solo effetto del caso). Tale "capacità" viene definita *potenza statistica* dello studio. Quest'ultimo è caratterizzato da "un'elevata potenza statistica" quando il rischio di non identificare l'esistenza di una "differenza reale" è assai basso. Tale rischio è definito dal cosiddetto Errore di Tipo II (o Errore  $\beta$ ) che viene convenzionalmente reputato 'accettabile' se è inferiore a 0,20 (o in alcuni casi, se è inferiore a 0,10)

Uno studio clinico può andare incontro anche ad un altro tipo di errore, ossia definire come "reali" differenze nell'efficacia dei trattamenti indagati che in realtà non esistono, ma sono dovute al caso. Questo secondo errore è l'Errore di tipo I (o Errore  $\alpha$ ) che, sem-

**Tabella I.** Finalità dell'analisi di un outcome.

		Primary outcome	Secondary outcome	Post-hoc outcome
<b>Confirmatory</b>	fornisce una risposta al quesito principale della ricerca	sì	no	no
<b>Supportive</b>	funge da supporto ai risultati delle analisi confirmatory	no	sì	no
<b>Exploratory</b>	fornisce solo ipotesi di lavoro	no	sì	sì

pre convenzionalmente, viene considerato "accettabile" se è inferiore a 0,05.

La differenza ipotizzata tra i due trattamenti indagati rispetto alla frequenza dell'outcome primario, unitamente alla definizione degli "Errori  $\alpha$  e  $\beta$ " tollerati, permettono di calcolare il numero di soggetti da includere nello studio (dimensione del campione).

Quindi, uno studio clinico è sempre disegnato e condotto fondamentalmente per verificare l'ipotesi formulata rispetto all'outcome primario. Come detto, le differenze che si osservano al termine del trial possono essere reali oppure dovute al caso. Il valore di "p" che accompagna i risultati scientifici ha proprio lo scopo di fornire una stima della probabilità che il risultato sia stato ottenuto per caso. Se il valore di "p" è piccolo, o comunque  $<0,05$  (Errore  $\alpha$  tollerato), la differenza rilevata è considerata per convenzione "statisticamente significativa" e quindi non dovuta al caso.

Tuttavia il significato di "p" viene spesso interpretato in modo distorto. Ciò accade, in particolare, quando i risultati delle diverse analisi (primarie e secondarie) sono valutati singolarmente e non nel loro complesso. In questo modo si considerano "statisticamente significativi" tutti i risultati di quelle analisi che, prese una ad una, presentano al test di significatività nominale un valore di "p"  $<0,05$ . In realtà questo approccio non è corretto perché le analisi eseguite in un unico campione non sono tra loro indipendenti. Il valore dell'"Errore  $\alpha$ ", specificato inizialmente nel protocollo dello studio, rappresenta la "quantità" massima di errore tollerabile per l'insieme di tutte le analisi utilizzate per "confirmatory use". Frequentemente gli autori di un trial enfatizzano la significatività statistica e il significato clinico anche di outcome diversi da quello primario, basando le proprie conclusioni sull'insieme di queste analisi. Per valutare criticamente tali affermazioni, per prima cosa è importante valutare il valore di "p" associato ai risultati dell'outcome primario. Se questo valore risulta  $<0,05$ , le differenze rilevate sono da considerare "statisticamente significative" e non casuali. Per verificare se anche i risultati riferiti ad outcome non primari, utilizzati per "confirmatory use" possono essere considerati "non casuali", è necessario calcolare la quantità che resta dell'"Errore  $\alpha$ " inizialmente programmata dal protocollo dello studio (espressa dalla differenza tra quantità di "Errore  $\alpha$ " dichiarata nel calcolo del *sample size* e quantità di "Errore  $\alpha$ " prodotto dall'analisi primaria). Successivamente si determina la quantità complessiva di "Errore  $\alpha$ " prodotta da tutte le altre analisi, sommando i valori di "p" prodotti per ciascun outcome utilizzato per "confirmatory use". Solo se questa quantità di "Errore  $\alpha$ " non su-

pererà quella programmata dal protocollo dello studio (di solito 0,05), potranno essere definiti "significativi" anche i risultati riferiti agli outcome non primari. Quanto detto risulta più chiaro attraverso un esempio. Immaginiamo che in una ricerca il risultato riferito all'outcome primario abbia prodotto un valore  $p=0,0001$  e che gli autori abbiano programmato per "confirmatory use" anche due outcome secondari. Per questi ultimi, i valori di "p" sono risultati rispettivamente  $p_1=0,04$  e  $p_2=0,003$ . In questa situazione il valore "p" complessivo legato all'insieme delle tre analisi è compreso tra 0,0001 e 0,043 quindi, in altri termini, è  $<0,05$ , cioè inferiore alla quantità di "Errore  $\alpha$ " programmato per considerare tutte le differenze rinvenute non dovute al caso.

In realtà il caso appena descritto è tutt'altro che frequente. Molto più spesso i risultati degli outcome secondari utilizzati per "confirmatory use" non possono essere considerati statisticamente significativi anche in presenza di valori di "p" nominali inferiori a 0,05, in quanto l'"Errore  $\alpha$ " complessivamente legato a questi confronti multipli supera la quantità di "Errore  $\alpha$ " programmato per il calcolo del *sample size*. In questi studi, quindi, i risultati relativi agli outcome secondari devono essere considerati solo come supporto dei dati ottenuti per gli outcome primari e/o come un'importante base di partenza per formulare nuove ipotesi di lavoro.

A tale proposito esaminiamo due situazioni opposte e vediamo come gli autori delle ricerche hanno utilizzato i risultati degli outcome secondari:

- I. il trial si conclude con la *presenza* di significatività statistica per i risultati che si riferiscono all'outcome primario;
- II. lo studio termina con l'*assenza* di significatività statistica per i risultati che si riferiscono all'outcome primario.

Nel primo caso le conclusioni statisticamente significative di un'analisi secondaria possono essere utilizzate a sostegno dei risultati emersi per l'outcome primario (*supportive use*) o per generare nuove ipotesi di lavoro (*exploratory use*).

Nel secondo esempio le conclusioni statisticamente significative di un'analisi secondaria possono essere utilizzate solo per generare ipotesi di lavoro<sup>1,4</sup>. Infatti l'"Errore  $\alpha$ " programmato dal protocollo è stato integralmente utilizzato per l'analisi primaria e la presenza di significatività statistica per l'analisi secondaria potrebbe essere attribuibile esclusivamente al caso.

Ci piace concludere questa riflessione sugli outcome secondari con un esempio del loro buon utilizzo: gli studi ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly

Study)<sup>5</sup> ed ELITE II (the Losartan Heart Failure Survival Study)<sup>6</sup>.

Lo studio ELITE era stato disegnato per verificare se losartan somministrato a pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV, frazione di eiezione  $\leq 40\%$  ed età  $\geq 65$  anni, risultasse più vantaggioso rispetto a captopril in termini di sicurezza ed efficacia. L'outcome primario era rappresentato dalla sicurezza, valutata in termini di disfunzione renale (incremento della creatinina sierica  $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$  rispetto al baseline), mentre l'outcome secondario era un outcome combinato di mortalità e/o ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Lo studio si era concluso con una sovrapposibilità

dei due trattamenti per quanto riguardava la *safety* (outcome primario), mentre si era osservata un'inaspettata riduzione della mortalità (outcome secondario) nel gruppo di pazienti che assumeva losartan.

Sulla base dei risultati dell'analisi secondaria, i ricercatori hanno avviato un secondo trial, l'ELITE II appunto, che, su una popolazione con le stesse caratteristiche previste per il primo studio, si prefiggeva di verificare la mortalità (outcome primario) rispettivamente nei trattati con losartan e con captopril. Questo secondo studio non ha confermato la superiorità di losartan rispetto a captopril nell'aumentare la sopravvivenza di pazienti anziani scompensati. **bif**

### Bibliografia

1. Freemantle N. Interpreting the results of secondary endpoints and subgroup analyses in clinical trial: should we lock the crazy aunt in the attic? *BMJ* 2001; 322: 989.
2. Moyé LA. Multiple analyses in clinical trials. Fundamentals for investigators. New York: Springer-Verlag 2003.
3. European Medicines Evaluation Agency. Note for Guidance on statistical principles for clinical trials. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu) (accesso verificato 29/01/2009).
4. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005; 331: 836.
5. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
6. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.

## Bif 1/09, anticipazioni dal prossimo numero del Bollettino

- *Editoriale e Panorami e percorsi* dedicati al tema dell'**informazione sui farmaci**, con l'intervista ad alcuni autorevoli giornalisti scientifici della stampa laica
- il resoconto delle conclusioni cui è giunto il **Pharmaceutical Forum**
- in *Farmacovigilanza*, il **Report 2008**
- un contributo sui **Farmaci equivalenti** per la rubrica *Dalla ricerca alla pratica clinica*

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

# Largo agli studi osservazionali

**Benefici e rischi: le prove di efficacia si completano con l'osservazione nella pratica clinica**

**Intervista a Jan P. Vandembroucke<sup>1</sup>  
e Bruce M. Psaty<sup>2</sup>**

1. Department of Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
2. Medicine & Epidemiology, University of Washington, Cardiovascular Health Research Unit, US

Le revisioni sistematiche dovranno nel prossimo futuro integrare i dati ottenuti dagli RCT e dagli studi osservazionali al fine di valutare efficacemente sia i benefici che i danni delle terapie: "L'integrazione tra le evidenze randomizzate e osservazionali per stimare i danni delle terapie mediche può davvero essere una novità per molti ricercatori coinvolti nella produzione di revisioni sistematiche, così come per molti di coloro che «fanno» la farmacoepidemiologia".

Questo il fulcro dell'intervista a Vandembroucke e Psaty che trae origine da un loro interessante articolo pubblicato sul JAMA<sup>o</sup>. Ulteriore utile occasione per tornare su un tema caro all'Agencia Italiana del Farmaco: opportunità, limiti e bias della ricerca clinica.

<sup>o</sup>Vandembroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments. JAMA 2008; 300: 2417-9.

*Per giudicare i benefici di una terapia farmacologica, il medico spesso dispone di fonti autorevoli che forniscono informazioni: studi randomizzati e revisioni sistematiche e metanalisi di questi studi. Perché ritenete che nel caso degli effetti avversi la situazione sia differente?*

La durata media di una sperimentazione randomizzata è spesso di mesi o di uno o due anni; il numero medio di pazienti arruolati in uno studio di questo tipo è spesso di dozzine o di poche centinaia. Per queste ragioni queste sperimentazioni sono più funzionali alla scoperta e alla quantificazione di eventi avversi frequenti che occorrono precocemente nel corso della terapia. Inoltre, gli effetti indesiderati devono essere noti in precedenza o anticipati per poter essere registrati sistematicamente durante lo studio. La popolazione oggetto di indagine nel trial, che spesso comprende persone di giovane età con una singola patologia diagnosticata e senza comorbidità, molte volte non è rappresentativa di coloro che, alla fine, utilizzeranno il medicinale nel mondo reale.

*Volete in certo qual modo mettere in discussione il valore delle sperimentazioni controllate randomizzate, fino ad oggi considerate la pietra angolare della medicina basata sulle prove?*

Certamente no. Gli studi controllati randomizzati (RCT) sono assolutamente il percorso migliore per valutare i benefici, gli effetti intesi o auspicati dei trattamenti. Il meccanismo di allocazione casuale permette di superare la forte tendenza dei medici di prescrivere le terapie in maniera selettiva sulla base di quella che si suppone possa essere la prognosi e sul probabile esito del problema del paziente.

*D'accordo: ma una prescrizione "ritagliata" sul paziente individuale non dovrebbe rappresentare un risultato positivo da raggiungere?*

Certamente; ma questo sforzo rende difficile mettere a confronto i benefici delle diverse terapie, perché i malati ai quali sono prescritte hanno, per l'appunto, prognosi differenti. È quello che viene chiamato "confondimento da indicazione".

**Quindi?**

Quindi, in linea generale, i dati che scaturiscono dalla pratica routinaria di ogni giorno non possono essere usati per valutare i benefici dei trattamenti, specialmente quando si mettano a confronto coloro che usano un medicinale con pazienti che, invece, non lo assumono.

**Le metanalisi dei trial possono aiutarci a risolvere il problema?**

La situazione non migliora gran che con questo strumento: la tipica metanalisi di studi randomizzati considera una popolazione tra i 1000 e i 2500 individui di cui solo la metà ha assunto il farmaco. La dimensione del campione preclude una buona quantificazione degli effetti avversi, sempre che questi non occorranano almeno con una frequenza di circa 1 su 200 persone l'anno. Le metanalisi dei trial non risolvono il problema degli effetti avversi che si manifestano tardivamente così come quello della ridotta dimensione del campione di popolazione arruolato nello studio. Le informazioni sui danni dovuti ai medicinali che possiamo ottenere da uno studio del genere sono incomplete ed è anche limitata la possibilità di usare e combinare le informazioni trasversalmente a diversi trial con le revisioni sistematiche.

**Le metanalisi dei trial non risolvono il problema degli effetti avversi che si manifestano tardivamente così come quello della ridotta dimensione del campione di popolazione arruolato nello studio.**

**Cosa, dunque, bisognerebbe fare per studiare le reazioni avverse nei setting assistenziali "reali"?**

Saranno sempre necessari studi osservazionali ben disegnati. Ne consegue che le revisioni sistematiche che riguardano farmacoterapie dovranno prendere in considerazione non soltanto i risultati di studi randomizzati sui benefici, ma anche le evidenze derivanti dalla ricerca osservazionale sul danno.

**In altre parole: i dati che nascono dalla pratica quotidiana possono essere utilizzati assai bene****per approfondire gli effetti avversi dei medicinali?**

Sì: gli effetti avversi dei nuovi farmaci sono spesso sconosciuti o inattesi quando i medicinali vengono messi sul mercato e solitamente non sono collegati alla patologia trattata. Al momento della prescrizione, il medico non è nelle condizioni di prestare attenzione ai rischi di un effetto avverso ancora sconosciuto. I dati osservazionali riflettono meglio la frequenza del danno al quale è esposto il malato nella pratica di ogni giorno.

**Come dovrebbero essere integrati gli studi osservazionali con gli RCT?**

È una bella sfida che dovrebbe avvicinare due discipline. Da una parte il mondo delle revisioni sistematiche che usa rigidi protocolli per recuperare e combinare le evidenze riguardanti i benefici dei trattamenti, così come risultano dagli studi randomizzati; dall'altra il mondo della farmacoepidemiologia che usa l'epidemiologia osservazionale per identificare i danni e che è spesso profondamente assorbita dai più sottili aspetti del ragionamento sul rapporto tra cause ed effetti. I due ambiti vedono protagonisti persone diverse che pubblicano su riviste differenti e usano manuali ed approcci diversi.

L'integrazione tra le evidenze randomizzate e osservazionali per stimare i danni delle terapie mediche può davvero essere una novità per molti ricercatori coinvolti nella produzione di revisioni sistematiche, così come per molti di coloro che "fanno" la farmacoepidemiologia. Ad ogni modo, per riuscire in futuro a considerare insieme sia le informazioni sui benefici sia quelle sui danni, le revisioni sistematiche dovranno comprendere e integrare trial randomizzati e studi osservazionali.

Lavorando in collaborazione con tutte le parti interessate, le agenzie sanitarie e scientifiche europee e degli Stati Uniti dovranno guidare lo sforzo per migliorare l'integrazione sistematica delle informazioni sui rischi e i benefici delle terapie. **bif**

## Il medico usa i blog?

Otto anni a scrivere sui retroscena della Apple, la grande azienda informatica statunitense produttrice del Mac, probabilmente il computer più amato dai creativi di ogni parte del mondo. Ogni giorno, il dottor Arnold Kim ha fatto crescere il proprio blog arricchendolo con notizie talvolta riservate, anticipazioni sulle novità tecnologiche, indiscrezioni sulle soluzioni informatiche della società fondata da Steve Jobs. Grande competenza dovuta agli studi in Computer Science alla Columbia University e assoluta dedizione; ecco gli ingredienti del successo del blog **Macrumors.com** sintetizzati in poche cifre: 40 milioni di pagine viste ogni mese e 4 milioni e mezzo di visite. Certamente di più di quelle ai suoi pazienti. Eh sì, perché Arnold è un nefrologo. O meglio: era un nefrologo, dal momento che ha appeso al chiodo... lo stetoscopio per dedicarsi a tempo pieno all'attività di blogger, incoraggiato dai risultati della pubblicità.

Prima domanda: cos'è un blog? È un po' più difficile rispondere oggi rispetto a qualche anno fa, quando la quasi totalità dei blog era una sorta di sito personale a metà tra il diario e il giornale, costantemente aggiornato e commentato dagli utenti della Rete. Negli ultimi tempi le cose sono un po' cambiate: da un lato, i cosiddetti "blog collaborativi" – animati da un gruppo di persone culturalmente omogeneo – suscitano sempre maggiore interesse; dall'altro, all'indugiare sui vissuti personali dei blog della prima ora si è spesso sostituita l'analisi, non sistematica ma originale, di tematiche controverse della cultura odierna.

La storia di Arnold Kim può suggerire una seconda, legittima domanda: con i blog si fanno i soldi? Solo in casi eccezionali, a dire il vero; però, nel campo della medicina e della salute, il successo di alcuni blog contribuisce a dar forma a qualcosa di molto simile a un interessante modello di business. Si tratta per lo più di risorse curate da medici che si rivolgono al pubblico laico: man mano che cresce la loro popolarità, aumentano le inserzioni pubblicitarie sul sito soprattutto nel caso dei blog di medici di quelle nazioni, come gli Stati Uniti, nelle quali le norme che regolano la pubblicità dei medicinali al pubblico sono più permissive che in Europa. Un caso esemplare è quello del blog



La sensazione è quella di un mondo notturno: medici che scrivono in pigiama con i familiari già a letto.

**Straightfromthedoc.com**, di un medico di medicina generale, Kevin Pho, talmente visitato (non solo dai suoi 2.500 assistiti) da essere stato intervistato dal settimanale economico *Forbes* in merito alle strategie di politica sanitaria del Presidente Barak Obama<sup>1</sup>. Viene dato ampio spazio ai nuovi farmaci e ai risultati di studi sull'introduzione di nuove biotecnologie e comprensibile interesse da parte degli inserzionisti.

Voltiamo pagina, per entrare in **EfficientMd.com**, una risorsa assolutamente originale che si muove in un territorio molto seducente, tra la clinica e quello che gli anglosassoni definiscono il "being a Doctor". La cura Joshua Schwimmer, di nuovo un nefrologo che, in questo caso, non ha affatto abbandonato la professione che esercita al Lenox Hill Hospital di New York. Cosa trova un medico su questo blog? Indicazioni su come risparmiare il proprio tempo, organizzare meglio le giornate, usare internet con intelligenza, scegliere in maniera oculata un telefono cellulare, scaricare dal web delle risorse utili alla professione... Il tutto in collaborazione con l'American College of Physicians.

Altro esempio di risorsa di notevole utilità professionale è **Clinical Cases and Images** (<http://clinicalcases.blogspot.com>). L'editor è Vesselin Dimov, dell'Advisory Board for Students and Residents del New England Journal of Medicine; a lui il compito di selezionare e postare i casi proposti dai medici della Cleveland Clinic e della Case Western Reserve University. Il blog è stato già recensito da numerose prestigiose riviste internazionali<sup>2</sup> e portato all'attenzione dei partecipanti a numerosi congressi scientifici come strumento innovativo per la didattica medica. Sfogliando le sue pa-

gine ci rendiamo conto delle opportunità offerte dalla "contaminazione" tra gli strumenti del cosiddetto social web o web 2.0: il blog di Dimov ha un proprio spazio su Flickr (il più conosciuto sito di scambio di immagini su web) e i casi clinici proposti dagli autori hanno continui rimandi alle attività di distribuzione di file multimediali audio e video (podcasting) promosse dalla Cleveland Clinic.

Restiamo in corsia, ma questa volta in Italia: **Nottidiguardia.it** è il blog promosso da un anestesista rianimatore, in cui i percorsi tracciati con discrezione da medici, infermiere, malati, familiari si incontrano e si perdono, si cercano e si separano, si riannodano e lacerano in una luce prevalentemente notturna, felicemente rischiarato dalle splendide fotografie dell'autore (vedi in basso un esempio). Un blog letterario, lo potrebbe definire chi ancora non vedesse nella narrazione una parte essenziale del prendersi cura.



**Saluteinternazionale.info** è aperto dal febbraio 2009 e vede convergere l'impegno di un gruppo di autorevoli studiosi coordinato da Gavino Maciocco, dell'Università di Firenze; è una finestra sul mondo, di notevole valore anche formativo.

Un blog, dunque, è sempre più uno spazio di riflessione, come dimostra anche un'altra nuova esperienza (<http://eticapoliticalibertadellascienza.wordpress.com>).

Alcuni esempi tra gli oltre due milioni di blog ci aiutano a rispondere alla domanda del titolo: il medico usa i blog? In assenza di dati attendibili, non possiamo che affidarci ad una valutazione empirica dell'evidenza: i medici usano i blog per cambiare mestiere seguendo le proprie passioni; per fare divulgazione (più o meno affidabile) e informare i cittadini; per comunicare con i colleghi condividendo esperienze non legate alla clinica ma fortemente connesse alla professione; per fare didattica e "pubblicare"; per approfondire e indagare

gli aspetti emotivamente più delicati del loro lavoro. Un panorama assai ricco<sup>3</sup>: per seguirlo in modo guidato è comodo il sito di un giovane medico messicano che ha studiato negli Stati Uniti. La risorsa-osservatorio si chiama [www.benzo.org](http://www.benzo.org) e ci dà l'opportunità di avere segnalati ogni settimana i nuovi "post" dei migliori blog in ambito medico. La sensazione è quella di un mondo notturno: medici che scrivono in pigiama con i familiari già a letto; che cercano di rispettare il principio che un blog aggiornato meno di tre o quattro volte alla settimana difficilmente crea una community di utenti; che tentano di motivare i 200-300 visitatori giornalieri che rappresentano la soglia di un primo successo di un diario del genere; che provano a non contravvenire a una delle regole principali di chi mantiene un blog, quella di essere onesti nel dichiarare le finalità del proprio impegno, nell'esplicitare le collaborazioni e gli eventuali finanziamenti. "I blog sono come il sé freudiano: una vita immediata, priva di filtri per comunicare con chiunque voglia ascoltare (o leggere, in questo caso)"<sup>4</sup>.

È proprio di trasparenza che parla Theresa Chan, un medico che lavora nella California del Nord e che gestisce [www.ruraldocoring.com](http://www.ruraldocoring.com) "Ho pensato che avrei potuto aggiungere una voce personale dalla prima linea della pratica clinica, non solo dando conto di alcuni elementi della crisi dell'assistenza sanitaria, ma anche mostrando cosa faccio e cosa provo nel farlo (...). L'immagine popolare del medico è quella di una persona individualista, interessata al denaro, di un tecnico privo di umanità; deve essere equilibrata dal resoconto veritiero delle difficili decisioni e della realtà economica che dobbiamo gestire ogni giorno per proseguire nel lavoro di medici".

Ci si affida ai blog – spesso accettando un impegno aggiuntivo e rinunciando a ore di sonno – per sottolineare agli occhi dei propri colleghi il desiderio di cercare ancora, di non accontentarsi dei traguardi raggiunti; e per presentarsi di fronte ai propri pazienti cercando di fugare ogni dubbio sulla propria vulnerabilità di uomini e professionisti, ma anche, se non soprattutto, sulla qualità del proprio lavoro. **bif**

### Bibliografia

1. Whelan D. Primary Care's Primary Advocate. *Forbes* 2008; 12 dicembre.
2. Vedi per esempio: *BMJ* 2005; 331: 1345 (doi:10.1136/bmj.331.7528.1345-a).
3. Santoro E. Web 2.0 per la medicina e la sanità. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2009.
4. Oransky I. Cancer blogs. *Lancet Oncol* 2005; 11: 838-9.

# Vaccinazione HPV: analisi delle segnalazioni di eventi avversi nel 2008

## Riassunto

Nel 2008 è stata avviata la campagna vaccinale contro il papillomavirus (HPV) con offerta attiva e gratuita della vaccinazione alla coorte di ragazze nel dodicesimo anno di età, e molte Regioni e Province Autonome hanno deliberato per l'offerta anche ad altri gruppi di età. Il sistema di farmacovigilanza dell'AIFA ha ricevuto complessivamente 170 segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo somministrazione di vaccino HPV. Considerando complessivamente i due vaccini, il tasso di segnalazione è stato pari a 24 segnalazioni di sospette reazioni avverse per 100.000 dosi vendute di vaccino HPV. Le segnalazioni sono state analizzate ed elaborate; dall'analisi dei dati del 2008 non emergono nuovi segnali di allarme per i vaccini HPV.

## Abstract

The National immunization programme against papilloma virus (HPV) started in 2008 for girls of twelve years old; many Regions decided to offer the vaccine also to other age groups. One hundred seventy reports of suspected adverse reactions following the immunization were received, corresponding to a reporting rate of 24 reports x 100.000 doses sold of HPV vaccine. The reports were analysed and processed. No new signal of alert concerning HPV vaccines has been identified by the analysis of Italian data.

Nel 2008 è stata avviata in Italia, anche se con tempi differenziati nelle varie Regioni, la campagna di vaccinazione contro il papilloma virus (HPV), con offerta attiva e gratuita del vaccino anti HPV alle ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita (coorte corrispondente a 263.479 individui)\*. Molte Regioni e Province Autonome hanno deliberato per l'offerta anche ad altri gruppi di età.

\*Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano concernente "Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione HPV in Italia", [www.statoregioni.it/Documenti/DOC\\_016696\\_264%20csr.pdf](http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf)

I vaccini utilizzati, il quadrivalente Gardasil (contro HPV tipi 16/18/6/11) e il bivalente Cervarix (contro HPV 16/18), entrambi indicati per la prevenzione primaria delle infezioni da HPV i cui antigeni sono contenuti nel vaccino e delle lesioni pre-cancerose correlate, sono disponibili anche in farmacia e sono stati utilizzati anche in popolazioni di età diversa da quella target della campagna vaccinale.

Di seguito viene presentata sinteticamente l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini HPV pervenute alla rete nazionale di farmacovigilanza nel 2008. Nella lettura del rapporto va tenuto presente che i dati aggregati si riferiscono a segnalazioni di sospetti eventi la cui relazione causale con il vaccino non è accertata. Il sistema di sorveglianza infatti raccoglie le segnalazioni spontanee di eventi che spesso vengono rilevati perché insorti dopo la vaccinazione ma la cui relazione causale può non essere presente. Inoltre, in seguito all'introduzione di un nuovo vaccino (come di un qualsiasi nuovo farmaco) ci si attende una maggiore attenzione ed una aumentata frequenza di segnalazione di sospetti eventi avversi al vaccino.

La frequenza attesa di eventi avversi, calcolata sulla scorta delle sperimentazioni cliniche controllate pre-registrazione, è riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli prodotti.

Durante l'anno sono state inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza 73 segnalazioni di sospette reazioni avverse a Gardasil e 97 al Cervarix, osservate essenzialmente nella fascia di età più esposta al vaccino (tabella I). Considerando complessivamente i due vaccini, il tasso di segnalazione è stato pari a 24 segnala-

**Tabella I.** Segnalazioni ADR a Gardasil e Cervarix.

Vaccino	< 11 anni	12-17 anni	> 18 anni	Totale
Gardasil	37	28	8	73
Cervarix	64	28	5	97
<b>Totale</b>	<b>101</b>	<b>56</b>	<b>13</b>	<b>170</b>

zioni di sospette reazioni avverse per 100.000 dosi vendute di vaccino HPV, mentre limitando l'elaborazione ai casi gravi il tasso corrisponde a 2,4 segnalazioni x 100.000 dosi

Il differente numero dei casi segnalati per i due vaccini risente anche delle diverse attitudini alla segnalazione spontanea a livello regionale; ad esempio nelle attività di prevenzione della Regione Emilia Romagna (tabella II), che storicamente è molto attiva nel segnalare eventi osservati dopo vaccinazioni, è stato utilizzato solo in misura minimale il vaccino quadrivalente.

Complessivamente il 10% delle reazioni è stato segnalato come grave, 10 per il Gardasil e 7 per il Cervarix. La distribuzione delle reazioni per classe sistemico-organica (SOC) è molto simile per i due vaccini come mostra la figura 1 nella quale viene riportata la distribuzione delle reazioni in valore percentuale.

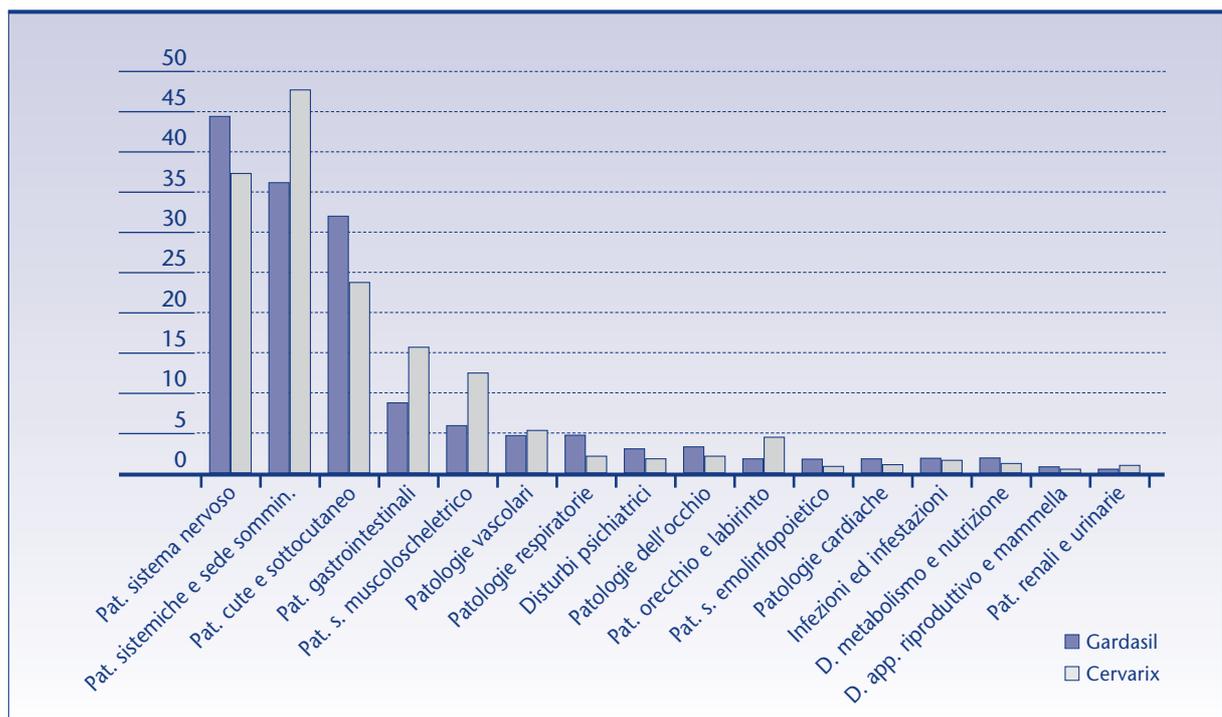
In dettaglio le reazioni osservate con maggiore frequenza sia per il Cervarix che per il Gardasil sono state la cefalea e la febbre come presentato nelle tabelle III e IV. Va precisato che per uno stesso soggetto possono essere riportate più reazioni e che pertanto la somma delle reazioni descritte supera il numero dei casi segnalati.

Le reazioni gravi si sono manifestate in otto casi alla prima dose, alla seconda dose in cinque casi, in due dei quali con sintomi simili a quelli manifestatisi alla prima dose, in due soggetti la reazione è avvenuta alla terza dose e nelle rimanenti segnalazioni il numero di dosi

**Tabella II.** Numero di segnalazioni per Regione.

Regione	Cervarix	Gardasil
Abruzzo		1
Basilicata		7
Campania		12
Calabria	4	
Emilia Romagna	53	
Friuli V. Giulia	3	
Lazio		9
Liguria	9	
Lombardia	1	4
Marche	1	
P.A. Bolzano		1
P.A. Trento		1
Piemonte	2	
Puglia	4	
Sicilia		10
Sardegna	4	
Toscana	14	
Umbria	2	
Veneto		28

**Figura 1.** Distribuzione ADR per classe sistemico-organica.



**Tabella III.** Reazioni a Cervarix.

SOC*	ADR	Totale	SOC	ADR	Totale
Patologie cardiache	Tachicardia	1	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema	2
Patologie vascolari	Shock	1		Eritema	4
	Pallore	2		Prurito	3
	Rossore	3		Orticaria	5
Patologie dell'occhio	Diplopia	1		Iperidrosi	2
	Fotofobia	1		Parapsoriasi	1
	Papilledema	1		Sudore freddo	1
Infezioni ed infestazioni	Herpes zoster disseminato	1		Eruzione cutanea	2
				Esantema pruriginoso	1
Patologie gastrointestinali	Nausea	7		Esantema vescicolare	1
	Vomito	5		Dermatite erpetiforme	1
	Diarrea	3		Prurito generalizzato	2
	Dolore addominale	4		Porpora di Henoch-Schonlein	1
	Edema delle labbra	1		Eritema multiforme o polimorfo	1
	Tumefazione delle labbra	1	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	2
	Dolore addominale superiore	1		Dispnea	1
Patologie renali e urinarie	Ematuria	1		Dolore orofaringeo	1
			Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea	1
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	21	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	7
	Sincope	4		Artralgia	1
	Capogiro	3		Dolore agli arti	5
	Ipotonia	2		Debolezza muscolare	1
	Formicolio	1	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	1
	Parestesia	2		Dolore	3
	Sonnolenza	3		Astenia	3
	Pre-sincope	2		Piressia	9
	Paralisi facciale	1		Malessere	6
	Perdita di coscienza	1		Iperpiressia	14
	Sensazione di bruciore	1		Affaticamento	1
	Stato di coscienza alterato	1		Sentire caldo	1
				Reazione locale	2
				Edema periferico	2
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfadenopatia	1	Dolore in sede di infusione	1	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	5	Dolore in sede di iniezione	11	
			Eritema in sede di iniezione	2	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Tetania	1	Reazione in sede di iniezione	2	
	Anoressia	1	Orticaria in sede di iniezione	1	
			Tumefazione in sede di iniezione	1	
			Tumefazione in sede di applicazione	1	

\*SOC = classificazione sistemico-organica.

Continua ►

non è stato specificato.

Le segnalazioni gravi maggiormente ricorrenti sono quelle relative ad episodi lipotimici o prelipotimici, variamente descritti; ma sono stati riportati anche febbre ed ipotonia, dispnea e broncospasmo, una

porpora di Schonlein Henoch, una colica addominale e un caso di diabete di tipo 1 dopo una settimana dalla vaccinazione, non ritenuto ad essa correlato.

Sono stati riportati anche un caso di papilledema bilaterale insorto in una bambina di 11 anni, dopo circa

**Tabella IV.** Reazioni a Gardasil.

SOC*	ADR	Totale	SOC	ADR	Totale
Patologie cardiache	Cianosi	1	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Tetania	1
	Tachicardia	1		Diabete mellito di tipo 1	1
Patologie vascolari	Pallore	2	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	6
	Ipotensione	2		Prurito	3
Disturbi psichiatrici	Labilità affettiva	1		Alopecia	1
	Stato confusionale	2		Ecchimosi	3
Patologie dell'occhio	Uveite	1		Orticaria	6
	Fotofobia	2		Angioedema	1
Infezioni ed infestazioni	Cistite	1		Iperidrosi	1
	Ascesso muscolare	1		Parapsoriasi	1
Patologie gastrointestinali	Nausea	3		Eruzione cutanea	2
	Vomito	2		Reazione della cute	2
	Diarrea	1	Prurito generalizzato	3	
	Dolore addominale	3	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	2
Patologie del sistema nervoso	Amnesia	1		Rinorrea	1
	Cefalea	11		Broncospasmo	1
	Sincope	9	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore pelvico	1
	Tremore	1		Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia
	Ipotonia	2	Artralgia		2
	Disestesia	1	Dolore agli arti		2
	Ipoestesia	2	Rigidità muscolare		1
	Parestesia	2	Debolezza muscolare		1
	Sonnolenza	3	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema
	Pre-sincope	2		Dolore	2
	Iporefflessia	1		Nodulo	1
	Cefalea			Astenia	4
	a grappolo	1		Brividi	1
Perdita di coscienza	4	Piressia		9	
Iperattività psicomotoria	1	Tumefazione		1	
Stato di coscienza alterato	1	Iperpiressia		6	
Paralisi del VII nervo cranico	1	Sentire caldo		1	
Capacità psicomotorie compromesse	1	Reazione locale		1	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfadenopatia	2		Edema periferico	1
	Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine		2	Dolore in sede di iniezione
Orticaria in sede di iniezione					1
					Limitazione del movimento in sede di iniezione

Continua ►

7 giorni dalla somministrazione della seconda dose, risoltosi dopo due mesi e mezzo, ed un caso di disestesie e parestesie insorto dopo la seconda dose in una ragazza di 23 anni con evoluzione in sclerosi multipla.

In conclusione, i dati delle segnalazioni spontanee nazionali del 2008 non rivelano segnali di allarme diversi da quelli già presi in esame da parte delle autorità regolatorie europee ed extraeuropee. Il monitoraggio delle sospette reazioni avverse è parte integrante della

campagna vaccinale e la segnalazione spontanea, va ribadito ancora una volta, consente di ipotizzare segnali di pericolo e di mettere in atto azioni per minimizzare i rischi evidenziati. Nel caso specifico della vaccinazione contro l'HPV, considerate la novità della tipologia di vaccino e la limitata esperienza post-marketing rispetto a vaccini utilizzati da diversi decenni, è ancora più importante acquisire informazioni su eventuali reazioni avverse osservate. **bif**

# Gestione del rischio da isotretinoina

## Riassunto

L'isotretinoina è un retinoide utilizzato nel trattamento delle forme gravi di acne refrattarie alla terapia con antibatterici sistemici e terapia topica. Il farmaco è altamente teratogeno.

Per ridurre il rischio teratogeno associato al farmaco, nel 2005 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato un provvedimento destinato a medici, farmacisti e aziende produttrici in cui sono indicate le modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico, le informazioni per le pazienti sui rischi correlati all'uso del farmaco e sulla necessità di misure contraccettive adeguate, il monitoraggio e la gestione degli eventuali casi di gravidanza e/o di sospetta esposizione embrio-fetale verificatisi.

L'AIFA ha ulteriormente modificato le modalità prescrittive del farmaco introducendo l'uso di uno specifico modulo. In particolare, la prima prescrizione del farmaco è affidata allo specialista dermatologo, quelle successive al medico di medicina generale o al dermatologo stesso.

## Abstract

Isotretinoina is a retinoid used for the treatment of severe forms of acne refractory to systemic antibacterial and topic therapies. The drug is highly teratogenic.

In order to reduce the teratogenic effect, in 2005 the Italian Medicines Agency (AIFA) issued a provision affecting physicians, pharmacists and manufacturing companies and indicating modalities of prescription, dispensation and distribution of drugs containing systemic isotretinoina; information for patients on the drug related risks and on the need for adequate contraceptive measures; monitoring and management of accidental pregnancy and/or embryo-fetal exposure.

AIFA further changed drug prescription modalities by introducing the use of a template. In particular, the first drug prescription should be drawn up by a dermatologist, and following prescriptions by a general practitioner or the dermatologist himself.

## Il rischio teratogeno

L'isotretinoina è un derivato di sintesi della vitamina A (retinoide) utilizzata per il trattamento delle forme gravi di acne (acne nodulo-cistica o conglobata) con rischio di cicatrici permanenti refrattarie alla terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica.

Il farmaco appartiene a quel ristretto numero di farmaci, non più di 30, di cui è documentato l'alto rischio teratogeno. Infatti, l'esposizione a una dose pari a 0,5/1,5 mg/kg/die nelle prime settimane di gravidanza<sup>1</sup> (periodo critico 2-5 settimane dopo il concepimento) può determinare:

- aborto spontaneo, con un rischio del 40%;
- sindrome malformativa con un rischio del 26%, caratterizzata da difetti del SNC, difetti cranio-facciali, difetti cardiaci settali (soprattutto interruzione o ipoplasia dell'arco aortico), ipoplasia del timo con immunodeficienza, ipo- a- genesia degli arti, ritardo mentale o intelligenza borderline con difficoltà di apprendimento.

Inoltre, il rischio permane anche nel caso in cui la gravidanza abbia inizio entro un mese dalla sospensione del retinoide.

L'azione teratogena dell'isotretinoina si esplica a livello della differenziazione e migrazione delle cellule della cresta neurale.

## Minimizzare il rischio teratogeno

Nel 2005 l'AIFA, a seguito di procedure di *referral* condotte nel 2003 dal CHMP, ha emanato un provvedimento<sup>2,3</sup> rivolto a medici, farmacisti e aziende produttrici, in cui sono indicate le modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico, le informazioni per le pazienti sui rischi associati all'impiego del farmaco e sulla necessità di misure contraccettive adeguate, il monitoraggio e la gestione degli eventuali casi di gravidanza e/o di sospetta esposizione embrio-fetale verificatisi.

L'obiettivo del provvedimento è quello di ridurre il rischio di teratogenesi correlato all'isotretinoina,

agendo contemporaneamente su diversi fronti: da un lato sensibilizzando maggiormente, attraverso un programma informativo, tutti i soggetti, vale a dire, medici, pazienti e farmacisti, coinvolti nell'uso del farmaco e, dall'altro, ponendo una serie di vincoli di prescrizione e dispensazione in modo da evitare un uso non controllato e non appropriato del medicinale.

### Prescrizione, dispensazione e distribuzione

Attualmente la prescrizione, la dispensazione e la distribuzione dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico al di fuori del Programma di prevenzione del rischio teratogeno sono vietate.

Nel dicembre 2007 la Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA, al fine di rafforzare ulteriormente le misure finalizzate ad un uso più controllato e sicuro del retinoide, ha adottato una nuova limitazione introducendo la ricetta medica limitativa da rinnovare volta per volta (RNRL), riservata soltanto ai dermatologi<sup>4</sup>.

Tuttavia, in seguito alle numerose segnalazioni pervenute dalle associazioni di categoria sulla difficoltà di accesso alla terapia da parte dei pazienti, la CTS ha approvato uno specifico "modulo per la prescrizione dell'isotretinoina ad uso sistemico" (vedi allegato) di prossima pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Tale provvedimento non costituisce una modifica del Programma di prevenzione del rischio.

Il modulo AIFA per la prescrizione di isotretinoina ad uso sistemico è suddiviso in due parti, una per il dermatologo, al quale è affidata la prima prescrizione, l'altra per il medico di medicina generale (MMG), o per lo stesso dermatologo nel caso in cui il paziente venga seguito per l'intera durata del trattamento dallo specialista.

Il dermatologo dovrà:

- effettuare la prescrizione dell'isotretinoina secondo le indicazioni terapeutiche autorizzate, quali forme gravi di acne (acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica;
- informare la paziente del rischio teratogeno correlato all'uso dell'isotretinoina;
- consegnare alla paziente la guida alla terapia e la guida alla contraccezione;
- allegare il consenso informato della paziente;
- verificare che la paziente abbia adottato una contraccezione efficace un mese prima dell'inizio del trattamento con il farmaco.

Prima di iniziare il trattamento, il dermatologo

deve raccomandare alla paziente di adottare per almeno un mese una contraccezione efficace; la terapia va iniziata solo dopo aver effettuato un test di gravidanza con esito negativo. Data e risultato del test devono essere registrati sul modulo. Il test va effettuato nel corso dei primi tre giorni del ciclo mestruale successivo alla visita presso il medico.

Il MMG o il dermatologo seguirà la paziente per l'intera durata della terapia verificando che la paziente abbia adottato una contraccezione efficace, senza interruzione, prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento.

Nel modulo è prevista una sezione in cui il MMG o il dermatologo deve indicare la data e l'esito del test di gravidanza.

Dopo quattro settimane di adozione continuativa del metodo anticoncezionale prescelto, la paziente deve recarsi nuovamente dal medico per la prescrizione dell'isotretinoina. Immediatamente prima dell'inizio del trattamento deve essere effettuato un altro test di gravidanza. Le visite e i controlli dal MMG o dal dermatologo devono essere programmati a intervalli di 28 giorni.

L'ultimo test di gravidanza deve essere effettuato a cinque settimane dopo il termine del trattamento con isotretinoina.

Il farmacista deve dispensare i farmaci contenenti isotretinoina ad uso sistemico solo dietro presentazione di ricetta medica (sia ricetta SSN sia ricetta bianca) da utilizzare una sola volta.

Il farmacista deve:

- dispensare una nuova confezione di isotretinoina solo in seguito a presentazione di una nuova ricetta medica;
- non accettare richieste telefoniche, via fax o informatizzate di isotretinoina, richieste di reintegro del farmaco o distribuzione di campioni.

Nella prescrizione medica (sia su ricetta SSN sia su ricetta bianca), che ha validità di 7 giorni dalla data di emissione, devono essere indicati:

- la posologia;
- la data di certificazione;
- il fabbisogno del farmaco per un massimo di 30 giorni (espresso in mg/die).

Il medico è tenuto ad annotare sulla ricetta la data di effettuazione del test di gravidanza negativo (data di certificazione) e quella di prescrizione, anche quando le stesse siano coincidenti.

**Allegato****Modulo AIFA per la prescrizione di isotretinoina ad uso sistemico**

Caro/a Collega,

La informo che intendo trattare la paziente con isotretinoina ad uso sistemico per il trattamento di forme gravi di acne (quali acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica.

- Ho informato la paziente del rischio teratogeno correlato all'uso dell'isotretinoina
- Ho consegnato alla paziente la guida alla terapia e la guida alla contraccezione
- Allego il consenso informato della paziente

Data effettuazione test di gravidanza \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ esito \_\_\_\_\_  
(un mese prima dell'inizio del trattamento con isotretinoina)

firma \_\_\_\_\_

**DERMATOLOGO** (nome e cognome)

Indirizzo

Telefono

**PAZIENTE** (nome e cognome)

Età

Indirizzo

Telefono

Tessera san. n°

**DOSE E DURATA DEL TRATTAMENTO** (durata massima 16-24 settimane)

Dose/die

Durata prevista trattamento

Indicare se: prima prescrizione  prosecuzione della cura  Motivazione

Data

Timbro e firma dermatologo prescrittore

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE O IL DERMATOLOGO****EFFETTUAZIONE TEST DI GRAVIDANZA**

- Immediatamente prima inizio trattamento Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Esito \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

- Un mese dopo fine trattamento ① Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Esito \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

- ② Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Esito \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

- ③ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Esito \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

- ④ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Esito \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Data

Timbro e firma medico prescrittore

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nel caso in cui sulla ricetta venissero poste due date diverse, il farmacista dovrebbe contattare il medico per chiarimenti e, comunque, considerare cautelativamente i 7 giorni di validità della ricetta dalla data meno recente.

Per i pazienti di sesso maschile il programma di gestione del rischio va seguito per le parti applicabili; valgono, ad esempio, le limitazioni relative alla ricetta (validità 7 giorni, terapia per massimo 30 giorni) e l'acquisizione del consenso informato. In particolare, il paziente deve essere informato del rischio teratogeno del farmaco e, quindi, di non poter donare il proprio sangue e di non dover dare l'isotretinoina a nessuno.

Il paziente è tenuto a riconsegnare al farmacista le capsule non utilizzate al termine della terapia. **bif**

### Bibliografia

1. Ministero della Salute-AIFA. "Farmaci e gravidanza"; disponibile on line [www.farmacigravidanza.org](http://www.farmacigravidanza.org) (accesso verificato il 30/01/2009).
2. AIFA. Determinazione 28 ottobre 2005: "Modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione di medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico ed implementazione di un programma di prevenzione del rischio teratogeno". Suppl. ordinario GU n° 261/05.
3. AIFA. Determinazione 14 marzo 2006: "Rettifica della determinazione 28 ottobre 2005, relativa alla modalità di prescrizione, dispensazione e distribuzione di medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico ed implementazione di un programma di prevenzione del rischio teratogeno". GU n° 72/06.
4. AIFA. Determinazione 16 novembre 2007. "Modifica del regime di fornitura dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico". GU n° 208/07.

**bif** online  
Bollettino d'informazione sui Farmaci

Home Focus Watch Newsletter

#### Flash

**Farmaceutiche e comunicazione**  
02/02/2009. L'industria del farmaco investe sempre di più sull'informazione in materia di salute: negli ultimi tre anni gli investimenti sono aumentati del 37%. A trascinare il settore - si legge su [Solo2Nove.com](http://Solo2Nove.com) - è il web che ha registrato un incremento del 75%. In calo la comunicazione verso i medici, mentre aumenta quella indirizzata al pubblico. Sono questi i risultati dell'indagine "L'evoluzione della comunicazione healthcare in Italia" realizzata da Astra Recherche per Ketchum.

**Farmacie informatizzate**  
29/01/2009. La Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie propone una nuova ricetta per migliorare la distribuzione dei medicinali, ridurre le giacenze e monitorare le scadenze. Si tratta di un sistema di gestione informatizzato a rinvio automatico che ha già permesso di ridurre del 50 per cento le scorte. Attraverso software molto semplici viene tracciato il percorso del farmaco dalla prescrizione del medico ospedaliero fino alla sua somministrazione.

#### Farmaci e gravidanza



Il 70-80% delle donne è esposto ad almeno una prescrizione nel corso della gravidanza. Le informazioni riguardo l'uso dei farmaci in gravidanza sono spesso contraddittorie; inoltre, la tendenza è di sovrastimare i rischi teratogeni associati all'assunzione. "Dobbiamo investire nella formazione degli operatori sanitari e nella corretta comunicazione ai cittadini", sottolinea Renata Bortolus, degli Istituti Ospitalieri di Verona. [Intervista video >](#)

#### Quando le aziende informeranno i cittadini...

Una delle voci del "pacchetto farmaceutico" presentato dalla Commissione europea propone di autorizzare l'informazione dell'industria sui medicinali da prescrizione diretta ai consumatori. La motivazione è garantire ai pazienti l'informazione di cui hanno bisogno. Ma chi sostiene che si tratterebbe di un'informazione esposta ai conflitti di interesse e come tale non educerebbe i pazienti. Ne parliamo con Maria Font, presidente uscente dell'ISDB. [Continua >](#)



#### Informazione diretta ai pazienti

Sei favorevole? Le aziende sono in grado di fare un'informazione "non promozionale"? [Partecipa al sondaggio >](#)

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

### Sul quarto numero di bif online

#### 1. Farmaci e gravidanza

Intervista video a Renata Bortolus dell'International Centre on Birth Defects di Roma

#### 2. Quando le aziende informeranno i cittadini...

A colloquio con Maria Font dell'International Society of Drugs Bulletins

Le segnalazioni di spalla su:

- **Il sondaggio Informazione delle farmaceutiche diretta ai pazienti. Sei favorevole? Le aziende sono in grado di fare un'informazione "non promozionale"?**

**Partecipa al sondaggio**

Visita il sito del bifonline:  
**[www.bif-online.it](http://www.bif-online.it)**

# Oxatomide: rischio di sovradosaggio nei bambini

## Riassunto

Il monitoraggio delle segnalazioni spontanee, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), ha permesso di identificare un segnale di rischio di sovradosaggio/intossicazione da oxatomide (Tinset) nei bambini, dovuto a ingestione accidentale/errore di somministrazione.

Un'analisi dei dati di sicurezza provenienti dalle segnalazioni spontanee e dalla letteratura ha confermato il rischio. Allo scopo di rendere più sicuro l'uso del farmaco, sono state previste alcune modifiche agli stampati, in corso di aggiornamento da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Una Nota Informativa Importante sarà inviata ai medici di medicina generale, ai pediatri, agli allergologi, agli otorinolaringoiatri, agli oculisti e ai dermatologi.

## Abstract

Monitoring of spontaneous reporting in the National Pharmacovigilance Network allowed to identify risk signal of overdosing/intoxication from oxatomide (Tinset) in children, due to accidental ingestion or administration error. An analysis of safety data from spontaneous reporting and literature proved this risk. In order to make the drug use safer, some changes need to be made to the product information which is currently being updated by the Italian Medicines Agency (AIFA). A Dear Doctor Letter will be sent to general practitioners, paediatricians, allergists, otolaryngologists, ophthalmologists and dermatologists.

## Introduzione

L'errore nell'uso di un medicinale è un fenomeno relativamente frequente che, in ambito extraospedaliero, avviene soprattutto in età pediatrica<sup>1</sup>. Prevenibili ed evitabili sono gli eventi avversi che ne derivano. Le attività di farmacovigilanza raccolgono in modo sistematico e continuativo le informazioni sulla sicurezza dei farmaci e consentono di individuare le cause di errore nell'impiego degli stessi e di attuare le strategie più adatte per prevenire i rischi associati e garantirne un uso appropriato. Per questo motivo è importante che i casi riconducibili ad errore nell'uso dei farmaci vengano sempre segnalati.

A tal proposito il monitoraggio delle segnalazioni spontanee nella RNF ha permesso di identificare un segnale di rischio di sovradosaggio/intossicazione da oxatomide (Tinset) nei bambini, dovuto a ingestione accidentale/errore di somministrazione.

Un'analisi dei dati di sicurezza provenienti dalle segnalazioni spontanee e dalla letteratura ha confermato il rischio. Scopo finale della valutazione è stato riconoscere le potenziali fonti di errore nell'impiego del farmaco, analizzarle e prevenirle con interventi mirati.

**L'oxatomide è generalmente ben tollerata, ma, così come altri farmaci ad attività simile, mostra tra gli effetti collaterali più noti sonnolenza e sedazione.**

## Proprietà farmacologiche, tossicologiche e indicazioni d'uso di oxatomide

Oxatomide è un farmaco antiallergico che agisce con più di un meccanismo d'azione: inibisce il rilascio dei mediatori flogogeni da mastociti basofili ed eosinofili, antagonizza l'istamina a livello dei recettori  $H_1$ <sup>2</sup> e, infine, incrementa l'attività cutanea dell'istamina N-metiltransferasi, enzima catabolico dell'istamina.

Il picco plasmatico, dopo somministrazione orale,

si raggiunge entro 4 ore dalla somministrazione; la concentrazione sierica, con dosaggio terapeutico di 30 mg due volte al dì, è 40 ng/ml<sup>3</sup> e la sua emivita plasmatica è 14-30 h<sup>4</sup>. Somministrata per alleviare i sintomi di allergia, orticaria e congiuntivite, l'oxatomide è generalmente ben tollerata, ma, così come altri farmaci ad attività simile, mostra tra gli effetti collaterali più noti sonnolenza e sedazione<sup>5</sup>.

Dopo sovradosaggio, i segni dell'intossicazione più comunemente riportati sono sonnolenza, torpore e sintomi extrapiramidali come discinesia, torcicollo, movimenti involontari degli occhi, distonia e ipertonìa. Meno comuni sono l'ipereccitabilità e l'agitazione. Midriasi e spasmi muscolari generalizzati sono stati riportati più raramente. Nei casi più gravi, molto raramente, possono insorgere coma, perdita di coscienza e prolungamento del tratto QT.

#### Prodotti medicinali a base di oxatomide

Ad oggi l'unico prodotto medicinale a base di oxatomide, in commercio in Italia, è Tinset, disponibile, nelle formulazioni orali, nelle tre confezioni: *Tinset "30 mg compresse" 30 compresse; Tinset "2,5% gocce orali sospensione" flacone 30 ml; Tinset "0,25% gocce orali sospensione" flacone 30 ml.*

Tinset è autorizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche: *"prevenzione e trattamento di fondo delle affezioni allergiche, principalmente nei casi di rinite, asma estrinseco (ad esclusione delle crisi asmatiche), congiuntivite follicolare, orticaria cronica, dermatiti atopiche, allergie alimentari"*.

Nei bambini, il dosaggio consigliato per ogni indicazione è 0,5 mg/kg di peso corporeo per due volte al dì.

Le formulazioni orali sono tutte soggette a prescrizione medica con ricetta ripetibile (RR).

#### Insorgenza del segnale

A partire da maggio 2008, sono stati segnalati alla RNF alcuni casi gravi di reazioni avverse al medicinale Tinset, in bambini di età ≤ 5 anni, prevalentemente a carico del sistema nervoso centrale (sopore, afasia, disturbi della deambulazione) e del cuore (tachicardia, allungamento dell'intervallo QT).

Due dei casi riportati (eventi sentinella) sono stati ricondotti a intossicazione acuta per errore posologico e ingestione accidentale con le due formulazioni orali liquide di oxatomide disponibili in commercio (2,5% e 0,25%) (box).

Nella RNF risultano inserite, dal 2001, altre cinque segnalazioni di reazioni avverse gravi da oxatomide

### BOX Casi di intossicazione acuta per errore posologico e ingestione accidentale segnalati alla RNF.

**Un bambino di 2 anni e 6 mesi**, peso 12 kg, affetto da varicella giungeva al Pronto Soccorso per importanti crisi distoniche e alterazione del sensorio. Presentava iporeattività, mancanza di risposta a stimoli verbali e scarsa reattività a stimoli dolorosi. Si associavano spasmi in flessione e movimenti di protrusione della lingua e si evidenziava una lieve tachicardia e una lieve bradipnea. Il monitoraggio cardiorespiratorio individuava un allungamento dell'intervallo QT, che rientrava nella norma dopo circa 24 h. All'anamnesi emergeva un sovradosaggio di oxatomide. La madre raccontava di aver somministrato al piccolo approssimativamente 2 pipette contagocce di Tinset sospensione 0,25% per quattro volte, per un totale di 8 pipette di farmaco in 12 h. Si è calcolato che il piccolo aveva assunto il quantitativo di 100 mg/dose di oxatomide, pari a circa 8,5 mg/kg/dose vs dosaggio terapeutico 0,5 mg/kg 2 volte al dì. •

**Un bambino di circa 4 anni**, peso 18 kg, affetto da varicella accedeva al Pronto Soccorso, dopo caduta dal letto e conseguente trauma cranico, in stato confusionale e con disturbi della deambulazione. La madre segnalava di aver trovato il flacone di oxatomide pressoché svuotato ed esprimeva pertanto il dubbio che il figlio potesse aver ingerito accidentalmente il farmaco con cui era in trattamento in associazione ad un antivirale (aciclovir). L'esame elettrocardiografico mostrava un allungamento dell'intervallo QT. Il livello sierico di oxatomide risultava pari a 385 ng/ml (valore normale fino a 40 ng/ml), progressivamente normalizzatosi dopo controlli successivi (25 ng/ml). La diagnosi era di intossicazione da oxatomide. •

(coma, convulsioni, spasmo clonico, cecità temporanea, rigidità mascellare, sonnolenza, trombocitopenia): la maggior parte è a carico del sistema nervoso centrale e tutte hanno coinvolto bambini per lo più molto piccoli.

Partendo da questo segnale di allarme, ed in considerazione del largo utilizzo di questo medicinale nei bambini, l'AIFA ha ritenuto opportuno effettuare una rivalutazione del profilo di sicurezza del farmaco in età pediatrica, con particolare riguardo al rischio di sovradosaggio.

Per condurre un'analisi approfondita è stato richiesto all'azienda titolare di autorizzazione al commercio (AIC) un rapporto di valutazione che comprendesse gli aspetti relativi alla sicurezza di Tinset in età pediatrica. Sono state valutate le segnalazioni di sospette reazioni avverse presenti nella RNF, i dati di vendita forniti dalla banca dati SIRIO (programma Sistemi Rapporti Informativi On line) e la letteratura scientifica.

#### Valutazione dei dati di sicurezza

Per la valutazione delle segnalazioni spontanee si è tenuto conto di una revisione cumulativa che ha messo a confronto il profilo di eventi avversi nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, laddove Tinset è commercializzato (attualmente 25 paesi nel mondo). L'analisi dei segnali ha evidenziato disproporzionalità nella popolazione pediatrica<sup>6</sup>, in particolare nei bambini di età < 5 anni, relativamente agli eventi di sintomi extrapiramidali, di disturbi della coscienza e di sovradosaggio/intossicazione da oxatomide.

L'azienda titolare di AIC ha registrato nel proprio database un totale di 43 casi di sovradosaggio/intossicazione da oxatomide nei bambini, il 98% dei quali ha coinvolto soggetti di età compresa tra 0 e 12 anni (tabella I) e gran parte dei casi si è verificata in bambini di età < 5 anni.

Analizzando inoltre gli eventi pediatrici nella loro totalità, quando erano disponibili i dati relativi al peso del bambino e alla dose di farmaco somministrata, è emerso che la maggior parte era riconducibile alla somministrazione di una dose di oxatomide più elevata della dose massima raccomandata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Uno studio, pubblicato sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci, condotto dal Centro Antiveneni (CAV) di Milano<sup>7</sup> sulle richieste di consulenza giunte nel periodo 1 gennaio 2002-30 giugno 2002, ha indagato sulle cause, le modalità e i costi degli errori terapeutici. Dall'analisi dei dati relativi ai 1369 casi esaminati è emerso che gli errori nell'uso dei farmaci si erano verificati principalmente in ambito extraospedaliero e avevano coinvolto soprattutto l'età pediatrica 0-14 anni e, in particolare, la fascia 0-4 anni. Uno dei farmaci più frequentemente coinvolti in età pediatrica, inoltre, era Tinset, per il quale l'errore più ricorrente risultava la frequenza sbagliata delle somministrazioni (errore di dosaggio pro/die).

Sono stati molto utili anche i risultati dello studio multicentrico "Sicurezza dei farmaci in pediatria", coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità<sup>8</sup> per identificare eventi avversi a farmaci e vaccini che richiedono il ricovero tramite pronto soccorso. Da novembre 1999 a dicembre 2003 trentaquattro bambini erano stati arruolati per disturbi del SNC con diagnosi di crisi convulsiva, disturbi della vigilanza e della coscienza, neuropatia periferica, sincope, sintomi extrapiramidali. All'anamnesi risultava che, durante le tre settimane precedenti il ricovero, era avvenuta una esposizione a oxatomide, prevalentemente per allergia e infezioni delle alte vie respiratorie. Nei casi raccolti erano inclusi eventi di ricovero per ingestione accidentale o sovradosaggio di Tinset, che avevano provocato sonnolenza e lipotimia.

In letteratura è presente una pubblicazione relativa a

**Tabella I.** Distribuzione per fasce di età dei casi di sovradosaggio/intossicazione con Tinset forniti dall'azienda.

Età	Casi in età pediatrica n (%)	Casi in età adulta n (%)	Casi totali n (%)
0-12	42 (98)	0 (0)	42 (91)
13-35	1 (2)	1 (33)	2 (4)
36-65	0 (0)	1 (33)	1 (2)
> 65	0 (0)	1 (33)	1 (2)
<b>Totale</b>	<b>43 (100)</b>	<b>3 (100)</b>	<b>46 (100)</b>

un caso di intossicazione acuta da oxatomide<sup>9</sup> in un bambino di 22 mesi (peso 14 kg), che aveva ingerito accidentalmente una soluzione in gocce di oxatomide al 2,5%. Il bimbo mostrava grave depressione del SNC (perdita di coscienza e vomito); al ricovero risultava parzialmente responsivo agli stimoli dolorosi e presentava miiosi, tremore e allungamento dell'intervallo QT. Il sovradosaggio di oxatomide veniva documentato mediante determinazione delle concentrazioni sieriche del farmaco: a circa 7 ore dall'ingestione il livello sierico di oxatomide era 2000 ng/ml e scendeva a 100 ng/ml dopo 45 ore.

### Misure di prevenzione del rischio

La valutazione dei dati di sicurezza ha confermato il segnale di rischio di sovradosaggio/intossicazione da oxatomide nei bambini con l'uso del medicinale Tinset (oxatomide), dovuto a ingestione accidentale/errore di somministrazione.

Riconoscere le potenziali fonti di errore nell'impiego del farmaco, individuare ed applicare le misure preventive utili per evitare il ripetersi degli eventi è stata la fase successiva dell'attività di farmacovigilanza. Particolare attenzione è stata rivolta alla denominazione del farmaco, alla presentazione, alle istruzioni per l'uso ed alle modalità per prevenire l'ingestione accidentale da parte dei bambini.

Tra le criticità individuate, l'esistenza sul mercato di confezioni visivamente simili, contenenti una stessa forma farmaceutica, ma con dosaggi differenti (0,25 % e 2,5%), può aver causato confusione ed aumentato le possibilità di errore. Infatti la scarsa differenziazione può dar luogo a facili scambi di confezioni persino da parte del farmacista all'atto della dispensazione, sia in ambito ospedaliero sia extraospedaliero.

Anche la poca chiarezza nella presentazione delle informazioni relative alla posologia, nel Foglio Illustrativo, può aver costituito una potenziale fonte di errore di dosaggio. Va precisato che nei bambini la probabilità di commettere errori nel somministrare i farmaci è più alta che in altre fasce di età sia per l'eterogeneità della popolazione pediatrica sia per la frequente necessità di adattare il dosaggio al singolo paziente<sup>10</sup>.

È stato, infine, rilevato che la dose di Tinset compresse 30 mg, consigliata nei soggetti di peso corporeo compreso tra 15 e 35 kg ( $\frac{1}{2}$  compressa due volte al dì), potrebbe esporre i piccoli pazienti al rischio di sovradosaggio. Considerando, infatti, che la dose prevista nei bambini, per ogni indicazione, equivale a 0,5 mg di oxatomide pro kg, la mezza compressa (15 mg di

oxatomide) può risultare sovradosata nei pazienti di peso fino a 30 kg.

Allo scopo di favorire l'uso appropriato del farmaco e garantire la sua facilità di impiego sono state previste le seguenti modifiche agli stampati.

- Eliminazione delle indicazioni nei bambini per la formulazione in compresse.
- Nuova denominazione per le tre formulazioni orali autorizzate:
  - "Tinset prima infanzia 0,25% gocce orali sospensione"
  - "Tinset 2,5% gocce orali sospensione"
  - "Tinset adulti compresse 30 mg".
- Inserimento di un box, con l'avvertenza relativa al rischio di sovradosaggio, sulle confezioni e sui Fogli Illustrativi delle confezioni:
  - "Tinset prima infanzia 0,25% gocce orali sospensione"
  - "Tinset 2,5% gocce orali sospensione".

**Attenzione:** al fine di evitare un accidentale sovradosaggio, attenersi con scrupolo ai dosaggi consigliati; in particolare, per quanto riguarda l'uso della sospensione nei bambini, si tenga presente che le dosi da somministrare vanno calcolate in gocce.

- Singolo Foglio Illustrativo per ciascuna delle tre formulazioni orali autorizzate.
- Inserimento di tabelle esplicative della posologia pediatrica al paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed al relativo paragrafo dei Fogli Illustrativi:
  - "Tinset prima infanzia 0,25% gocce orali sospensione".  
Per bambini di peso inferiore a 6 kg, 6 gocce per kg di peso corporeo, due volte al dì. Inserita tabella esplicative per peso corporeo pari a 2 kg, 3 kg, 4 kg e 5 kg.
  - "Tinset 2,5% gocce orali sospensione".  
Per bambini a partire da 6 kg di peso, 1 goccia ogni 2 kg di peso corporeo, due volte al dì. Inserita tabella esplicative suddivisa per intervalli di peso corporeo a partire da 6 kg.

### Conclusioni

Alla luce delle nuove informazioni di sicurezza circa il rischio di sovradosaggio/intossicazione da oxatomide nei bambini, è in corso di approvazione da parte del-

l'AIFA l'aggiornamento degli stampati del medicinale Tinset. Una Nota Informativa Importante sarà inviata ai medici di medicina generale, ai pediatri, agli allergologi, agli otorinolaringoiatri, agli oculisti e ai dermatologi.

Per un più corretto utilizzo delle confezioni attualmente presenti sul mercato, è importante che il medico spieghi accuratamente al genitore del piccolo paziente la corretta posologia da utilizzare e raccomandi di at-

tenersi scrupolosamente alle dosi prescritte.

Inoltre, è auspicabile che il farmacista, all'atto della dispensazione, richiami l'attenzione sul rischio di sovradosaggio, riportato, all'interno di un box, sulle confezioni di Tinset gocce orali sospensione.

Per un corretto monitoraggio dell'effetto delle misure di prevenzione applicate, è altresì importante che eventuali reazioni avverse associate all'uso del medicinale Tinset nei bambini vengano segnalate. **bif**

## Bibliografia

1. Moro PA, Della Puppa T, Assisi F, Modena T, Fumagalli C. L'errore nell'uso dei farmaci in ambito extraospedaliero: epidemiologia, analisi delle cause, prevenzione. "Atti del XII Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia – Roma 13/12/05.
2. Ohmori K, Ishii H, Shuto K, et al. Pharmacological studies on oxatomide: effect on peripheral organs. *Folia Pharmacol (Japan)* 1983; 81: 79-104.
3. Davies BH, Rocchiccioli K. Oxatomide plasma levels in man during chronic dosing. *Pharmatherapeutica* 1983; 3: 365-9.
4. Reynolds JEF, ed. Martindale: the extra pharmacopoeia (electronic version). Micromedex, Inc. Englewood CO, 1998.
5. Richards DM, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Oxatomide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 27: 210-31.
6. Evans S. Pharmacovigilance. Chapter 20. Statistical methods of signal detection. London: John Wiley & Sons, 2002.
7. Anonimo. L'errore terapeutico: quando umano e quando diabolico (parte II). *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2005; 12: 209-18.
8. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Capuano A, Bolli M. Sicurezza dei farmaci in pediatria. *ISTISAN* 16 2006.
9. Faraoni L, Vedovati S, Bacis G, Farina ML. Acute oxatomide poisoning: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 2005, 43: 648.
10. L'errore terapeutico: quando umano e quando diabolico. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2005; 12: 162-6.

## A proposito di...

### Ormone somatotropo

L'ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita o GH, è indicato nel trattamento del deficit di GH nell'età evolutiva e nell'età adulta, della Sindrome di Turner, della Sindrome di Prader-Willi e dell'Insufficienza Renale Cronica. I medicinali a base di ormone somatotropo vengono dispensati dietro presentazione di ricetta medica ripetibile limitativa (RRL1), rilasciata da centri universitari o ospedalieri specializzati individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano.

**La necessità di regolamentare la prescrizione** dell'ormone somatotropo, in considerazione delle patologie da trattare e della fascia di popolazione coinvolta, soprattutto pediatrica, ha condotto gli organi competenti a delineare il flusso di informazioni relative al trattamento con GH.

**Le indicazioni relative alla prescrizione** del GH sono riportate nella nota 39 (note AIFA 2006/2007) che stabilisce i criteri diagnostici per i centri regionali autorizzati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia) e la modalità di invio dei dati all'Istituto Superiore

di Sanità, incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (istituito sulla base del DM del 29 novembre 1993).

**La prescrizione** di ormone somatotropo a carico del SSN può essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati per la diagnosi del deficit di GH che hanno accesso al Registro via web ([www.iss.it/rnaoc](http://www.iss.it/rnaoc)), mediante userid e password. L'inserimento dei dati clinici del paziente avviene mediante l'implementazione di una scheda web che contiene i parametri stabiliti dalla nota 39, fornendo così un quadro clinico completo del paziente. Il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo è effettuato da Commissioni Regionali, che avranno accesso ai dati relativi alla propria regione, e dall'Istituto Superiore di Sanità con lo scopo di evitare un uso incontrollato del farmaco che può determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse. •

## Dear Doctor Letter

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

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

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

### Torisel

**Principio attivo:** temsirolimus.

**Azienda:** Wyeth Europa Ltd.

**Indicazioni:** trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali, che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici.

**Informazioni di sicurezza:** sono state segnalate reazioni da infusione/ipersensibilità, incluse alcune reazioni che hanno posto a rischio la vita del paziente e rare reazioni fatali. Queste includevano, tra l'altro, vampate, dolore al torace, dispnea, ipotensione, apnea, perdita di coscienza, ipersensibilità ed anafilassi. Nella maggior parte dei casi queste reazioni d'ipersensibilità si sono verificate durante la prima infusione, sebbene siano state riportate anche reazioni nelle infusioni successive. I pazienti devono essere attentamente monitorati da subito durante la prima infusione e devono essere prontamente disponibili cure di supporto appropriate.

**Gennaio 2009**

### Prograf e Advagraf

**Principio attivo:** tacrolimus.

**Azienda:** Astellas.

**Indicazioni:** immunosoppressori usati nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo allogenico per la profilassi e il trattamento del rigetto del trapianto.

**Informazioni di sicurezza:** sono stati segnalati alcuni casi di scambio accidentale tra i farmaci Prograf e Advagraf che hanno determinato gravi reazioni avverse, quali rigetto acuto dell'organo trapiantato e tossicità da sovrapposizione. Entrambe le specialità medicinali contengono tacrolimus, ma vanno somministrate in accordo a differenti schemi posologici: Prograf è una formulazione a rilascio immediato che deve essere assunta due volte al giorno, una volta al mattino e una volta alla sera; Advagraf è una formulazione a rilascio prolungato che deve essere assunta una volta al giorno, al mattino. I due medicinali non sono intercambiabili senza un attento monitoraggio e il controllo di un medico specialista in trapianti.

**Dicembre 2008**

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

## News

### Antipsicotici tipici nei pazienti anziani con demenza

#### Che cosa sono gli antipsicotici.

Gli antipsicotici sono medicinali che vengono utilizzati nei pazienti con psicosi, un tipo di malattia mentale grave come la schizofrenia o la mania. Inoltre, essi sono talvolta utilizzati nei pazienti anziani con disordini psicotici correlati alla malattia di Alzheimer.

Gli antipsicotici sono classificati in "tipici" e "atipici" poiché differiscono lievemente per il meccanismo d'azione. Gli antipsicotici tipici (o convenzionali), autorizzati sin dal 1950, agiscono principalmente bloccando il recettore D2 della dopamina; essi includono, tra gli altri, la flufenazina, la perfenazina, la sulpiride, la clorpromazina e l'aloiperidolo (questi ultimi due sono i più comunemente utilizzati per il trattamento di disturbi comportamentali correlati alla demenza). Gli antipsicotici atipici, di più recente immissione in commercio, bloccano il recettore dopaminergico D4 e includono: aripripazolo, clozapina, paliperidone, quetiapina, isiperidone, olanzapina e sertindolo.

#### Quali dati ha rivalutato il CHMP.

Il CHMP ha rivalutato gli articoli sull'uso degli antipsicotici convenzionali nei pazienti anziani con demenza che sono stati pubblicati sulle riviste scientifiche fino alla fine dell'agosto 2008. Sono stati considerati 9 studi che hanno dimostrato un piccolo incremento di rischio di morte nei pazienti con demenza. Tra questi, vi erano due studi maggiori condotti su larga scala in Canada, in cui sono stati arruolati più di 60.000 pazienti che assumevano antipsicotici convenzionali o atipici. In entrambi gli studi è stato riscontrato un incremento di rischio di morte. Al contrario, tuttavia, tre degli studi considerati di più piccole dimensioni, che coinvolgevano un totale di circa 3600 pazienti, non hanno dimostrato tale aumento.

#### Quali sono le conclusioni del CHMP.

Sulla base della valutazione dei dati e della discussione scientifica all'interno del

Pharmacovigilance Working Party, il CHMP ha concluso che:

- come gli antipsicotici atipici, gli antipsicotici convenzionali sono probabilmente associati con un piccolo incremento di rischio di morte quando utilizzati nei pazienti anziani con demenza. Tuttavia, non vi sono sufficienti evidenze per dare una valutazione sicura della grandezza precisa del rischio;
- sebbene alcuni studi abbiano mostrato un rischio maggiore con gli antipsicotici convenzionali rispetto agli atipici, non vi sono sufficienti evidenze per confermare questo trend;
- non vi sono abbastanza evidenze per determinare se il rischio sia differente tra un medicinale e un altro; quindi si suppone che il rischio sia uguale per tutti i medicinali della classe;
- non è possibile identificare la causa dell'aumento di rischio, o il meccanismo attraverso il quale i medicinali antipsicotici possano determinare questo effetto. Tuttavia, è improbabile che ulteriori studi possano dare evidenze certe sulla causa alla base di questo aumento di rischio o aiutare a determinare se il pericolo differisca tra un medicinale ed un altro.

Il CHMP raccomanda di includere un'avvertenza sulle informazioni del prodotto di tutti gli antipsicotici convenzionali sull'aumento di rischio di morte quando utilizzati nei pazienti anziani con demenza.

#### Quali sono le raccomandazioni per i medici, gli altri operatori sanitari e i familiari.

- I medici che hanno in cura pazienti affetti da demenza che presentano sintomi psicotici o comportamenti aggressivi devono ricordare che essi dovranno essere trattati secondo le linee guida nazionali per la gestione di questi episodi e valutare attentamente il rischio e il beneficio dei trattamenti.
- L'evidenza di un incremento di rischio di mortalità non fornisce una base per il passaggio da un antipsicotico atipico ad uno convenzionale in questi pazienti.

## La soia: potenzialità nutrizionali e medicinali

La soia rappresenta uno dei migliori esempi di *pianta officinale*, cioè di una pianta idonea a molteplici usi di tipo industriale tra cui la produzione di cosmetici, supplementi dietetici e di medicinali. Il legume di soia è un costituente tipico dell'alimentazione dei popoli orientali, mentre nella popolazione occidentale è più raramente apprezzato. Attualmente la soia è più spesso percepita o comunque presentata in forma di "integratore" alternativo alla terapia ormonale sostitutiva (TOS) per la donna in menopausa, anche se impropriamente. Rimane invece sostanzialmente misconosciuta nel suo reale o potenziale ruolo medicinale, con le sue indicazioni, controindicazioni, limiti ed avvertenze. Dal punto di vista botanico la pianta della soia (*Glycine max* L. Merr.) appartiene alla famiglia delle leguminose ed è una pianta di origini orientali successivamente coltivata in tutto il mondo.

Per comprendere appieno tutte le potenzialità nutrizionali, dietetiche e medicinali della pianta è comunque indispensabile una breve panoramica sulle varie sostanze presenti in essa, e nel seme in particolare.

La soia utilizzata come legume secco è nota in particolare per il suo elevato tenore proteico: è in assoluto il legume più ricco di proteine ad alto valore biologico, altamente digeribile, fonte di aminoacidi essenziali. È anche il legume più ricco in lipidi e, non a caso, anche il più calorico. Relativamente povero in carboidrati, la soia è anche il legume più ricco in sali minerali quali potassio, calcio e fosforo.

Nel consistente gruppo dei lipidi è presente innanzitutto la fosfatidilcolina, altrimenti nota anche come lecitina di soia, ed apprezzata nella cultura popolare come fattore lipotropo, che favorisce cioè lo smaltimento del colesterolo dal tessuto epatico e dalle pareti delle arterie. In realtà costituisce sostanzialmente la materia prima per la struttura delle membrane cellulari e solo in parte contribuisce a ridurre i livelli di colesterolemia per azione sinergica con tutti gli altri costituenti del legume: fibre, proteine, isoflavoni e saponine. Un interessante derivato lipidico della soia è rappresentato dalla frazione degli isosaponificabili, sostanze che rimangono dopo il processo di saponificazione. Utilizzata prima in cosmesi, questa frazione è stata poi oggetto di ricerche cliniche per valutarne gli effetti sulle sclerodermie, così come nella regolazione della sintesi del collagene, dimostrandone pure un'attività

antinfiammatoria, sia per via topica che sistemica.

Al contrario delle precedenti la frazione delle saponine invece è abbastanza poco conosciuta in medicina, perché ancora poco studiata dal punto di vista clinico, ma non per questo da trascurare. Significativo il loro ruolo nell'aumentare la biodisponibilità degli isoflavoni, e questa proprietà dovrebbe essere sfruttata quando si utilizzino estratti di soia ad attività fitoestrogenica.

Il gruppo degli isoflavoni appartiene alla grande famiglia dei derivati fenolici con 15 atomi di carbonio la cui caratteristica comune dal punto di vista farmacologico è l'affinità per i recettori per gli estrogeni. Gli isoflavoni si trovano in natura in forma di glucosidi, che si comportano come profarmaci, e di agliconi, che costituiscono la parte libera farmacologicamente attiva ed anche la componente più facilmente assorbibile a livello intestinale. Gli isoflavoni sono presenti anche in altri legumi, o altre piante della famiglia delle leguminose o di altre famiglie botaniche. Alla cosiddetta categoria dei fitoestrogeni appartengono inoltre anche sostanze vegetali diverse dagli isoflavoni, quali i flavolignani (come la silimarina presente nel cardo mariano) ed i cumestani (come il cumestolo presente nel trifoglio rosso). Oggi sappiamo che dal punto di vista biologico gli isoflavoni della soia si comportano come fitoestrogeni, agendo sui recettori per gli estrogeni, non solo, ma anche inibendo la tirosina chinasi. Il meccanismo d'azione fitoestrogenico, agonista-antagonista, è probabilmente in relazione alla concentrazione degli estrogeni naturalmente prodotti dall'organismo<sup>1</sup>.

### Le attività biologiche

La più recente ricerca clinica e preclinica su sostanze presenti o derivate dalla soia prende avvio dai numerosi studi epidemiologici relativi alle popolazioni orientali la cui alimentazione è tipicamente ad alto contenuto di soia. I dati dimostrano spesso una riduzione significativa dell'incidenza di disturbi climaterici, osteoporosi, malattie cardiovascolari, carcinoma mammario e del colon<sup>2</sup>.

Gli studi clinici randomizzati (*randomized controlled trials*, RCT) più recenti, infine, hanno consentito di valutare l'efficacia di terapie a base di sostanze estratte dalla soia in particolare sulla sintomatologia climaterica, sull'osteopo-

rosi, sulla osteoartrosi e sul metabolismo lipidico.

**Metabolismo lipidico.** Molti studi dimostrano che la soia concorre a ridurre il livello del colesterolo totale, delle LDL e del rischio cardiovascolare<sup>3</sup>. E questo in relazione alla presenza nel seme di proteine ma anche di fibre, di lecitina, di fitosteroli e di isoflavoni.

**Turbe vasomotorie della menopausa.** È forse questo il punto più spesso oggi al centro della discussione scientifica e non solo; perché il mercato offre una miriade di prodotti, prevalentemente integratori, per il controllo della sintomatologia climaterica, mentre la ricerca clinica spesso non ne conferma l'efficacia. Apparente o reale contraddizione?

In realtà la cosa non stupisce per vari motivi:

- a. i trial effettuati e considerati sono basati su una posologia media giornaliera di 40-80 mg di isoflavoni, tutt'al più sufficiente per una normale integrazione dietetica, quando abitualmente nella pratica clinica la posologia necessaria varia dai 100 ai 200 mg/die<sup>4</sup>;
- b. enorme disomogeneità dei dati relativi alla tipologia dell'estratto utilizzato, alla presenza o meno di isoflavoni in forma glucosidica o agliconica, alla presenza o meno di saponine;
- c. altre variabili importanti non considerate sono infine la genetica del paziente che modula non solo il metabolismo dei farmaci ma anche la quantità dei recettori disponibili.

Tra i possibili effetti collaterali oggetto di ricerche è stato in particolare studiato l'effetto dei fitoestrogeni sull'endometrio con risultati contraddittori.

**Metabolismo osseo.** Dal punto di vista epidemiologico le donne asiatiche che assumono isoflavoni della soia presentano un aumento della densità ossea e questo dato ha trovato conferma in un importante studio condotto in Italia<sup>5</sup> ed in una recentissima metanalisi<sup>6</sup>. Ulteriori dati servono tuttavia per poter valutare l'esatto ruolo nella riduzione del rischio di fratture<sup>7</sup>.

**Reumatologia.** Recentemente le frazioni insaponificabili di soia e di avocado sono state utilizzate come sostanze ad attività condroprotettrice<sup>8</sup> e sono state studiate anche in RCT che hanno fornito risultati incoraggianti<sup>9</sup>.

**Carcinogenesi.** Indipendentemente dai numerosi suggestivi lavori di farmacologia preclinica sono i dati epidemiologici quelli che risaltano maggiormente all'evidenza, ed una recente metanalisi dimostra l'esistenza di una correlazione tra consumo di soia e minore incidenza di cancro mammario<sup>10</sup>. Tale ipotesi è stata confermata dall'osservazione che nelle donne asiatiche emigrate negli Stati Uniti con il cambiamento delle abitudini alimentari l'incidenza di questo tipo di cancro ritornava uguale a quella delle donne occidentali. A risultati simili giunge pure un'altra metanalisi anche se gli autori sconsigliano una supple-

mentazione di isoflavoni allo scopo di prevenire il cancro al seno<sup>11</sup>. Un recente studio caso controllo condotto in Canada ha evidenziato tuttavia come su 3063 casi e 3430 controlli l'assunzione dietetica di fitoestrogeni fosse associata ad una riduzione del rischio di cancro al seno per le donne in pre-menopausa ed in sovrappeso; assente invece la correlazione per le donne in post-menopausa<sup>12</sup>.

Sperimentalmente l'aspetto forse più interessante è che gli isoflavoni riducono anche la crescita cellulare di carcinomi prostatici. Se premature sono le estrapolazioni cliniche, incoraggianti sono comunque i risultati di recenti studi clinici che sembrano confermare il possibile ruolo terapeutico o preventivo degli isoflavoni di soia nel paziente con cancro prostatico<sup>13</sup>.

### Uso della soia e dei suoi derivati

L'introduzione del legume di soia nella normale alimentazione, ma anche l'assunzione di derivati alimentari di soia è certamente raccomandata per migliorare il metabolismo lipidico, e contribuire in maniera significativa alla prevenzione dell'aterosclerosi e dell'osteoporosi, in particolare se tutte queste misure vengono adottate prima della menopausa. Gli integratori a base di lecitina di soia oppure a base di fitoestrogeni possono contribuire a migliorare una eventuale carenza alimentare.

Dal punto di vista strettamente terapeutico la soia consente invece una serie di interventi abbastanza specifici da attuare secondo i consigli del medico esperto in fitoterapia<sup>4</sup>:

- in ambito reumatologico: l'uso della frazione degli insaponificabili in caso di sclerodermie o nella prevenzione dei danni cartilaginei da osteoartrosi;
- prevenzione e cura dei disturbi della sindrome climaterica, dalle turbe vasomotorie alla secchezza vaginale, alle turbe ansioso-depressive correlate, eventualmente anche in associazione con altre piante medicinali e/o farmaci di sintesi;
- prevenzione dell'osteoporosi e terapia dell'osteopenia, in associazione ad uno stile di vita attivo, esercizio fisico, adeguata alimentazione, calcio, vit. D3 e quant'altro si renda necessario.

### Avvertenze, controindicazioni, interazioni

Le considerazioni derivanti dall'analisi della letteratura oltre che dalle esperienze cliniche obbligano ad alcune avvertenze circa l'uso dei fitoestrogeni<sup>14</sup>:

- cautela circa l'uso costante di alimenti a base di soia per l'infanzia; possibili turbe dello sviluppo sessuale e somatico, interferenze sull'asse ipotalamo-ipofisogonadi e sulla fisiologia del ciclo mestruale;

- i fitoestrogeni passano la barriera placentare e possono alterare la funzione di sviluppo delle ghiandole endocrine del feto;
- possono interferire sulla funzione tiroidea per inibizione della tireoperossidasi e riduzione di assorbimento della tiroxina;
- la dieta con genisteina stimola la crescita di linee cellulari di cancro della mammella MCF-7 *in vitro* e *in vivo*;
- i fitoestrogeni possono stimolare la crescita di tumori della mammella estrogeno-dipendenti, e le donne che hanno avuto o hanno un tumore al seno estrogeno-dipendente non dovrebbero assumere integratori a base di soia o comunque contenenti fitoestrogeni; tutte le altre donne con tumore al seno non dovrebbero comunque assumere integratori a base di fitoestrogeni senza avere consultato l'oncologo o il medico esperto in fitoterapia;
- vista l'abitudine abbastanza comune di impiego della silimarina (cardo mariano) come epatoprotettore anche nei confronti di chemioterapici, diventa importante sottolineare come in relazione alla sua attività fitoestrogenica, sia controindicata nei soggetti affetti da tumori estrogeno-dipendenti.

Altre controindicazioni all'uso di fitoestrogeni sono rappresentate da: iperplasia endometriale, endometriosi, sanguinamenti vaginali, iperplasia o polipi dell'endometrio, patologia tiroidea.

Interazioni: i fitoestrogeni inibiscono l'azione del tamoxifene e del warfarin. La genisteina inibisce l'attività del citocromo CYP3A4.

### Conclusioni

La soia è conosciuta ed apprezzata in cucina, gastronomia e dietetica, ma da un'attenta analisi della letteratura relativa alla chimica, farmacologia e clinica, in realtà si presenta come una pianta poliedrica, anche ad uso terapeutico. Numerosi dati preclinici dimostrano effetti metabolici importanti degli isoflavoni sul distretto cardiovascolare, sul metabolismo dell'osso e sulla differenziazione cellulare. Dal punto di vista clinico esistono forti evidenze circa il suo ruolo come alimento nella prevenzione del tumore del seno e della prostata, e nei dismetabolismi lipidici, come medicinale nella prevenzione dell'osteopenia e osteoporosi da menopausa. Assai più deboli sono invece le evidenze di efficacia degli isoflavoni sulla sintomatologia climaterica, nonostante l'uso consolidato per la riduzione delle vampate di calore, della secchezza vaginale, dei disturbi ansioso-depressivi correlati e del rischio di malattie cardiovascolari. Si tratta insomma di una interessante pianta medicinale a tutti gli effetti, non scevra tuttavia da effetti collaterali, controindicazioni e interazioni farmacologiche. **bif**

### Bibliografia

1. Pansini F, De Paoli D. Prospettive per l'utilizzazione della soia nel trattamento della sindrome climaterica. *Acta Phytotherapeutica* 1999; 11: 2.
2. Wu AH, Koh WP, Wang R, Lee HP, Yu MC. Soy intake and breast cancer risk in Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2008; 99: 196-200.
3. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 38-50.
4. Firenzuoli F. *Fitoterapia*. IV ed. Milano: Masson-Elsevier, 2008.
5. Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 839-47.
6. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008; 27: 57-64.
7. Coxam V. Phyto-oestrogens and bone health. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 184-95.
8. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 50-8.
9. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 81-91.
10. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol* 2006; 52: 428-36.
11. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 459-71.
12. Cotterchio M, Boucher BA, Kreiger N, Mills CA, Thompson LU. Dietary phytoestrogen intake - lignans and isoflavones - and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 259-72.
13. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer*. 2005; 117: 667-9.
14. Firenzuoli F. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Milano: Tecniche Nuove, 2009.

# Rapporto OsMed gennaio-settembre 2008



## Introduzione

Nel mese di dicembre 2008 è stato pubblicato il Rapporto Nazionale sull'Uso dei Farmaci in Italia relativo al periodo gennaio-settembre 2008\*.

Viene qui riportata una sintesi dei risultati più rilevanti del rapporto. Come negli anni precedenti, il rapporto analizza l'andamento dei consumi farmaceutici territoriali, con l'esclusione dei dati relativi ai farmaci somministrati all'interno delle strutture ospedaliere; il rapporto tuttavia contiene una novità importante rappresentata dall'analisi dei dati di spesa relativi ai farmaci dispensati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche ("distribuzione diretta") o distribuiti per loro conto dalle farmacie aperte al pubblico ("distribuzione per conto").

Viene qui riportata una sintesi dei risultati più rilevanti del rapporto. Come negli anni precedenti, il rapporto analizza l'andamento dei consumi farmaceutici territoriali, con l'esclusione dei dati relativi ai farmaci somministrati all'interno delle strutture ospedaliere; il rapporto tuttavia contiene una novità importante rappresentata dall'analisi dei dati di spesa relativi ai farmaci dispensati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche ("distribuzione diretta") o distribuiti per loro conto dalle farmacie aperte al pubblico ("distribuzione per conto").

## Andamento nazionale

Nei primi 9 mesi del 2008, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, la spesa farmaceutica totale (pubblica + privata) per i farmaci erogati dalle farmacie aperte al pubblico è aumentata dello 0,7%. La spesa farmaceutica territoriale di classe A-SSN è aumentata dello 0,4% mentre quella privata ha registrato, complessivamente, un incremento dell'1,2% (tabella I). In particolare, tale aumento è spiegabile con una crescita consistente (+13,2%) dell'acquisto privato dei farmaci di classe A.

Tutti gli indicatori di consumo (ricette, confezioni e dosi) evidenziano un marcato incremento (rispettivamente del 6%, 5,3% e 6,4%). Oltre all'aumento di

quantità, si rileva uno spostamento delle prescrizioni verso specialità più costose (effetto mix +1,3%) ed una diminuzione dei prezzi del 7,2% (figura 1). Tale indice risente della scadenza del brevetto di alcune importanti molecole (amlodipina, ramipril, omeprazolo e claritromicina) e del prezzo di riferimento per gli inibitori di pompa in alcune realtà regionali.

La spesa territoriale a carico del SSN (spesa netta) è diminuita dello 0,6 %, con un aumento del ticket del 18,5% ed un incremento dello sconto a carico delle farmacie e della distribuzione intermedia del 3%.

## Andamento regionale

Nei primi 9 mesi del 2008 tutte le Regioni hanno registrato un incremento del numero di dosi prescritte, con una variabilità che va dal 4,1% della Provincia Autonoma di Bolzano e della Sicilia al 9,2% della Calabria (tabella II).

Per quanto riguarda la variazione della spesa farmaceutica a carico del SSN, gli incrementi più rilevanti si riscontrano nella Regione Puglia (5,3%) e nella Regione Campania (3,4%).

L'aumento dei consumi ed un effetto mix positivo sono presenti in tutte le Regioni, ad eccezione delle Marche (effetto mix -0,1%). Il valore della spesa presenta comunque un incremento contenuto, dovuto ad una generalizzata riduzione dei prezzi (7,2%) con una corrispondente diminuzione del costo medio per DDD.

## Analisi dei consumi e della spesa per categoria terapeutica

I farmaci del sistema cardiovascolare rappresentano la prima classe in termini di spesa farmaceutica territoriale (36% del totale) e registrano un incremento dei consumi del 7,1% ed una diminuzione della spesa del 2,9%. In particolare, la riduzione di spesa si associa alla scadenza della copertura brevettuale di alcune importanti molecole, appartenenti alla categoria delle statine (fluvastatina e pravastatina nel corso del 2008, simvastatina nel corso del 2007). Le statine rappresentano infatti il sottogruppo di farmaci a maggiore spesa e, tra queste molecole, l'atorvastatina rappresenta la molecola

\*La versione completa del rapporto OsMed gennaio-settembre 2008 è disponibile sul sito dell'AIFA all'indirizzo [www.agenziafarmaco.it/ATTIVITA\\_EDITORIALE/attivita\\_editoriale009.html](http://www.agenziafarmaco.it/ATTIVITA_EDITORIALE/attivita_editoriale009.html) (accesso verificato il 30/01/2009).

a maggiore spesa a livello nazionale (e la terza per consumo).

I farmaci per l'apparato gastrointestinale e del metabolismo rappresentano circa il 14% della spesa territoriale ed evidenziano un netto incremento della prescrizione (11,1%) ed una diminuzione dei prezzi (12,2%) che ha portato ad una lieve diminuzione della spesa (0,6%). Nell'ambito di questa classe di farmaci, gli inibitori di pompa (PPI) rappresentano circa il 46% della spesa totale; questi farmaci evidenziano un netto calo dei prezzi (23,1%) dovuto alla perdita del brevetto di lansoprazolo (avvenuta nel 2007) e omeprazolo (nel 2008). Questo ha comportato una riduzione della spesa per i farmaci PPI (11,2%) a fronte di un incremento delle dosi prescritte (22,6%). Tra le prime 30 molecole a maggiore incidenza sulla spesa sono presenti ben tre inibitori di pompa: lansoprazolo (2° posto), esomeprazolo (4° posto) e omeprazolo (13° posto). La prescrizione di insuline aumenta di circa il 4%, mentre la spesa per gli stessi farmaci aumenta di circa il 13,2%; tale aumento è dovuto in larga parte ad uno spostamento delle prescrizioni verso farmaci più costosi e di più recente commercializzazione, come evidenzia il valore positivo (8,6%) dell'effetto mix.

I farmaci del sistema nervoso centrale continuano a mostrare, sulla scia degli anni passati, un continuo incremento prescrittivo (6,2%) ed un effetto mix positivo (3,4%). In particolare si evidenzia un forte aumento della prescrizione di farmaci analgesici oppiacei (32,6%) e di farmaci antidepressivi (13%), soprattutto duloxetina, venlafaxina e mirtazapina. Gli antidepressivi SSRI, inoltre, si confermano come i farmaci a maggiore spesa nell'ambito della classe.

Gli antimicrobici registrano una diminuzione della spesa (2,8%) e scendono dal 3° al 4° posto tra le categorie a maggiore spesa, nonostante un aumento delle DDD prescritte pari al 5,6%. Tale diminuzione di spesa, a fronte di un incremento dei consumi, è stata possibile grazie ad un decremento molto forte dei prezzi medi della categoria (7,2%) derivante, in particolare, dalla scadenza brevettuale della claritormicina. Si può inoltre osservare un incremento della prescrizione delle associazioni di penicilline ed inibitori delle beta-lattamasi, delle cefalosporine di III e IV generazione, dei macrolidi e dei chinoloni (rispettivamente 12%, 7,8%, 5,7%, 5,1%). Fra gli antiretrovirali si conferma una importante riduzione della prescrizione territoriale (7,4%), soprattutto in considerazione del forte ricorso per questa categoria di farmaci alla distribuzione diretta.

Infine, nei primi 9 mesi del 2008, la prescrizione e la spesa farmaceutica convenzionata territoriale per i

farmaci del sangue e degli organi emopoietici sono aumentate rispettivamente del 6,3% e del 9,5% con un effetto mix positivo (4,0%), nonostante molti farmaci vengano erogati anche attraverso la distribuzione diretta e per conto. Gli aumenti più consistenti in termini di DDD e di spesa si sono verificati per fondaparinux (rispettivamente 1187,5% e 1195,2%), fattori della coagulazione (rispettivamente 17,8% e 31,6%, con uno spostamento consistente della prescrizione verso farmaci più costosi: effetto mix 12,3%), epoetine (rispettivamente 15,0% e 11,8%), clopidogrel (rispettivamente 22,9% e 24,1%) e antianemici (rispettivamente 4,6% e 12,7%). Tali aumenti si sono osservati nonostante tutti questi principi attivi (con l'eccezione del fondaparinux) appartengano ai primi quindici sottogruppi per spesa per la distribuzione diretta o per conto. In particolare, la distribuzione diretta dei fattori della coagulazione (fattore VIII e nonacog alfa) e degli antianemici (epoetina e darbepoetina) costituisce complessivamente circa il 16% della spesa totale. Tra i farmaci appartenenti a questa classe, erogati attraverso la distribuzione per conto, si osservano gli antianemici (epoetina e darbepoetina), le eparine a basso peso (soprattutto enoxaparina e nadroparina) e il clopidogrel; questi rappresentano complessivamente circa il 21% della spesa totale.

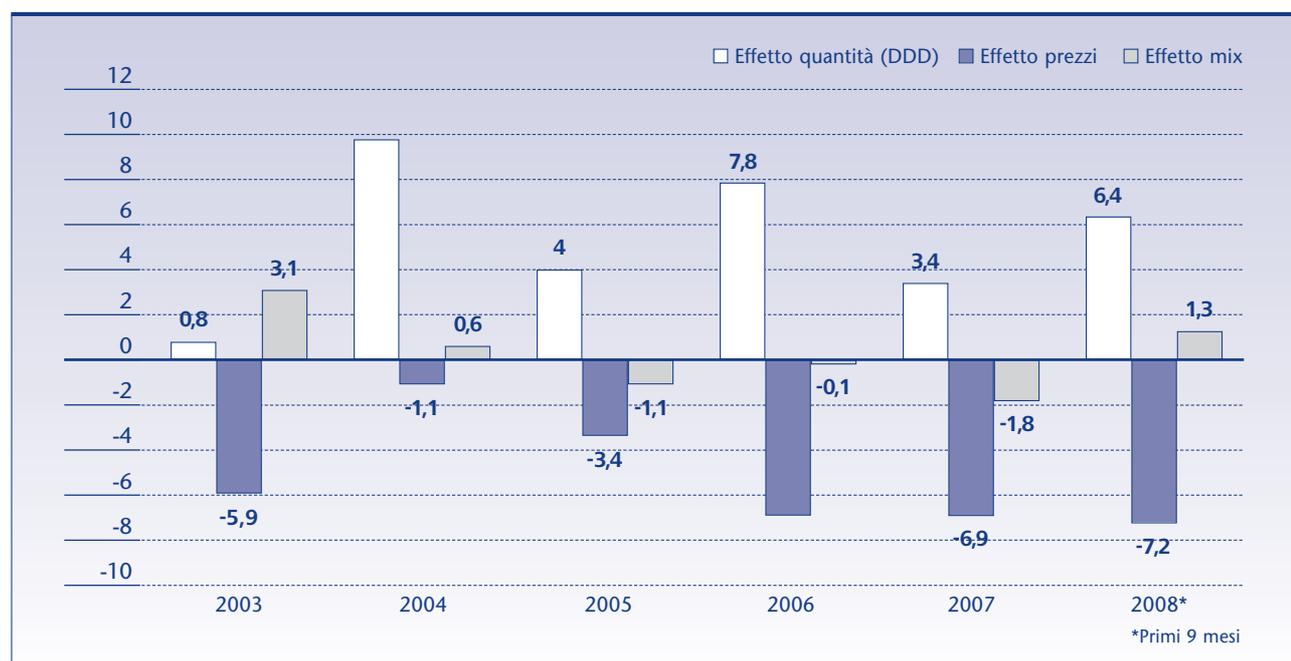
### La distribuzione diretta

Il rapporto OsMed gennaio-settembre 2008 contiene anche una importante novità, legata al monitoraggio della spesa per farmaci erogati direttamente dalle strutture sanitarie o per loro conto dalle farmacie aperte al pubblico. Il DM 31 luglio 2007, infatti, ha istituito una banca dati centrale per la rilevazione di tutte le prescrizioni farmaceutiche effettuate in regime di distribuzione diretta o distribuzione per conto. L'analisi presente nel rapporto OsMed dei primi 9 mesi 2008 analizza la spesa sostenuta, nelle diverse Regioni, per l'erogazione diretta al paziente di tutti i farmaci dotati di codice AIC, di qualunque fascia di rimborsabilità (classe A-C-H). Le analisi presentate nel rapporto si riferiscono alle sole Regioni (oltre il 70% della popolazione italiana) che hanno trasmesso i dati per l'intero periodo in esame.

Tutte le Regioni oggetto di analisi ricorrono alla distribuzione diretta e alla distribuzione per conto, ad eccezione del Piemonte che non adotta quest'ultima modalità di dispensazione. L'incidenza della spesa della distribuzione diretta e per conto passa dal 10% in Veneto a circa il 30% in Emilia Romagna. Le Regioni ricorrono alle due forme di distribuzione in maniera piuttosto di-

**Tabella I.** Spesa farmaceutica territoriale e volume di consumi: confronto fra i primi 9 mesi del periodo 2003-2008.

Spesa	2003 (milioni)	2004 (milioni)	2005 (milioni)	2006 (milioni)	2007 (milioni)	2008 (milioni)	D % 04/03	D % 05/04	D % 06/05	D % 07/06	D % 08/07
Classe A-SSN (1)	9183	10.117	9933	10.267	9484	9523	10,2	-1,8	3,4	-7,6	0,4
Classe A privato (2)*	522	491	688	492	624	706	-6,0	40,3	-28,5	26,8	13,2
<b>Totale (1+2)</b>	<b>9705</b>	<b>10.607</b>	<b>10.621</b>	<b>10.759</b>	<b>10.107</b>	<b>10.228</b>	<b>9,3</b>	<b>0,1</b>	<b>1,3</b>	<b>-6,1</b>	<b>1,2</b>
Quota a carico SSN (%)	95	95	94	95	94	93					
Classe C con ricetta (3)	2296	2256	2290	2273	2304	2329	-1,7	1,5	-0,7	1,4	1,1
Automedicazione (SOP e OTC) (4)	1531	1536	1624	1570	1605	1554	0,3	5,7	-3,3	2,2	-3,2
<b>Totale spesa privata (2+3+4)</b>	<b>4349</b>	<b>4283</b>	<b>4603</b>	<b>4336</b>	<b>4533</b>	<b>4589</b>	<b>-1,5</b>	<b>7,5</b>	<b>-5,8</b>	<b>4,5</b>	<b>1,2</b>
<b>Totale spesa farmaceutica (1+2+3+4)</b>	<b>13.531</b>	<b>14.400</b>	<b>14.536</b>	<b>14.603</b>	<b>14.017</b>	<b>14.111</b>	<b>6,4</b>	<b>0,9</b>	<b>0,5</b>	<b>-4,0</b>	<b>0,7</b>
Consumi	2003 (milioni)	2004 (milioni)	2005 (milioni)	2006 (milioni)	2007 (milioni)	2008 (milioni)	D % 04/03	D % 05/04	D % 06/05	D % 07/06	D % 08/07
Classe A SSN (1)	629	667	668	712	726	765	6,0	0,2	6,5	2,0	5,3
Classe A privato (2)	68	67	99	84	98	102	-2,7	48,4	-14,7	16,2	4,0
<b>Totale (1+2)</b>	<b>697</b>	<b>733</b>	<b>767</b>	<b>796</b>	<b>824</b>	<b>867</b>	<b>5,1</b>	<b>4,6</b>	<b>3,8</b>	<b>3,5</b>	<b>5,2</b>
Classe C con ricetta (3)	238	224	221	223	223	223	-6,0	-1,0	0,6	0,0	-0,1
Automedicazione (SOP e OTC) (4)	234	225	241	231	236	235	-3,7	7,0	-4,2	2,1	-0,4
<b>Totale confezioni (1+2+3+4)</b>	<b>1169</b>	<b>1182</b>	<b>1230</b>	<b>1250</b>	<b>1283</b>	<b>1324</b>	<b>1,1</b>	<b>4,0</b>	<b>1,6</b>	<b>2,6</b>	<b>3,2</b>

**Figura 1.** Andamento della spesa farmaceutica territoriale nel periodo 2003-2008 per i farmaci di classe A-SSN: effetto consumi, prezzi e mix.

versificata (tabella III); l'incidenza della distribuzione per conto, sulla spesa totale per distribuzione diretta, varia da un minimo del 4,4% per la Regione Emilia Romagna ad un massimo del 61,9% della Regione Valle d'Aosta e del 52,9% della Regione Molise. A livello nazionale, il ricorso alla distribuzione per conto è ancora piuttosto limitato, e rappresenta mediamente circa il 20% della spesa per distribuzione diretta.

Le categorie terapeutiche oggetto di distribuzione diretta sono molto diversificate a seconda del canale di erogazione. La categoria di farmaci maggiormente distribuiti in nome e per conto delle strutture sanitarie è rappresentata dagli antipsicotici, che rappresentano da soli il 12,7% della spesa per distribuzione per conto (l'olanzapina e la quietapina rappresentano il 75% della spesa complessiva della categoria). Forte ricorso alla di-

stribuzione per conto si ha per gli antiandrogeni (bicalutamide, 11% della spesa per DPC) e per i farmaci antianemici (epoetina e darbepoetina), che rappresentano il 10,9% della spesa.

Per quanto riguarda i farmaci maggiormente dispensati per il tramite delle strutture sanitarie pubbliche, si evidenziano gli immunosoppressori anti TNF-alfa (etanercept e adalimumab), che rappresentano il 9,8% della spesa per distribuzione diretta, i fattori della coagulazione del sangue (9% della spesa diretta) e gli interferoni (7,6%).

#### Farmaci generici-equivalenti e farmaci sottoposti a nota AIFA

I farmaci generici-equivalenti hanno rappresentato,

**Tabella II.** Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa farmaceutica territoriale regionale di classe A-SSN: confronto fra i primi 9 mesi del 2007 e 2008.

	Spesa lorda 2008 (milioni)	D % 2008-2007				D % costo medio DDD
		spesa	DDD	prezzi	mix	
Piemonte	685	2,0	7,9	-7,3	1,5	-5,9
Val d'Aosta	17	-2,2	4,7	-8,4	1,6	-6,9
Lombardia	1407	0,1	6,6	-7,2	0,7	-6,5
P.A. Bolzano	51	-1,0	4,1	-7,4	2,1	-5,4
P.A. Trento	61	-1,7	6,3	-8,1	0,2	-7,9
Veneto	664	-0,1	6,6	-8,6	2,0	-6,7
Friuli VG	181	-2,3	5,3	-8,8	1,4	-7,5
Liguria	277	-1,1	4,9	-7,1	1,1	-6,1
Emilia Romagna	597	-2,2	5,2	-8,2	0,8	-7,4
Toscana	515	-0,6	6,4	-7,9	0,9	-7,0
Umbria	129	-2,2	5,7	-8,1	0,3	-7,9
Marche	237	-1,1	6,4	-7,4	-0,1	-7,5
Lazio	1043	-0,8	4,6	-6,6	1,0	-5,6
Abruzzo	222	3,3	7,3	-6,8	2,9	-4,1
Molise	54	2,5	7,3	-7,7	2,9	-5,0
Campania	940	3,4	8,1	-7,1	2,6	-4,7
Puglia	717	5,3	8,4	-6,4	3,4	-3,2
Basilicata	92	0,5	6,4	-8,3	2,4	-6,1
Calabria	402	3,0	9,2	-6,8	0,9	-6,0
Sicilia	960	-2,2	4,1	-7,1	0,7	-6,4
Sardegna	272	-0,2	6,2	-7,1	0,8	-6,4
<b>Italia</b>	<b>9523</b>	<b>0,4</b>	<b>6,4</b>	<b>-7,2</b>	<b>1,3</b>	<b>-6,0</b>

nei primi 9 mesi del 2008, il 42,4% delle prescrizioni totali ed il 26,2% della spesa totale a carico del SSN.

Rispetto ai primi nove mesi del 2007 il mercato di tali farmaci è aumentato del 51% in termini di dosi prescritte e del 34,3% in termini di spesa.

Nel 2008 hanno perso la copertura brevettuale numerose molecole ad alta incidenza sulla spesa farmaceutica, quali la amlodipina, l'omeprazolo, la claritromicina, il ramipril. Il maggior incremento di dosi prescritte si è verificato per l'omeprazolo (47,8%) ed il lansoprazolo, con una quota di farmaci *unbranded* pari rispettivamente al 10,9% e al 52%. L'andamento di quest'ultima molecola (lansoprazolo) e l'alta incidenza rappresentata dalle prescrizioni di farmaci *unbranded* sono in larga parte riconducibili alle iniziative locali in materia di prezzo di riferimento per la categoria degli

inibitori di pompa.

I farmaci sottoposti a nota AIFA rappresentano circa un terzo (29,6%) della spesa farmaceutica totale e circa un quinto (20,7%) delle prescrizioni totali. Tali farmaci registrano, rispetto al 2007, una riduzione della spesa dell'1,2%, a fronte di un aumento delle prescrizioni pari al 13,4%. Tra le diverse note AIFA quelle a più elevata prescrizione riguardano i farmaci per le dislipidemie (nota 13; 75,7 DDD/1000 ab die), gli inibitori di pompa protonica (note 1-48; 45,9 DDD/1000 ab die) e gli antinfiammatori (nota 66; 26,1 DDD/1000 ab die). Le note AIFA che hanno registrato gli incrementi maggiori in termini di consumo sono quella relativa all'acido folico e alla vitamina B12 (nota 10; 29,8%), la nota 13 (15,4%) e quella relativa ai farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (nota 79; 16%). **bif**

**Tabella III.** Spesa a carico SSN (popolazione pesata) dei farmaci in distribuzione diretta e per conto.

	Distribuzione diretta		Distribuzione per conto		Totale
	Spesa pro capite	% sul totale spesa	Spesa pro capite	% sul totale spesa	
Basilicata	21,28	60,1%	14,16	39,9%	35,43
Campania	36,60	90,9%	3,66	9,1%	40,27
Emilia Romagna	48,16	95,6%	2,20	4,4%	50,36
Liguria	24,16	63,2%	14,08	36,8%	38,24
Lombardia	7,83	58,6%	5,54	41,4%	13,38
Marche*	23,81	54,3%	20,01	45,7%	43,82
Molise	13,21	47,1%	14,82	52,9%	28,03
Piemonte	25,42	100,0%	0,00	0,0%	25,42
Puglia	22,31	66,5%	11,26	33,5%	33,56
Sardegna	25,97	84,2%	4,89	15,8%	30,86
Toscana	36,22	76,6%	11,09	23,4%	47,31
Umbria	31,54	84,3%	5,89	15,7%	37,43
Valle d'Aosta	9,00	38,1%	14,64	61,9%	23,64
Veneto	26,70	82,6%	5,62	17,4%	32,32
<b>Totale</b>	<b>25,92</b>	<b>80,0%</b>	<b>6,49</b>	<b>20,0%</b>	<b>32,41</b>

\*Compreso il costo del servizio per la distribuzione per conto.

## Il giorno della memoria vale anche per medici e farmacisti

**N**el momento in cui state leggendo questo numero del Bif il giorno della memoria, 27 gennaio, è già passato. Ma non è inutile ricordare, anche sulle pagine di un giornale "specialistico" come il nostro, che la memoria di quello che è successo ormai 60 anni fa ci riguarda tutti.

Noi siamo abituati a pensare alla tragedia dei lager hitleriani come a un incubo, popolato di prigionieri laceri e affamati, SS crudeli e selvagge, cani da guardia aggressivi, reticolati. Ma non è solo questo. Anzi.

Ricordare quegli anni vuol dire soprattutto ricordare che milioni di uomini e di donne come noi, che studiavano, lavoravano, facendo una vita "normale", hanno pagato con la vita il fatto di essere ebrei, di essere zingari, o omosessuali, o antifascisti e antinazisti. Ma anche che milioni di uomini e donne hanno assistito senza reagire al compiersi di questo dramma inimmaginabile: hanno visto prima sparire il proprio compagno di banco, o il proprio professore, o il medico, o il vicino di casa; non gli hanno dato troppa importanza, perché tutti i giornali dicevano che erano di una razza inferiore (nel caso degli ebrei), depravati (nel caso dei gay), antisociali (nel caso degli zingari), nemici della patria (se erano antifascisti o antinazisti).

Prima hanno visto queste persone allontanate dalle scuole, dagli uffici pubblici, poi hanno visto gli arresti, le umiliazioni; qualcuno ha visto le deportazioni, gli atti di violenza. E la maggioranza, convinta dai giornali che si trattava di razze inferiori, di uomini e donne "diversi", non solo non ha reagito, ma qualche volta ha condiviso se non aiutato queste terribili misure.

Alcuni hanno preso il posto degli ebrei nei luoghi di lavoro, altri hanno approfittato delle condizioni di disperazione per fare buoni affari. Per fortuna, una minoranza piccola ma coraggiosa ha fatto quello che la coscienza e l'umanità richiedevano: ha aiutato e nascosto, a rischio della propria vita e di quella dei propri familiari, ebrei, antifascisti, prigionieri evasi.

Per questo è importante, almeno una volta all'anno, ricordare questa terribile tragedia, che è successa mentre milioni di persone facevano una vita del tutto normale e non volevano essere disturbati da queste storie che riguardavano esseri "inferiori", "diversi", o "che non si fa-



ce-  
vano  
gli affari  
loro".

E poiché siamo un bollettino di informazione sui farmaci, vorremmo ricordarlo con due storie, diametralmente opposte, che riguardano l'ambito farmaceutico.

### La fabbrica degli schiavi

Tutti conoscono le atrocità e le miserie dei campi di eliminazione nazisti: ma non tutti sanno che a fianco dei campi di concentramento sorgevano fabbriche dove i deportati lavoravano come schiavi.

Alcune volte le industrie erano proprio adiacenti ai lager, come la Buna, fabbrica di gomma artificiale, modernissima, dove lavorarono complessivamente 350.000 deportati. Ma centinaia di industrie tedesche hanno partecipato a questa attività: con regolari accordi, le aziende chiedevano ai campi di concentramento "pezzi", cioè uomini, al prezzo di 4 marchi al giorno, per un periodo massimo di 3 mesi. Infatti la razione alimentare giornaliera era concepita in modo che i deportati morissero di stenti mediamente in tre mesi. Antesignana di questa attività è stata un'azienda chimico-farmaceutica, la IG Farben, che ha utilizzato migliaia di schiavi nelle industrie e tantissimi nelle sperimentazioni cliniche.

Il dott. Mengele, il medico delle SS che sottoponeva i deportati a sperimentazioni dolorose e mortali, non era lo scienziato pazzo che abusava del suo ruolo: nel corso degli anni di guerra furono condotte nei campi di sterminio numerose sperimentazioni di nuovi farmaci, soprattutto antibatterici, farmaci contro il tifo, l'epatite virale, la gangrena gassosa, ecc. Per testarli i deportati venivano infettati volontariamente con iniezioni di siero tifico o, peggio, feriti con colpi d'arma da fuoco e le ferite infettate. Naturalmente, i deportati non avevano diritto nemmeno alle misure che sarebbero state adottate per gli animali da laboratorio.

Alcune terapie venivano studiate per i soldati tedeschi al fronte, e quindi i deportati in cattive condizioni di nutrizione non costituivano una popolazione confrontabile: si decise allora di utilizzare i prigionieri russi appena catturati, sparandogli alle gambe, sottoponendoli ad amputazioni ed esponendoli ai germi. Se sopravvivevano, erano solo mutilati.

Dopo la guerra, alcuni dei medici che avevano partecipato alle sperimentazioni vennero processati e condannati: ma solo quelli per i quali era dimostrata una diretta presenza nelle sperimentazioni. Chi aveva architettato e chi aveva fatto profitti con l'uso dei deportati schiavi o dei deportati cavie riuscì a cavarsela.

### Un pioniere dell'industria farmaceutica in Italia

Roberto Lepetit nacque nel 1906 a Ponte Lambro, in provincia di Como. Era nipote di Robert George Lepetit, chimico francese che emigrò in Inghilterra e poi in Italia dove nel 1870 fondò la ditta Lepetit & Dollfuss, che produceva coloranti e tinture per tessuti. La ditta si orientò verso la produzione di medicinali per opera del figlio, Roberto Lepetit, zio di Roberto jr. Nel 1928, morto lo zio, toccò al giovane Roberto diventare amministratore delegato e direttore generale della Lepetit. Sotto la direzione dello zio e poi sua, la Lepetit ebbe un grande sviluppo, con 16 stabilimenti in Italia e presenze in 36 paesi del mondo. Ma Roberto Lepetit, oltre che un brillante e fortunato imprenditore, era anche un'anima critica e coraggiosa: nel 1942 venne espulso dal Partito Fascista e prese contatto con gli antifascisti del Partito d'Azione. Dopo l'8 settembre 1943 si dedicò attivamente alla resistenza, continuando a lavorare nell'azienda. Il 29 settembre 1944 fu arrestato a Milano, incarcerato e torturato a San Vittore. Dopo un mese fu deportato nel lager di Bolzano, dove rimase qualche settimana e dove incominciò ad organizzare, con i propri mezzi, una piccola farmacia del campo. In una lettera (clandestina) alla moglie, da Bolzano scriveva: "...sto preparandomi l'animo e le mie cose per una partenza che ormai è in atto - non si sa ancora se per sabato/domenica pross. oppure per la prossima settimana. Si parla di una part. di circa 600 persone. Io spero molto di essere fra quelli che rimangono (e dovrebbero essere molti dato che stiamo circa 1600) - anche perché la farmacia sta prendendo piede. Sto preparando pacchi assistenziali per i partenti - a ciò autorizzato dal med. ted. e complimentato dal nuovo capo campo. Staremo a vedere!".

Non si sa cosa pensassero realmente il capo campo e il "med. ted.": ma Roberto Lepetit pochi giorni dopo fu deportato a Mauthausen e quindi ad Ebensee, dove morì il 4 maggio 1945, due giorni prima che gli americani liberassero il campo.

La moglie ha voluto che sulla fossa comune che, oltre a Roberto Lepetit, contiene i resti di migliaia di deportati ci fosse una croce con scritto:

"Al marito qui sepolto, compagno eroico dei mille morti che insieme riposano e dei milioni di altri martiri di ogni terra e di ogni fede

affratellati dallo stesso tragico destino, una donna italiana dedica pregando perché così immane sacrificio porti bontà nel cuore degli uomini". **bif**

*L'autore di questo articolo è figlio*

*del deportato triangolo rosso (politico)*

*3906 e della deportata triangolo rosso*

*3795 del lager di Bolzano.*



## Errori di diagnosi

**F**ra i casi della serie degli *uses of error*, gli errori di diagnosi sono i più numerosi (o più precisamente, sono quelli ricordati più spesso). Hanno importanza perché a un errore diagnostico, se non è corretto a tempo, segue una decisione clinica sbagliata – omissione o ritardo di un trattamento, o scelta terapeutica inappropriata. Le diagnosi si possono sbagliare per molti motivi, non raramente associati, come mostrano i tre esempi qui riportati.

### Opportunità mancate<sup>1</sup>

*Wanda era una ventiduenne insegnante di educazione fisica che venne da me perché aveva l'impressione di palparsi un nodo in un'ascella. Io non conoscevo Wanda, ma i suoi genitori erano miei pazienti, e avevano insistito con la figlia perché facesse il lungo viaggio da casa al mio ospedale. Wanda non aveva nessun disturbo, e io non rimasi convinto che realmente avesse nell'ascella un nodo palpabile. Così la rimandai a casa e la invitai a tornare dopo tre settimane. Nei giorni seguenti ero inquieto quando pensavo a Wanda, ma gradualmente la mia attenzione per il suo caso scivolò via, sostituita dalla successione di altri pazienti con altri problemi.*

*Rividi Wanda dopo dieci settimane dalla visita iniziale – dieci settimane, non tre! Il nodo all'ascella era ora ben evidente e, benché la ragazza non avesse ancora disturbi, sia lei che io eravamo preoccupati. Una biopsia dimostrò un linfoma linfoblastico, e Wanda fu presa in cura da un team di specialisti. Che cosa era andato storto?... Forse non ero stato chiaro nel darle l'appuntamento a tre settimane? Poi mi rimproverai per non avere tenuto presente il suo caso. Avrei dovuto controllare se lei era venuta all'appuntamento dopo tre settimane, o notificare che lei non lo aveva rispettato. Più tardi conclusi che un sistema di allarme per i pazienti cancellati o mancanti sarebbe stato più utile che la memoria dei singoli medici – e da allora ho partecipato alla creazione di sistemi di questo tipo.*

*Divenne chiaro che una diagnosi più precoce non avrebbe cambiato il corso della malattia. Alla stadiazione il tumore si rivelò ex-*

*tranodale ed estesamente disseminato. Ebbe una progressione rapida, rispose solo brevemente alla chemioterapia, e Wanda morì dopo otto mesi dai primi sintomi.*

*Andai a trovare Wanda e i suoi genitori in ospedale poco prima che morisse. Lei era seguita da altri medici e in ogni caso non c'era nulla da fare – così io mi sentii terribilmente inutile, e passai con lei e con i genitori alcuni imbarazzati minuti di breve conversazione. Dopo che Wanda morì, i suoi genitori mi raccontarono quanto quella visita avesse significato per lei e per loro – un racconto che mi ricordò quanto la semplice presenza di un medico armato solo di solidarietà umana significhi per un paziente in angoscia. Io non le ero stato vicino quanto avrei dovuto, ma ora cerco di non mancare le opportunità di essere vicino ad altri pazienti in situazioni medicalmente senza rimedio.*

Il mancato rilievo del linfonodo ascellare alla prima visita sarebbe oggi compensato dalla tecnologia di imaging (per esempio, ecografia), forse evitando l'esito fatale. Nel caso di Wanda come effettivamente si svolse, due punti emergono all'attenzione. Primo: la ragazza torna al controllo dieci settimane dopo la prima visita, non tre, come indicato da Fletcher. Questo suggerisce un difetto di comunicazione: il dottore non è stato chiaro nell'indicazione dei tempi o (come è forse più verosimile), nel difficile equilibrio tra rassicurazione e al-



larme, ha esagerato nel tranquillizzare la giovane, involontariamente inducendola a ritardare l'appuntamento. Secondo: una mancata diagnosi può avere una componente emozionale nella "negazione di una diagnosi che turba" ("I was in denial of an upsetting diagnosis"<sup>2</sup>): si può immaginare che Fletcher inconsciamente rifiutasse l'ipotesi di una malattia neoplastica in una ragazza giovane, apparentemente sana, i cui genitori erano suoi pazienti e avevano in lui piena fiducia.

Forse è vero che una diagnosi più precoce non avrebbe influenzato il corso del linfoma di Wanda, ma è evidente dal testo che Fletcher sente il ritardo di diagnosi come una colpa, tanto da partecipare alla creazione di un sistema di segnalazione e correzione di appuntamenti mancati e di dispersioni al follow up (Fletcher è un professore della Harvard School of Medicine, e ha presumibilmente un ruolo decisionale). È questo un primo effetto del caso di Wanda su Fletcher. C'è un secondo effetto, che è anche la ragione del titolo *Opportunità mancate*: da quel caso, Fletcher cerca di non mancare le opportunità di essere vicino ad altri pazienti in situazioni medicalmente senza rimedio.

### Ambliopia e arroganza<sup>3</sup>

*In un dipartimento di emergenza (ER) del Johns Hopkins Hospital vidi un paziente – un robusto afroamericano di poco più di vent'anni che aveva cefalea, malessere generale e una febbre modesta. Come sempre, la ER era affollata, e c'era in giro un bel po' d'influenza. Così, nella fretta di vedere il paziente successivo, feci un esame sbrigativo, decisi che anche lui aveva l'influenza, e prescrissi un analgesico, con la rassicurazione che presto sarebbe stato meglio. Il giovane mi ringraziò, e si diresse alla porta; prima che uscisse, gli dissi: senti, se non stai meglio o se stai peggio, ritorna. Egli si girò, disse: Ok, grazie, e uscì. Pensai che c'era qualcosa di inquietante nel suo comportamento – ma il mio disagio rapidamente si dissolse nella confusione di un'attività senza soste.*

*Otto ore dopo il paziente fu riportato alla ER – morto già all'arrivo. Io ero sconvolto e angosciato – cercando nella mia mente che cosa avevo mancato. All'autopsia, la diagnosi fu di infezione meningococcica fulminante. E allora realizzai che cosa mi aveva colpito quando se ne stava andando. Quando si era voltato per rispondermi, non aveva girato il collo – si era voltato con tutto il corpo, rivelando un segno cardinale di meningite – aveva il collo rigido!... [Da allora], non ho mai dimenticato che non basta guardare; devi essere capace di vedere.*

In questo caso, il medico non vede la rigidità del collo del giovane afroamericano, suggestiva di menin-

gite. È un fenomeno di cecità percettiva per un particolare visivo apparentemente ovvio<sup>4</sup>, che rende impossibile una diagnosi per *pattern recognition*, cioè il passaggio istantaneo da uno o più segni clinici alla diagnosi. Esempi classici di condizioni diagnosticabili per *pattern recognition* sono la sindrome di Down, la malattia di Parkinson, l'ipertiroidismo, il mixedema. Il *pattern recognition* richiede una esperienza specifica con casi precedenti della stessa malattia<sup>5</sup>, ma anche la capacità di percepirli nel paziente successivo<sup>6</sup>, che è correlata all'esperienza ma che è seriamente compromessa dalla fretta, come nel caso presentato.

### Troppi errori<sup>7</sup>

*Un uomo di settantacinque anni fu inviato a un gastroenterologo per essere studiato. Era dimagrito 40 kg nelle ultime dieci settimane, aveva dolore epigastrico, anemia, e un modesto grado di disfagia e disfonia. Nella storia remota, malattia da reflusso gastroesofageo da trent'anni, e osteoartrosi. All'esame fisico, soffio da rigurgito mitralico, e margine del fegato palpabile. Erano elevate la velocità di eritrosedimentazione e la proteina C-reattiva.*

*Inizialmente fu ricercato un carcinoma gastrico, ma esofagogastroduodenoscopia, Rx con contrasto di bario e colonscopia erano negative, e un'ecografia dell'addome mise in evidenza solo una modesta splenomegalia.*

*Tra i tanti esami, una intensa positività del fattore reumatoide, il riscontro di una componente monoclonale IgG kappa e un aumento di  $\beta$ -2-microglobulina spostarono il sospetto verso il mieloma, ma la TAC del torace e dell'addome, l'elettroforesi delle urine, l'esame radiologico dello scheletro e la biopsia del midollo diedero esito negativo.*

*Consultammo un reumatologo, che consigliò un trattamento per 5 giorni con dosi elevate di metilprednisolone endovena. Al terzo giorno, l'emoglobina scese a 8,8 g/dl, e il paziente sviluppò angina e insufficienza cardiaca, con segni ECG di ischemia anteriore.*

*Consultammo un cardiologo, che suggerì una trasfusione di sangue e un angiogramma.*

*Considerammo allora [l'ipotesi di] una endocardite batterica subacuta, e riesaminammo la cartella per vedere se il paziente aveva avuto febbre, e trovammo che il paziente era stato febbrile la prima notte di degenza. Le emocolture erano positive per Streptococcus mitis, e un ecocardiogramma transesofageo confermò la diagnosi. Dopo un prolungato trattamento antibiotico, il paziente fu operato di sostituzione valvolare mitralica.*

*[Scoprimmo alla fine che] aveva subito un'estrazione dentaria senza copertura antibiotica poche settimane*

*prima di stare male; che da bambino aveva sofferto di febbre reumatica, ma nessuno gli aveva mai suggerito che aveva bisogno di copertura antibiotica nel caso di manipolazioni dentarie; che aveva avuto febbre con brivido prima del ricovero.*

Il caso di questo anziano signore mostra un vero campionario di errori. Primo, una cascata di esami di incerta appropriatezza<sup>8</sup>, con risultati interpretati ben oltre la bassa specificità (fattore reumatoide, componente immunoglobulinica monoclonale,  $\beta$ -2-microglobulina); secondo, la mancanza di una gestione unitaria del problema clinico, passato come in una staffetta da uno specialista a un altro; terzo, una storia clinica che ha mancato di rilevare la febbre, il rischio infettivo di una estrazione dentaria senza copertura antibiotica, la febbre reumatica dell'infanzia; quarto, la prescrizione immotivata e dannosa del metilprednisolone endovena ad alte dosi; quinto, la sottovalutazione del soffio da rigurgito mitralico e del reperto ecografico di splenomegalia, che concordemente puntavano verso una endocardite subacuta.

Se si confrontano i punti di questa analisi con i dieci fattori di mancata diagnosi identificati da Bordage<sup>2</sup>, si vede che essi largamente si sovrappongono (in grassetto quelli più corrispondenti agli errori di questo caso, e in corsivo grassetto l'ultimo, ipotizzato nel caso di Fletcher):

- l'ipotesi corretta non mi venne in mente ("it never crossed my mind");
- **ho dato troppo credito a un dato di laboratorio;**
- **non ho ascoltato abbastanza la storia del paziente;**
- avevo troppa fretta;
- non ne sapevo abbastanza della malattia;
- **mi sono lasciato convincere dallo specialista ("consultant");**
- non ho rivalutato la situazione [nel corso del processo diagnostico];
- il paziente aveva troppi problemi contemporaneamente;
- non riuscii a convincere il paziente della necessità di altri esami;
- *negavo una diagnosi che mi turbava.* **bif**

### Bibliografia

1. Fletcher RH. Uses of error. Missed opportunities. *Lancet* 2001; 357: 703.
2. Bordage G. Why did I miss the diagnosis? Some cognitive explanations and educational implications. *Acad Med* 1999; 74: S138-43.
3. Schwartz TB. Uses of error. Amblyopia and arrogance. *Lancet* 2002; 359: 1063.
4. Brooks LR, LeBlanc VR, Norman GR. On the difficulty of noticing obvious features in patient appearance. *Psychol Sci* 2000; 11: 112-7.
5. Cox K. Perceiving clinical evidence. *Med Educ* 2002; 36: 1189-95.
6. Pagliaro L. Medicina basata sulle evidenze e centrata sul paziente. Con la collaborazione di Bobbio M. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2006, p. 56-57.
7. Visvanathan R. Uses of error. Extensive work up. *Lancet* 2001; 358: 1094.
8. Mold JW, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med* 1986; 314: 512-4.

# Scheda variazione dati anagrafici

Inviare via fax al numero  
02 248 60 139

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

I campi in azzurro sono facoltativi

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

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

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

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

### Per favore legga con attenzione la seguente informativa

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

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

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



# Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa

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

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

## Informazioni sul farmaco

**11** Farmaco (i) sospetto (i). Nome della specialità medicinale. In caso di vaccini specificare il numero di dosi e/o di richiamo e ora di somministrazione

A. .... 12. Lotto ..... 13. Dosaggio/die .....

14. Via di somministrazione ..... 15. Durata uso da ...../...../..... a ...../...../.....

B. .... 12. Lotto ..... 13. Dosaggio/die .....

14. Via di somministrazione ..... 15. Durata uso da ...../...../..... a ...../...../.....

C. .... 12. Lotto ..... 13. Dosaggio/die .....

14. Via di somministrazione ..... 15. Durata uso da ...../...../..... a ...../...../.....

16. Il farmaco è stato sospeso? A.  sì  no B.  sì  no C.  sì  no

17. La reazione è migliorata dopo la sospensione? A.  sì  no B.  sì  no C.  sì  no

18. Il farmaco è stato assunto nuovamente? A.  sì  no B.  sì  no C.  sì  no

19. Sono ricomparsi i sintomi dopo la somministrazione? A.  sì  no B.  sì  no C.  sì  no

**20** Indicazioni o altro motivo per cui il farmaco è stato utilizzato

A. ....

B. ....

C. ....

**21** Farmaco (i) concomitante (i), dosaggio, via di somministrazione, durata trattamento

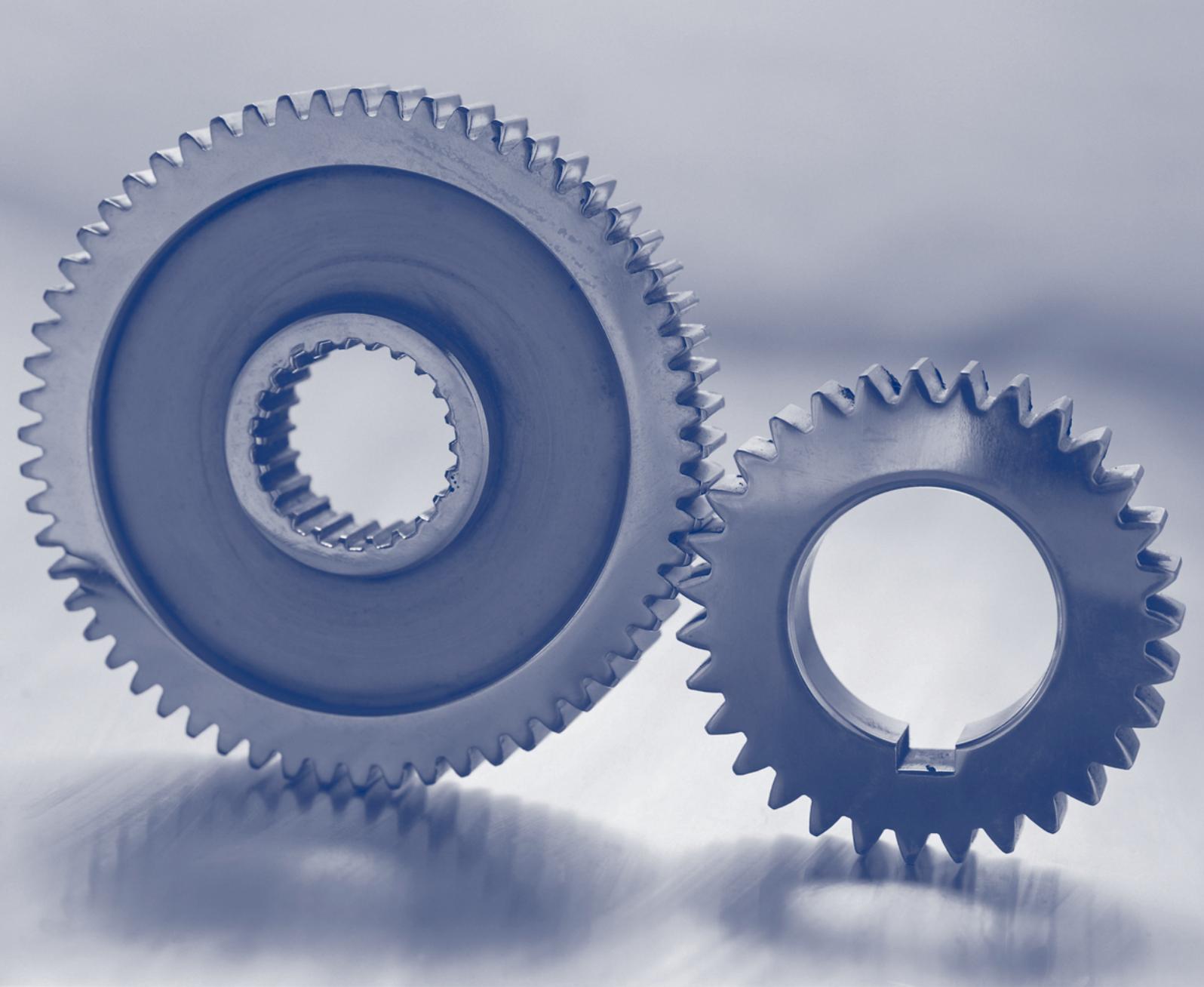
**22** Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari ecc. (specificare)

**23** Condizioni concomitanti predisponenti (se il farmaco sospetto è un vaccino, riportare anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti la somministrazione)

## Informazioni sulla segnalazione

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





# Il Bif raddoppia

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

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



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

# bif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

## 6/08

### EDITORIALE

- 241 **Etica della gratuità: trent'anni di Servizio Sanitario Nazionale**  
L'impegno del SSN: rendere accessibili a tutti i farmaci di comprovata efficacia

### PANORAMI E PERCORSI

- 243 **La ricerca biomedica nei paesi in via di sviluppo: etica, diritti umani e giustizia**  
La Tavola Rotonda internazionale di Roma, 15-16 dicembre 2008

### AGGIORNAMENTI

- 246 **Il trattamento dell'asma tra passato e futuro**  
La terapia dell'asma secondo le ultime linee guida internazionali

### Bif watch

- 250 **Sintesi da NEJM, PLOS Medicine, JAMA**

### Strumenti del mestiere

- 252 **Quando gli outcome primari finiscono in soffitta!**  
Sono gli outcome primari a fornire la risposta al quesito principale di una ricerca

### Bene, bravo, bif!

- 255 **Largo agli studi osservazionali**  
Benefici e rischi: le prove di efficacia si completano con l'osservazione nella pratica clinica

### Farsi un'idea

- 257 **Il medico usa i blog?**  
Le risorse non mancano. Ma i medici le usano?

### FARMACOVIGILANZA

- 259 **Vaccinazione HPV: analisi delle segnalazioni di eventi avversi nel 2008**  
Non emergono segnali di allarme diversi da quelli già presi in considerazione
- 263 **Gestione del rischio da isotretinoina**  
Le direttive AIFA per ridurre il rischio teratogeno legato al farmaco
- 267 **Oxatomide: rischio di sovradosaggio nei bambini**  
Le modifiche agli stampati per rendere più sicuro l'uso del farmaco

### Farmacovigilanza news

- 272 **Dear Doctor Letter**
- 273 **Antipsicotici tipici nei pazienti anziani con demenza**

### Roastbif

- 274 **La soia: potenzialità nutrizionali e medicinali**

### FARMACOUTILIZZAZIONE

- 277 **Rapporto OsMed gennaio-settembre 2008**  
L'andamento della spesa farmaceutica e dei consumi nel 2008

### LA GALLERIA

- 282 **Il giorno della memoria vale anche per medici e farmacisti**  
Le sperimentazioni cliniche nei lager: l'orrore nell'orrore

### ERRORI E DOTTORI

- 284 **Errori di diagnosi**

### A proposito di...

- 271 **Ormone somatotropo**