

# bollettino

## *bollettino d'informazione sui farmaci*

# d'informazione sui farmaci

ANNO VII - N. 1 GENNAIO-FEBBRAIO 2000

### EDITORIALE

- 1 *I medici di fronte al conflitto di interesse*

### DALLA CUF

- 5 *Variazioni e/o integrazioni di alcune note-CUF*  
9 *Progetto di riesame generale delle note*

### AGGIORNAMENTI

- 11 *Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari (prima parte)*  
18 *Ticlopidina e stent in arterie diverse dalle coronarie: un quesito*

### DALLA LETTERATURA

- 19 *Temi dibattuti nel 1999*

### FARMACOVIGILANZA

- 26 *Reazioni avverse di tipo psichiatrico in seguito all'uso di Roaccutan® (Isotretinoina)*  
26 *Farmaci inibitori della trascrittasi inversa in gravidanza*  
27 *Vietate le preparazioni a base di anoressizzanti ad azione centrale*

### DALLA SPERIMENTAZIONE ALLA PRATICA CLINICA

- 28 *Sprironolattone e scompenso cardiaco*

### ABC DEGLI STUDI CLINICI

- 33 *3. Sperimentazione controllata e randomizzata (RCT)*  
38 *Glossario*

### NOTIZIE DAL DIPARTIMENTO

- 41 *Nota informativa sul nuovo regolamento per le esenzioni dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie per i pazienti affetti da malattie croniche e invalidanti (D.M. 329/99)*

### COME PRESCRIVERE

- 46 *(il) Leggibilità delle prescrizioni ed errori di interpretazione*

### FARMACOUTILIZZAZIONE

- 47 *La spesa farmaceutica nel 1999 a carico del SSN*

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO



MINISTERO DELLA SANITÀ  
DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE  
DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

**BOLLETTINO D'INFORMAZIONE SUI FARMACI**  
**Bimestrale del Ministero della Sanità**

**Direttore scientifico:** Dott. Luigi Bozzini

**Comitato scientifico:** Prof. Dino Amadori  
Dott. Marco Bobbio  
Dott.ssa Franca De Lazzari  
Dott. Marino Massotti  
Prof. Nicola Montanaro  
Dott. Michele Olivetti  
Prof. Luigi Pagliaro  
Prof. Paolo Preziosi  
Dott. Alessandro Rosselli  
Prof. Alessandro Tagliamonte

**Redattore capo:** Dott. Filippo Castiglia

**Redazione:** Dott. Renato Bertini Malgarini  
Dott.ssa Emanuela De Jacobis  
Dott.ssa Francesca Tosolini

## I medici di fronte al conflitto di interesse

In un recente articolo, Pellegrino e Relman (1) hanno scritto una forte requisitoria contro la commercializzazione della medicina, la sub-alternità economica delle società scientifiche, per ribadire con autorevolezza, rigore e coerenza la missione essenzialmente morale della medicina e della necessità quindi che i singoli medici e le società professionali, per mantenere una credibilità nei confronti dei cittadini e dei pazienti, ispirino il loro operato a solidi fondamenti etici.

Al giorno d'oggi, argomentano i due autori, sta crescendo la pressione economica sui medici e sui gruppi professionali e sta aumentando il contrasto tra il conseguimento del proprio interesse e il consolidamento dei principi etici. Diventa quindi sempre più attuale il conflitto di interesse che può colpire a tutti i livelli, dal medico generico al grande specialista, dal ricercatore al direttore di una importante rivista, dal presentatore di una breve comunicazione a un congresso regionale, all'opinion-leader che ricava cospicui finanziamenti da cicli di conferenze, dal piccolo gruppo di colleghi alla grande associazione professionale. Anche se i principi etici coinvolgono tutti, in questa sede, faremo riferimento principalmente ai conflitti di interesse che coinvolgono il medico quando, nelle sue scelte diagnostiche o terapeutiche, viene influenzato da giudizi e valori extra professionali.

In termini generali, possiamo dire che si ha un conflitto di interesse "quando ci si trova in una condizione nella quale il giudizio professionale riguardante un interesse primario (nel nostro caso la salute di un paziente) tende a essere indebitamente influenzato da un interesse secondario (guadagno economico, vantaggio personale)" (2-4). Questa definizione esprime il concetto che il *conflitto di interesse è una condizione, non un comportamento* (5); non c'è bisogno che il giudizio del professionista sia influenzato in modo evidente da altri interessi estranei al suo mandato principale, né che il suo comportamento condizionato arrechi danno al paziente, è sufficiente che esista un legame, che potrebbe comprometterne l'indipendenza (6). Per distinguere diversi livelli di gravità e di possibile influsso negativo sull'indipendenza scientifica e culturale del medico, vengono anche distinti i conflitti di interesse attuali, potenziali o apparenti (7).

Va comunque tenuto ben presente che, per quanto riguarda l'integrità morale del medico, *ogni conflitto di interesse è dannoso per la sua immagine*. Anche il con-

flitto apparente può comunque ridurre la credibilità nei confronti del paziente e l'affidabilità delle proprie valutazioni (8).

Quando si pensa a un conflitto di interesse ci si riferisce di solito a quello che coinvolge più frequentemente i medici: un legame di tipo economico con un'industria farmaceutica, ma il legame potrebbe benissimo essere intercorso con un'industria produttrice di apparecchi elettromedicali, di materiale di consumo o di protesi di vario genere o anche con un organismo statale che finanzia una ricerca e impone delle scelte non condivise dal ricercatore.

Il conflitto di tipo monetario è certamente quello più evidente, più facile da individuare, più riprovevole, meno tollerato, più spesso dibattuto, e, forse, quello più controllabile. Esistono infatti molte altre occasioni in cui una persona è indotta a fornire una prestazione parzialmente viziata, per ottenere dei vantaggi personali, non misurabili in termini economici. Questo è il caso in cui si manipolano i dati di una ricerca per ottenere la pubblicazione di un articolo su una rivista scientifica (sapendo che i risultati positivi vengono accolti più favorevolmente di risultati negativi (9-11)) o su un giornale divulgativo (sapendo che certe notizie fanno più colpo di altre), per sostenere le teorie di un collega o per screditare quelle di un contendente, per dimostrare l'infondatezza di un'accusa penale, per favorire il proprio punto di vista su una determinata questione o per contrastare posizioni che si ritengono eticamente non accettabili.

Alcuni autori distinguono il conflitto di interesse (in cui prevale l'interferenza di tipo economico) dal conflitto di obbligazione (in cui prevale l'obbligo morale), in quanto questi due aspetti potrebbero avere una diversa valutazione etica; per semplicità, utilizzeremo il termine conflitto di interesse indipendentemente dal tipo di legame che rende non obiettivo l'atto professionale del medico, in quanto ci interessa soffermarci sul significato di un comportamento viziato, indipendentemente dai motivi che ne hanno determinato la distorsione.

### Quale conflitto, quale interesse

Il dibattito sugli aspetti etici del conflitto di interesse si è spesso centrato su ciò che è giusto e ciò che è sbagliato fare, invece che su uno spettro di comportamenti non etici che dovrebbero prevedere una scala di interventi (12). Non esiste infatti un livello soglia oltre il

quale si possa parlare di conflitto di interesse, ma esiste un continuum tra un potenziale conflitto che, per la sua modestia non interferisce con il proprio giudizio e un conflitto attuale, economicamente rilevante, che condiziona pesantemente il giudizio. Come esempio della prima tipologia di conflitto, immaginiamo il medico che si accinge a prescrivere un farmaco con un determinato nome commerciale, a scapito di uno contenente lo stesso principio attivo, in quanto legge quel nome ben evidente sul portapenne della sua scrivania. Nel secondo caso, invece, immaginiamo lo specialista che, al momento di decidere quale farmaco prescrivere, ricorda di essere stato invitato recentemente da una casa farmaceutica al congresso mondiale sulla propria specialità dall'altra parte del globo e sa che quella casa ha investito per lui parecchi milioni tra viaggio, iscrizione al congresso e soggiorno.

Il conflitto di interesse di tipo economico non può essere eliminato, esiste in ogni società, coinvolge medici a qualunque livello di competenza, di esperienza, di responsabilità, probabilmente con forme e pesi diversi. In realtà il conflitto di interesse fa parte della nostra professione, del nostro lavoro, della nostra epoca e non può essere abolito con un decreto legge né con un decalogo di norme etiche. Essendo però costretti a convivere, dobbiamo almeno disporre di regole che evitino una interferenza troppo pesante con la nostra libertà di giudizio, per impedire che sorga il terribile sospetto in chi curiamo, che alcune valutazioni o decisioni siano parzialmente dettate da un interesse personale. Infatti il problema più delicato è che il sospetto di un possibile conflitto di interesse possa minare la fiducia dei pazienti a cui prescriviamo farmaci, esami di laboratorio e test diagnostici. I pazienti devono invece avere la certezza che nessuna delle scelte operate dal medico di loro fiducia è avvenuta sulla spinta di interessi che esulano dalla primaria esigenza di fornire loro la cura più appropriata.

### **Il conflitto di interesse può condizionare le prescrizioni?**

Innanzitutto dobbiamo riflettere sul fatto che i medici tendono a sottovalutare il condizionamento indotto dalla pubblicità, ritenendolo marginale e influente rispetto alla loro autonoma capacità di giudizio. Purtroppo questa valutazione non è condivisa dai pazienti che sono invece più rigorosi e ci giudicano con molta severità. Gibbons e colleghi (13) hanno valutato il giudizio che medici e pazienti forniscono sugli omaggi elargiti a scopo promozionale ai medici dalle industrie farmaceutiche.

Gli autori hanno preso in considerazione 10 omaggi (una penna, una tazza, un libro, un manuale, un video, un campione di medicine, un coltellino tascabile, un rinfresco, una cena, un viaggio) chiedendo a medici e pazienti di giudicare in che misura ciascun omaggio

possa condizionare la prescrizione. I pazienti ritengono che gli omaggi influenzino il giudizio dei medici più di quanto lo pensino i medici stessi e ritengono non appropriato che i medici accettino omaggi dalle industrie farmaceutiche. Del resto, quando alcuni medici di medicina generale dell'area di Boston sono stati intervistati sulle fonti di aggiornamento professionale, ci si è resi conto di una importante differenza tra quanto dichiarato ("Mi aggiorno principalmente da fonti di tipo accademico") e quanto conosciuto (le informazioni ricalcavano invece gli slogan pubblicitari). Per evidenziare questa differenza, un gruppo di ricercatori (14) aveva scelto due farmaci (un analgesico nel trattamento di dolori di media intensità e un prodotto cerebro-attivo nel trattamento della demenza senile) per i quali era stata notata una certa dissonanza tra i dati della letteratura (scientificamente deboli e non molto favorevoli) e i messaggi promozionali. Ai medici venne dapprima chiesto da quali fonti avessero ricavato le informazioni per una corretta prescrizione di quei due farmaci e in seguito vennero poste delle domande sul profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci stessi. La maggior parte degli intervistati dichiarò di aver tratto le informazioni da fonti bibliografiche e di aver dato pochissimo peso alla pubblicità, agli informatori farmaceutici e agli opuscoli delle aziende. Gli autori si accorsero invece che le conoscenze ricalcavano più i messaggi commerciali che non i dati di tipo scientifico e quindi constatarono che i medici non sono disponibili ad ammettere un legame con sorgenti commerciali, in quanto non si rendono conto di quanto ciò influenzi le loro scelte.

Lo stretto rapporto tra campagne promozionali e modifica delle prescrizioni è stato studiato in tre ricerche. Nella prima, monitorizzando i farmaci prescritti nei 20 mesi precedenti e nei 17 mesi successivi a un viaggio organizzato da una industria farmaceutica per la partecipazione a un congresso internazionale, gli autori hanno verificato un importante aumento nell'uso dei farmaci prodotti da quella industria. Ciò che più ha sorpreso i ricercatori è che tutti i medici abbiano negato di essersi fatti condizionare dall'offerta del viaggio (15). Nella seconda è stato verificato che la prescrizione di adenosina nel trattamento delle aritmie sopraventricolari (16) ha avuto un'impennata alla fine del 1991, dopo una campagna di marketing da parte dell'industria produttrice. Gli autori, che hanno raccolto i dati di vendita da 670 farmacie ospedaliere, facevano notare che gli effetti favorevoli dell'adenosina erano già noti da almeno dieci anni, non erano emerse di recente evidenze scientifiche che modificassero il profilo del farmaco e che il prodotto era disponibile da tempo nelle farmacie ospedaliere. In questo caso l'evidenza scientifica non era stata sufficiente a determinare l'uso del farmaco, ma soltanto la propaganda commerciale ne aveva sancito l'utilità clinica.

Infine (17), è stato recentemente verificato che i medici, che avevano fatto richiesta di aggiungere nuovi farmaci nel prontuario ospedaliero, avevano ricevuto finanziamenti dalle industrie farmaceutiche in misura 5 volte maggiore rispetto ai colleghi che non avevano mai avanzato richieste di nuovi farmaci e 13 volte maggiore dalle industrie per le quali richiedevano l'inserimento dei nuovi prodotti.

Tutto ciò non significa che l'informazione proveniente dalle aziende vada automaticamente cestinata quasi come se fosse "farina del sacco del diavolo" (18); può comunque essere impiegata proficuamente per farsi un'idea del prodotto ben sapendo che ha tutti i limiti della parzialità. L'importante è che l'origine dell'informazione sia sempre chiara e che la pubblicità non sia subdolamente mascherata da articoli apparentemente imparziali affidati a esperti di cui vengono tenuti nascosti i legami economici con l'industria.

### È possibile minimizzare l'influenza negativa del conflitto di interesse?

Va ribadito ancora una volta che la presenza di un conflitto di interesse non è sinonimo di disonestà o di faziosità (19), ma esprime soltanto una potenziale interferenza in ciò che viene detto o scritto. L'onestà e l'oggettività sono virtù che prescindono da legami di interesse e che possono addirittura essere esaltate, quando si constata che un potenziale conflitto di interesse non ha condizionato il giudizio nei confronti dell'interesse primario.

Per garantire un'obiettiva informazione viene consigliato di:

1. *evitare ogni conflitto di interesse che possa essere evitato.* Questo è ovviamente l'approccio più semplice e sicuro, ma non applicabile in un numero elevato di circostanze.
2. *rendere pubblici tutti i legami di tipo economico che possono in qualche modo interferire con il proprio giudizio.* Questo approccio non facilita in alcun modo la risoluzione di legami, ma garantisce che il paziente possa introdurre un certo grado di criticismo nella valutazione di ciò che gli viene prescritto. La pubblicizzazione è un passo necessario per mitigare gli effetti di un conflitto di interesse, ma, da sola, può essere insufficiente per evitare l'interferenza sulle decisioni (20). Le norme che regolano la pubblicizzazione possono essere emanate da organismi istituzionali o da società scientifiche, in modo che venga definito entro quali limiti un medico possa essere coinvolto da interessi commerciali senza che sia ragionevolmente minata la sua credibilità e quali accorgimenti debba adottare per limitare i danni di questa intrusione (21);

3. *creare delle linee guida di comportamento,* a cui i medici si debbano attenere. In linea generale si può considerare ininfluenza un conflitto di interesse quando alla domanda "Accetteresti lo stesso quell'omaggio, quel finanziamento, quel rimborso spese se i tuoi colleghi e i tuoi pazienti lo venissero a sapere?" viene data una risposta affermativa.

L'American Medical Association già dal 1990 ha assunto una posizione molto forte (22) per regolare i rapporti tra i medici e le industrie farmaceutiche, incorporando le affermazioni elencate nel box 1, nel codice etico della professione medica.

In Italia non esistono norme ufficiali per regolamentare il conflitto di interesse. Una legge del 1994 ("Attuazione della direttiva europea concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano") stabilisce i criteri che devono essere seguiti dalle industrie per il finanziamento di congressi in Italia e all'estero e per elargire contributi alle spese di viaggio e di soggiorno agli operatori del settore qualificati, ma non definisce i limiti entro cui devono essere mantenuti i rapporti tra medici e industrie. Per la prima volta nel 1999, l'Ordine dei medici ha inserito nel codice deontologico un articolo (art. 73) sul conflitto di interesse, che però non riguarda le norme che i medici devono adottare nei rapporti con le industrie private, ma soltanto il possibile conflitto che si verifica quando un "medico dipendente o convenzionato con le strutture pubbliche o private [adotti] comportamenti che possano favorire direttamente o indirettamente la propria attività libero-professionale". Abbiamo notizie frammentarie sulle iniziative assunte da alcune Associazioni professionali che hanno iniziato a occuparsi dell'argomento (23-24).

### Conclusioni

I medici sono spesso sottoposti a pressioni di tipo commerciale che possono distoglierli dal loro impegno primario, la cura del paziente, e influenzare in modo indebito le loro scelte professionali nel campo della diagnostica e della terapia. Il pericolo è che tali interferenze possano minare la fiducia dei pazienti, nel momento in cui si rendono conto che alcune decisioni possono essere condizionate da un interesse personale extra professionale. Sottoporre all'attenzione dei medici italiani queste riflessioni non significa demonizzare i rapporti tra industria e medici, ma sfrondarli dai possibili pericoli, insiti in regole poco chiare e non controllabili. La correttezza e la trasparenza dei rapporti non potrà che giovare alla nostra immagine di professionisti e a quelle industrie che si caratterizzano per elevati livelli di serietà e rigore.

## BOX 1

**Parere espresso dalla Commissione etica e legale dell'Associazione dei medici americani (Council on Ethical and Judicial Affairs of the American Medical Association) riguardante regali e omaggi elargiti ai medici dalle industrie. Tale parere è stato incluso nel codice etico per la professione medica il 3 dicembre 1990.**

Le seguenti linee guida hanno lo scopo di fornire indirizzi al medico per un comportamento atto ad evitare l'accettazione di omaggi impropri:

1. Ogni omaggio ricevuto personalmente da un medico dovrebbe implicare un beneficio diretto per il paziente ed essere di modesto valore. Pertanto libri di testo, semplici rinfreschi e altri omaggi sono appropriati se svolgono un'effettiva funzione scientifica. Non dovrebbero essere accettati pagamenti in denaro.
2. Omaggi di valore minimo possono essere accettati, purché siano legati all'attività professionale (penne, fogli per appunti).
3. I finanziamenti che hanno lo scopo di coprire le spese per la partecipazione a congressi o aggiornamenti professionali possono contribuire al miglioramento della cura del paziente e sono pertanto consentiti. Dal momento che il finanziamento diretto ai singoli medici da parte di un informatore scientifico può creare un legame che potrebbe condizionare il medico nella prescrizione dei prodotti di quella industria, un eventuale finanziamento dovrebbe essere accettato dall'organizzazione del congresso che può usarlo per ridurre il costo di iscrizione. I medici che partecipano ad un congresso non dovrebbero accettare dalle industrie contributi diretti per sostenerne le spese.
4. I finanziamenti delle industrie non dovrebbero essere accettati direttamente o indirettamente per pagare le spese di viaggio, di alloggio o altre spese personali di medici che partecipano a conferenze o congressi, né potrebbero essere accettati finanziamenti come compenso per le ore dedicate all'aggiornamento. Non dovrebbero essere accettati finanziamenti per il soggiorno, ad esclusione di semplici pasti o di eventi sociali organizzati da parte del congresso. E' consentito ai relatori accettare un compenso ragionevole e il rimborso di ragionevoli spese di viaggio, di alloggio e di vitto. E' anche consentito ai consulenti che forniscono un effettivo contributo ricevere un ragionevole compenso e accettare il rimborso delle spese. Consulenze fittizie o pareri consultivi non possono giustificare un compenso delle ore di lavoro impiegate o il rimborso delle spese di viaggio, alloggio o di altre spese vive.
5. E' permesso destinare fondi per consentire a giovani medici o specializzandi di partecipare a conferenze di formazione professionale attentamente selezionate, soltanto nel caso in cui i candidati vengano scelti dalle autorità accademiche o dalle scuole di specializzazione.
6. Non potrebbe essere accettato alcun omaggio se condizionato da clausole. Per esempio, un medico non dovrebbe accettare omaggi elargiti in relazione alla sua attività professionale di prescrizione. Inoltre, quando le industrie finanziano conferenze o congressi non organizzati in proprio, la selezione e la responsabilità per la scelta dei contenuti, dei relatori, dei metodi didattici e del materiale dovrebbe ricadere sugli organizzatori della conferenza o del congresso.

Ampie parti di questo articolo sono state presentate nell'ambito del Convegno "Conoscere e curare il cuore" tenutosi a Firenze nel 1999 e pubblicato negli Atti del Congresso. Il Bollettino d'Informazione sui Farmaci ha ottenuto l'autorizzazione dell'Editore alla pubblicazione.

## Bibliografia

1. Pellegrino ED, Relman AS. Professional medical associations. Ethical and practical guidelines. *JAMA* 1999;**282**:984-6.
2. Thompson DF. Understanding financial conflict of interest *N Engl J Med* 1993;**329**:573-6.
3. Caufield T. Legal aspects of the physician-patient relationship. Considerations during health care reform in Canada. *Can Fam Phys* 1997;**43**:2093-5.
4. Boyd KM et al. The new dictionary of medical ethics. *BMJ Publishing Group*, London 1997;53-4.
5. Bobbio M. Conflitti di interesse e pubblicità subdola: Minaccia per la cardiologia? In: Prati PL (ed), *Conoscere e Curare il Cuore*. Novartis Edizioni, Firenze 1999;87-100.
6. Smith R. Conflict of interest and the BMJ. *BMJ* 1994;**308**:4-5.
7. Davis M. Conflict of interest revisited. *Business Profess Ethics J* 1993;**12**:21-41.
8. Cho M. Disclosing conflicts of interest. *Lancet* 1997;**350**:72-3.
9. Easterbrook PJ et al. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;**337**:867-72.
10. Angel M. Negative studies. *N Engl J Med* 1989;**321**:464-6.
11. Dickersin K et al. Publication bias and clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1987;**8**:343-53.
12. Jung BC. Standards for scientific behavior and research integrity. *JAMA* 1998;**279**:1067.
13. Gibbons RV et al. A comparison of physicians' and patients' attitudes toward pharmaceutical industry gifts. *Journal of General Internal Medicine* 1998; **13**:151-4.
14. Avorn J et al. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med* 1982;**73**:4-8.
15. Orłowski JP et al. The effect of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns there's no such thing as a free lunch. *Chest* 1992;**102**:270-3.
16. Suresh CO et al. Use of adenosine and effectiveness of pharmaceutical marketing. *Lancet* 1993;**341**:1540-4.
17. Chren M, Landefeld S. Physicians' behavior and their interactions with drug companies: a controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA* 1994;**271**:664-9.
18. Dri P. L'informazione di parte non è per forza da buttare. *Tempo Medico* 1998;**593**:2.
19. Connolly CK. Conflict of interest. Conflict of interest statement should be abolished. *BMJ* 1996;**313**:1555-6.
20. Redwin MA. Physicians' conflicts of interest: the limitations of disclosure. *N Engl J Med* 1989;**321**:1405-8.
21. Witt MD, Gostin LO. Conflict of interest dilemmas in biomedical research. *JAMA* 1994;**271**:546-51.
22. Council of Ethical and Judicial Affairs of the American Medical Association. Gifts to physicians from industry. *JAMA* 1991;**265**:501.
23. Bobbio M et al. Documento della Commissione Etica dell'ANMCO. *G Ital Cardiol* 1998;**28**:838-43.
24. Malliani A. Ethical aspects of clinical practice. *Eur J Intern Med* 1999;**10**:76-81.

## Variazioni e/o integrazioni di alcune Note-CUF

Recentemente sono state introdotte alcune variazioni e/o integrazioni al testo di alcune note (Vd. G.U. n. 11, 12, 13/2000).

Di seguito si riporta il testo completo delle note integralmente riviste 28, 42, 51 e 65; per le note che sono state modificate solo in parte - 2 bis, 32, 54, 67, 71, 79 e 81 - si riporta il testo aggiornato evidenziando in neretto le parti aggiunte e barrando le parti eliminate e/o corrette.

Per ogni nota sono stati riportati tutti i principi attivi e solo quelle specialità che sono state oggetto di modifica nei provvedimenti di cui sopra.

La nota 34 è stata eliminata, attese le indicazioni autorizzate, ed i medicinali in essa previsti restano in classe B.

Si riporta infine il provvedimento che attribuisce la nota 37, la quale prevede la duplice via di distribuzione, a tutti i farmaci soggetti a piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

### Nota 28

**Classe A**, limitatamente alle indicazioni: carcinoma dell'endometrio, della mammella, della prostata e del rene e alla sindrome anoressia/cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS.

La rimborsabilità della sindrome anoressia/cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS è limitata ai soli principi attivi medrossiprogesterone e megestrolo per i quali detta indicazione risulta autorizzata.

*Principio attivo:* GESTONORONE

*Principio attivo:* MEDROSSIPROGESTERONE

*Principio attivo:* MEGESTROLO

### Nota 42

**Classe A**, limitatamente alle lesioni osteolitiche da metastasi osse e da mieloma multiplo:

*Principio attivo:* ACIDO CLODRONICO (DISODIO CLODRONATO)

**Specialità:** Clasteon iv 6 fiale 300 mg 10 ml; Clasteon 10 cps 400 mg; Difosfonal iv 6 fiale 300 mg; Difosfonal 10 cps 400 mg; Ossiten 300 iv 6 fiale 300 mg; Ossiten 10 cps 400 mg.

Registro USL

**Classe A**, limitatamente al trattamento del morbo di Paget osseo

*Principio attivo:* ACIDO ETIDRONICO (SODIO ETIDRONATO)

**Specialità:** Etidron 30 cps 300 mg.

Registro USL

### Nota 51

**Classe A**, limitatamente alle indicazioni:

**Carcinoma della prostata:**

BUSERELINA: Suprefact Nasale 1 fl. 10mg/dose; Suprefact sc 1 fl.5,5 ml 1,05 mg; Suprefact Depot Sc 1 Sir 6,6 mg; Suprefact Depot Tre Mesi sc 1 Sir 9,9 mg

TRIPTORELINA: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f; Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg.

GOSERELINA: Zoladex «3,6» sc 1 Sir. Depot 3,6 mg; Zoladex «10,8» sc 1 Sir. Depot 10,8 mg.

LEUPRORELINA: Enantone «3,75» 1 fl. 3,75 mg; Enantone «11,25» 1 fl. 11,25 mg.

**Carcinoma della mammella:**

TRIPTORELINA: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f; Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg.

GOSERELINA: Zoladex «3,6» sc 1 Sir. Depot 3,6 mg

LEUPRORELINA: Enantone «3,75» 1 fl. 3,75 mg; Enantone «11,25» 1 fl. 11,25 mg.

**Endometriosi:**

TRIPTORELINA: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f; Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg.

GOSERELINA: Zoladex «3,6» sc 1 Sir. Depot 3,6 mg

LEUPRORELINA: Enantone «3,75» 1 fl. 3,75 mg; Enantone «11,25» 1 fl. 11,25 mg.

**Fibromi uterini non operabili:**

TRIPTORELINA: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f; Decapeptyl Lp im 1 fl. 11,25 mg.

GOSERELINA: Zoladex «3,6» sc 1 Sir. Depot 3,6 mg

LEUPRORELINA: Enantone «3,75» 1 fl. 3,75 mg; Enantone «11,25» 1 fl. 11,25 mg.

**Pubertà precoce:**

TRIPTORELINA: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f.

LEUPRORELINA: Enantone «3,75» 1 fl. 3,75 mg.

**Trattamento prechirurgico:**

- durata di 3 mesi per gli interventi di miomectomia e isterectomia nella paziente metrorragica;

- durata di un mese per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica.

TRIPTORELINA: Decapeptyl im 1 fl. 3,75 mg+f.  
 GOSERELINA: Zoladex «3,6» sc 1 Sir. Depot 3,6 mg.  
 LEUPRORELINA: Enantone «3,75» 1 fl. 3,75 mg.

Le indicazioni sopra riportate, diversificate per principio attivo e per singole specialità, si riferiscono alle indicazioni cliniche richieste dalle Aziende Farmaceutiche e successivamente autorizzate dal Ministero della Sanità.

Tutti i trattamenti sopra indicati sono prescrivibili solo su diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Provincie autonome di Trento e Bolzano.

Registro USL.

### Commento alla nota

**Struttura:** analoghi dello LHRH.

**Meccanismo di azione:** le dosi iniziali stimolano la produzione di FSH ed LH; un trattamento prolungato determina desensibilizzazione dei recettori ipofisari e inibizione della produzione di entrambi gli ormoni gonadotropi. Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

### Indicazioni:

**Ca. prostatico:** Gli analoghi della gonadorelina stimolano la produzione di gonadotropine nei primi giorni di trattamento, ma inducono ipogonadismo per blocco funzionale ipofisario nel trattamento prolungato (1). Nell'uomo l'impiego ripetuto di questi farmaci riduce il testosterone circolante a valori inferiori al 10% rispetto a quelli normali. L'aumento del testosterone conseguente alla fase stimolatoria iniziale può indurre un aggravamento della sintomatologia dei carcinomi prostatici. L'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della steroidogenesi da essi indotta. Il leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati del DES in pazienti metastatici (2). La goserelina in diversi trial clinici controllati è risultata efficace quanto l'orchietomia (3,4). La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina (5), la buserelina (6) e il leuprolide (7). Pare inoltre che le relin possano agire non solo sulle neoplasie androgeno-dipendenti, ma anche su quelle androgeno-indipendenti a causa di una verosimile interferenza con l'attività stimolante sullo "epidermal growth factor" (8). In genere nella malattia avanzata le risposte obiettive, entro i primi 3 mesi di trattamento, si aggirano intorno al 50%; un ulteriore 25% mostra una stabilità di malattia, mentre il restante 25% progredisce (9).

**Ca. mammario:** L'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della steroidogenesi da essi indotta, cioè al blocco farmacologico della funzione ovarica. Nelle pazienti in premenopausa e perimenopausa portano ad uno stato menopausale

alterando i livelli ovarici di estradiolo, LH e FSH (10,11). Nella malattia metastatica le risposte obiettive si aggirano intorno al 37-45% (10-12). Un recente trial clinico randomizzato ha evidenziato un "overall survival" in donne con metastasi simile a quella della ovariectomia (10). La positività per i recettori per gli estrogeni (RE+) è predittiva di risposta (10, 13, 14). Tuttavia, vista la possibile interferenza con il fattore di crescita "epidermal growth factor", non può essere, in teoria, esclusa un'attività RE indipendente. In postmenopausa i risultati sono meno soddisfacenti con risposte obiettive dell'11% in pazienti RE+ (15).

**Pubertà precoce:** Può portare ad uno sviluppo anche dei caratteri sessuali secondari, con conseguente maturazione scheletrica ed interruzione precoce dello sviluppo della statura. Il limite inferiore di età per l'inizio della pubertà, ancorché non semplice da definire, può essere stabilito a 7 (7 - 13 anni) anni per le femmine e a 9 anni (9 - 13,5 anni) per i maschi (16). Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili dello LHRH naturale (1). L'uso di analoghi dello RHLH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA (17). I benefici della terapia della sessualità precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in età adulta (17,18).

**Endometriosi:** La terapia con relin dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità (19,20).

**Trattamento prechirurgico:** Il trattamento per tre mesi con relin di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani (21).

### Bibliografia

1. Conn PM et Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994;**45**:391-405.
2. The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 1984; **311**:1281-86.
3. Vogelzang NJ et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. *Urology* 1995;**46**:220-26.
4. Kaisari AV et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991;**67**:502-8.
5. Parmar H et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;**59**:248-54.

6. Sylvester RJ et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1998;**33**:134-43.
7. Kienle E et Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. *Urol Int* 1996;**56** (Suppl. 1):23-30.
8. Montagnani Marelli M. Effects of LHRH agonists on the growth of human prostatic tumor cells: "In vitro" and "in vivo" studies. *Arch Ital Urol Androl* 1997;**69**:257-63.
9. Robustelli della Cuna FS et Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G et Robustelli della Cuna G. *Medicina Oncologica, Sesta edizione*, 1999;633-58.
10. Taylor CW et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;**16**:994-9.
11. Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer* 1998;**78** (Suppl. 4):5-8.
12. Harvey HA et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;**3**:1068-72.
13. Marini L et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994;**14**:1881-85.
14. Garcia-Giralt E et al. Phase II trial of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996;**19**:455-8.
15. Saphner T et al. Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;**11**:1529-35.
16. Grumbach MM et Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR, Eds. *Williams Textbook Of Endocrinology, 9th Edition*. W. B. Saunders Company, 1998:1509-625.
17. Boepple PA et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986;**7**:24-33.
18. Boepple PA et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988;**255E**:559-66.
19. Meldrum DR et al. "Medina oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist – a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:1081-83.
20. Cedar MI et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990; **75**:641-45.
21. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989;**32**:125-33.

### Nota 65

**Classe A**, limitatamente all'indicazione: sclerosi multipla relapsing-remittent (recidivante-remittente) nei pazienti con punteggio di invalidità compreso tra 1 e 5,5 all'EDSS di Kurtzke.

*Principio attivo:* INTERFERONE BETA-1A RICOMBINANTE

*Specialità:* Avonex 4 fl. liof + 4 sir. Solv. + 8 aghi; Rebif 12 sir. 22 mcg 6.000.000 UI; Rebif 12 sir. 44 mcg 12.000.000 UI

*Principio attivo:* INTERFERONE BETA-1B RICOMBINANTE

*Specialità:* Betaferon sc. 15 fl. 0,3 mg + 15 fl

Prescrizione e dispensazione riservata a centri autorizzati. Registro USL

**Classe A**, limitatamente all'indicazione: sclerosi multipla progressiva secondaria.

*Principio attivo:* INTERFERONE BETA-1B RICOMBINANTE

*Specialità:* Betaferon sc. 15 fl. 0,3 mg + 15 fl

Prescrizione e dispensazione riservata a centri autorizzati. Registro USL

Relativamente alla sclerosi secondaria, si comunica che è in corso una revisione della nota 65, di cui verrà data tempestivamente notizia.

### Nota 2.bis

**Classe B**, limitatamente all'indicazione: calcolosi colesterinica.

La calcolosi colesterinica potenzialmente trattabile con acidi biliari è caratterizzata da calcoli singoli o multipli (diametro uguale o inferiore a 1 cm), radiotrasparenti, ~~che galleggiano durante colecistografia orale,~~ e) con colecisti funzionante; pazienti non obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe). Altra indicazione è la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

*Principio attivo:* ACIDO URSODESOSSICOLICO

*Principio attivo:* ~~ACIDO CHENODESOSSICOLICO~~ = SALE di MAGNESIO TRIIDRATO dell'ACIDO CHENODESOSSICOLICO E URSODESOSSICOLICO

Tali correzioni erano già state anticipate nel BIF 1999:1-2.

### Nota 32

**Classe A**, limitatamente alle seguenti indicazioni:

1. interferone alfa-2a e alfa-2b ricombinanti: epatite cronica B, C e D; leucemia a cellule capellute; leucemia mieloide cronica; sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni di grave immunodepressione; linfoma non Hodgkin follicolare;

2. solo interferone alfa-2a ricombinante: anche carcinoma renale avanzato; linfoma cutaneo a cellule T; **melanoma maligno trattato chirurgicamente;**

3. solo interferone alfa-2b ricombinante: anche mieloma multiplo; melanoma maligno; tumore carcinoide.

Registro USL

*Principio attivo:* INTERFERON ALFA-2A RICOMBINANTE

*Principio attivo:* INTERFERON ALFA-2B RICOMBINANTE

La prescrizione di tutti gli interferoni è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

**Nota 54**

**Classe A**, limitatamente alle indicazioni: sindromi epilettiche, convulsioni febbrili.

*Principio attivo:* CLONAZEPAM ~~[SOLO CONFEZIONI IN GOCCE E IN FIALE]~~

*Specialità:* Rivotril os gtt 10 ml 0,25%; Rivotril cpr 0,5 mg; Rivotril cpr 2 mg

*Principio attivo:* DIAZEPAM SOLO CONFEZIONI IN GOCCE E IN FIALE

*Specialità:* Ansiolin im iv 3f 2 ml 10 mg; Tranquirit os gtt 20 ml 0,5%

**Nota 67**

**Classe A**, prescrizione limitata ai pazienti resistenti ai comuni antiepilettici.

*Principio attivo:* FELBAMATO

*Principio attivo:* GABAPENTINA

*Principio attivo:* LAMOTRIGINA

*Principio attivo:* TIAGABINA

*Principio attivo:* VIGABATRIN

**Inserimento di nuovo principio attivo: TOPIRAMATO**

*Specialità:* Topamax "50" 60 cpr rivestite uso orale; Topamax "100" 60 cpr rivestite uso orale; Topamax "200" 60 cpr rivestite uso orale

**Nota 71**

**Classe A**, solo su diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

*Principio attivo:* CLOZAPINA

*Principio attivo:* FATTORE VIII di COAGULAZIONE da DNA RICOMBINANTE

*Specialità:* [viene aggiunta la seguente specialità]: Helixate nelle confezioni da 1000 UI; 500 UI; 250 UI

**Inserimento di nuovo principio attivo: FATTORE IX di COAGULAZIONE da DNA RICOMBINANTE**

*Specialità:* Benefix nonacog Alfa 1000 UI; 500 UI; 250 UI.

**Nota 79**

**Classe A**, limitatamente alla seguente indicazione: trattamento continuativo per almeno un anno per la profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne con fratture di femore o di almeno un corpo vertebrale non dovute a traumatismi efficienti, verificatesi dopo la menopausa.

La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata da un esame radiologico che evidenzi una riduzione di almeno 4 mm (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale. Registro USL

*Principio attivo:* ALENDRONATO DI SODIO

**Inserimento di nuovo principio attivo: RALOXIFENE**

*Specialità:* Evista 14 cpr 60 mg; Evista 28 cpr 60 mg; Optruma 14 cpr 60 mg; Optruma 28 cpr 60 mg

**Nota 81**

**Classe A**, limitatamente ai seguenti impieghi:

*Trattamento:* pazienti con trombosi venosa profonda prossimale, durante la prima fase del trattamento e la messa a punto del dosaggio efficace di un anticoagulante cumarinico;

*Profilassi:* pazienti con alto rischio di trombosi venosa profonda prossimale e di embolia polmonare.

*Definizione di alto rischio:*

- Chirurgia ortopedica maggiore del femore o del ginocchio

- Chirurgia pelvica o addominale maggiore per tumori

- Precedenti trombosi venose profonde o embolia polmonare

- Precedente trombocitopenia da eparina non frazionata.

*Principio attivo:* DALTEPARINA SODICA

*Principio attivo:* ENOXAPARINA SODICA

*Principio attivo:* NADROPARINA CALCICA

*Principio attivo:* REVIPARINA SODICA

*Principio attivo:* TINZAPARINA SODICA

*Specialità:* [viene soppresso il riferimento alla specialità]: ~~"Innohep 10 flaconcini 2 ml 20.000 UI anti-Xa/ml"~~ della ditta Leo Pharmaceutical Products Ltd, che è classificata in fascia H.

**Inserimento di nuovo principio attivo: PARNAPARINA**

*Specialità:* Fluxum 6 f 0,3 ml 3200 UI aXa; Fluxum 6 f 0,4 ml 4250 UI aXa; Fluxum 6 f 0,6 ml 6400 UI aXa

**Nota 34: eliminata**

La nota 34 è abrogata, attese le indicazioni autorizzate, ed i medicinali in essa previsti restano in classe B.

*Principio attivo:* DESOGESTREL + ETINILESTRADILO

*Principio attivo:* GESTODENE + ETINILESTRADILO

*Principio attivo:* LEVONORGESTREL + ETINILESTRADILO

*Principio attivo:* NORGESTREL + ETINILESTRADILO

Pertanto le specialità a base di tali principi attivi precedentemente incluse in classe A/34, risultano ora classificate in classe B, senza nota, nella prevenzione del concepimento (che al momento è l'unica indicazione autorizzata).

## Farmaci soggetti a “diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano”

La dispensazione di tutti i farmaci, per i quali la prescrizione è possibile anche nel territorio da parte del medico di famiglia sulla base di una “diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano”, segue il regime previsto dalla nota 37 con la duplice via di distribuzione.

Tali farmaci sono quelli contenenti i principi attivi sottoelencati e previsti nelle note sottodistinte.

Conseguentemente a quanto previsto dal comma precedente, nel testo delle note indicate nel medesimo articolo dopo le parole “diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano” sono aggiunte le parole “con erogazione sia da parte delle strutture che hanno predisposto il piano terapeutico sia da parte delle farmacie aperte al pubblico”.

Nota	Principio attivo
12	Eprietina alfa e beta
30	Filgrastim, Lenograstim e Molgramostim
32	Interferone alfa-2a e alfa-2b ricombinanti
36	Fluoximisterone, Metiltestosterone e Testosterone
39	Somatropina
40	Lanreotide, Octreotide
51	Buserelina, Goserelina, Leuprorelina e Triptorelina
52	Interferone alfa naturale (linfoblastoide n1)
61	Interferone alfa naturale (leucocitario n 3)
71	Clozapina, Fattore VIII e IX di coagulazione da DNA ricombinante
71 bis	Risperidone, Olanzapina
72	Dornase alfa
74	Urofollitropina, Follitropina alfa e beta ricombinanti

## Progetto di riesame generale delle note

*Come si può evincere dalle pagine precedenti, le variazioni apportate recentemente al testo di alcune note rappresentano nella maggior parte dei casi l'attribuzione di una nota a principi attivi o specialità medicinali di recente ammissione alla rimborsabilità o un'armonizzazione tra il testo della nota e le indicazioni approvate per i farmaci in essa inclusi. Si tratta cioè di revisioni che derivano dall'esigenza urgente di definire delle linee prescrittive comuni per farmaci con profili terapeutici sovrapponibili nel rispetto delle indicazioni approvate.*

*Diverso per modalità applicative e finalità, è invece il progetto di riesame generale delle note approvato dalla CUF e di cui si riporta il documento redatto dalla stessa CUF (riunione del 14-15 dicembre 1999). La finalità è di semplificarle e di renderle trasferibili nella pratica quotidiana prevedendo anche un confronto della CUF con le organizzazioni dei medici, dei farmacisti e dell'industria farmaceutica.*

### Premessa

La Commissione Unica del Farmaco (CUF), nella sua funzione di valutazione dei problemi inerenti ai farmaci ha sempre ritenuto, con costante attenzione alla tutela della salute pubblica, che il proprio impegno non dovesse limitarsi alla mera autorizzazione alla commercializzazione dei farmaci stessi, alla valutazione della loro efficacia terapeutica ed al monitoraggio degli

aspetti di farmacovigilanza, ma anche a favorirne l'appropriatezza dell'impiego nella pratica clinica.

Ciò, nella visuale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), non va inteso solo in termini di aderenza alle indicazioni autorizzate dei farmaci, ma anche in riferimento alle priorità degli interventi sanitari nell'ambito delle risorse disponibili. In tale contesto la "medicina basata sulle evidenze" e la destinazione delle risorse ai

problemi più rilevanti rappresentano due momenti convergenti, in quanto la prima costituisce la base per la individuazione e la selezione degli interventi più efficaci e prioritari.

### I farmaci per particolari condizioni d'impiego

La CUF non vuole applicare un tale tipo di intervento a tutti i farmaci, ma rivolgere prioritariamente la sua attenzione a quelli destinati a patologie rilevanti e per i quali maggiore risulta l'esigenza di indirizzi per un uso appropriato.

Pertanto, la CUF individua l'opportunità di subordinare la rimborsabilità di un farmaco all'osservanza di una nota limitativa in uno dei seguenti casi:

1. quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, alcune riguardanti patologie rilevanti e altre semplici disturbi;
2. quando la rimborsabilità del farmaco va ristretta a gruppi di popolazione a maggior rischio, ai quali, anche sulla base degli studi clinici, e nella considerazione di possibili effetti sfavorevoli in percentuali elevate di soggetti, appare prioritario destinare le risorse disponibili del SSN;
3. quando si desidera evitare usi impropri ingiustamente allargati di un farmaco e pertanto si ribadiscono, senza restringerle, le sue indicazioni autorizzate.

### Caratteristiche delle note

Essenziale è apparso, e appare, che le note risultino costantemente aderenti alle conoscenze più aggiornate relativamente agli aspetti clinici e farmacologici, che si esprimano in forma tecnicamente corretta e chiara tale da evitare equivoci e distorsioni nell'interpretazione e che trovino consonanza nelle necessità pratiche dell'utilizzo clinico dei farmaci in ambito delle cure ambulatoriali e domiciliari nel territorio.

Le note devono pertanto essere chiare e applicabili nel contesto della pratica clinica quotidiana e non rappresentare solo una formalità burocratica o, peggio, un ostacolo al corretto svolgersi del rapporto medico-paziente.

### La revisione delle note: un'occasione di confronto

Ritenendo che le note debbano riflettere l'evolvere dinamico ed a volte esplosivo delle conoscenze, la CUF ha in animo un loro riesame con cadenza periodica che si ipotizza annuale.

Fin dalla prima pubblicazione e, in particolare, negli ultimi mesi sono state lamentate da parte dei medici difficoltà di applicazione di alcune note, anche dovute ad appesantimenti di ordine burocratico. La CUF, prima di intraprendere il riesame delle stesse, con l'obiettivo fondamentale di renderle più efficaci e applicabili, è intenzionata ad avviare un confronto con tutti i sogget-

ti coinvolti nel "sistema delle note", e pervenire, per quanto possibile, ad un clima di condivisione scientifico/culturale, la cui assenza può essere fonte di contrasti a volte stridenti che ricadono principalmente sui pazienti.

### Consultazione, integrazione e verifica

Per realizzare concretamente tale condivisione si deve passare attraverso iniziative di consultazione, integrazione e verifica. E' in particolare importante definire e promuovere:

- a) un progetto per verificare sul campo la trasferibilità delle note nella pratica quotidiana;
- b) l'integrazione delle note con linee guida diagnostico-terapeutiche. Va garantita una coerenza di metodo e di contenuto fra le note e il programma nazionale per la elaborazione e la implementazione delle linee guida;
- c) modalità di controllo dell'osservanza delle note da parte dei medici prescrittori. La normativa in questo senso deve principalmente puntare alla promozione della qualità e appropriatezza della prescrizione;
- d) continuità assistenziale ed integrazione ospedale-territorio;
- e) rapida diffusione informativa in merito alle note;
- f) patto di informazione tra Ministero della Sanità e industria farmaceutica. Le note devono far parte del pacchetto consensuale sottoscritto dalle Aziende produttrici e non possono quindi essere oggetto di scontro o di controinformazione medico scientifica.

### Modalità di attuazione

Appare necessario un confronto della CUF con le organizzazioni professionali più rappresentative, con i medici ospedalieri, con le Regioni, con l'industria farmaceutica.

Tale confronto, nel cui contesto saranno anche valutate ipotesi di snellimento e di una nuova modulazione delle note, dovrà aver luogo in via preliminare rispetto all'inizio del loro riesame da parte della CUF e successivamente alla redazione delle note sottoposte a riesame, momento, quest'ultimo, volto prevalentemente alla cura della trasferibilità ed applicabilità delle note medesime.

Il calendario dei lavori è in corso di definizione.

Il decreto diventerà esecutivo dopo un periodo definito dalla pubblicazione in G.U., per consentire un'adeguata informazione ai medici ed ai farmacisti ed al fine di evitare disagio ai pazienti.

Gli scopi finali del processo sono rappresentati dal raggiungimento di una condivisione piena del senso delle note, dalla definizione delle modalità prescrittive, dalla eliminazione di eventuali informazioni distorte.

## Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari

(prima parte)

L'efficacia degli antiaggreganti piastrinici nella profilassi di nuovi eventi aterotrombotici in pazienti con pregresse patologie quali infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori (TIA) e altre malattie vascolari, è stata dimostrata mediante numerosi studi clinici controllati. Anche alcune meta-analisi hanno confermato l'utilità del trattamento antiaggregante, che risulta essere in grado di ridurre fino a un quarto il rischio di eventi vascolari gravi.

L'acido acetilsalicilico (ASA) è attualmente considerato l'antiaggregante di riferimento e di scelta nel trattamento dei pazienti con malattie tromboemboliche, raccomandato nella fase acuta dell'infarto del miocardio e nella prevenzione secondaria di numerosi eventi cardiaci e cerebrovascolari, e ciò sulla base di rapporti beneficio/rischio e beneficio/costo nettamente favorevoli rispetto agli altri antiaggreganti.

La ticlopidina è l'altro antiaggregante piastrinico che dispone di una adeguata documentazione clinica di efficacia e di tossicità e può essere considerato alternativo o complementare all'ASA in determinate condizioni patologiche. Strutturalmente molto simile alla ticlopidina è un altro farmaco antiaggregante, il clopidogrel, registrato per molte delle indicazioni previste per l'ASA.

Due altri antiaggreganti, dipiridamolo ed indobufene, non dispongono attualmente di documentazione sufficientemente probante la loro efficacia nella prevenzione di malattie vascolari di origine trombotica.

Infine, un nuovo gruppo di antiaggreganti agisce bloccando una glicoproteina della membrana piastrinica (chiamata GPIIb/IIIa), che funge da recettore del fibrinogeno, del fattore von Willebrand e di altre proteine adesive. Tali antiaggreganti, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, interferiscono dunque con la fase ultima dell'attivazione piastrinica, impedendo alle piastrine attivate di aderire alla parete vascolare o di legarsi fra loro in aggregati. Gli anti-GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide e altri), attualmente disponibili per somministrazione endovenosa nel trattamento di situazioni ad alto rischio trombotico, non verranno trattati in questa rassegna.

Questo articolo si propone una sintetica revisione delle conoscenze attualmente disponibili su ASA; nel prossimo numero del Bollettino verrà discusso il ruolo antiaggregante di ticlopidina e di clopidogrel.

### 1. Acido acetil-salicilico (ASA)

L'ASA è l'antiaggregante meglio documentato, più tollerato e più economico e deve essere considerato farmaco di prima scelta nella maggioranza delle patologie a rischio trombotico. La sua azione antiaggregante si manifesta per inibizione della attività ciclo-ossigenasi delle piastrine, che risultano non più in grado di produrre trombossano A<sub>2</sub> (sostanza pro-aggregante specifica) per tutta la durata della loro vita media (8 giorni). L'efficacia dell'ASA è provata nelle condizioni di seguito riportate.

#### 1.1. Infarto acuto del miocardio

La somministrazione di ASA nella fase acuta di un infarto miocardico si traduce in un beneficio clinico netto, tanto che questo intervento è raccomandato in tutti i pazienti con infarto miocardico acuto certo o sospetto. L'ASA è infatti il farmaco che attualmente presenta, per questa condizione, il rapporto beneficio/rischio più favorevole rispetto a qualsiasi altra terapia di documentata efficacia. Numerosi studi, eseguiti soprattutto negli anni 70 e 80, hanno dimostrato in modo ineccepibile l'efficacia dell'ASA nell'infarto del miocardio; particolarmente importante per le dimensioni e i risultati è lo studio ISIS-2, riassunto nel Box 1.

Una meta-analisi di oltre un centinaio di lavori pubblicati, eseguita a cura dell'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, ha confermato l'utilità dell'ASA nel ridurre il rischio di morte per cause cardiovascolari, così come il rischio di nuovi eventi trombotici gravi in pazienti con angina instabile o con storia di infarto, di TIA e di ictus (1).

La dose iniziale consigliata di ASA è di almeno 150 mg (alcune linee-guida indicano dosi fino a 325 mg), da ripetere ogni giorno per almeno 30 giorni. Una singola dose iniziale di ASA compresa tra 150 e 325 mg è in grado di assicurare un effetto antiaggregante piastrinico rapido e completo. Se la compressa di ASA è masticata o triturrata preventivamente (specie se l'ASA è in un preparato gastroprotetto) si possono ottenere un assorbimento più rapido (per via sottolinguale) e un precoce effetto antitrombotico. Esistono in commercio anche preparazioni di ASA solubili.

I medici dovrebbero consigliare l'immediata assunzione di ASA quando sono chiamati da un paziente di cui si sospetta un infarto, senza aspettare che prima sia eseguito un elettrocardiogramma. Se il paziente non

BOX 1

Nel *Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)* (\*) più di 17.000 pazienti di entrambi i sessi con sospetto infarto del miocardio furono randomizzati, entro 24 ore dall'insorgenza di sintomi, in quattro gruppi di trattamento: a) infusione ev di 1,5 milioni di unità di streptochinasi in un'ora; b) somministrazione di 162,5 mg/die di ASA per un mese; c) attuazione di entrambi i tipi di trattamento attivo; d) nessun trattamento. Tra i pazienti del gruppo ASA si riscontrò una riduzione di circa un quinto della mortalità; in altri termini, trattando per un mese con ASA 1000 pazienti con infarto del miocardio certo o sospetto si evitano 20 morti precoci. Follow up successivi dello studio ISIS-2 hanno evidenziato che questi benefici iniziali di un trattamento a breve termine con ASA persistono nel tempo per almeno 10 anni (vedi 1.2. Prevenzione secondaria dell'infarto).

Dallo studio ISIS-2 è inoltre emerso che nei pazienti sottoposti per un mese a terapia con ASA si riduce all'incirca della metà il rischio di re-infarto e di ictus, il che significa prevenire durante tale periodo ulteriori 10 re-infarti non fatali e 10 ictus non fatali ogni 1000 pazienti trattati. In conclusione, nel primo mese dopo un infarto, quando il rischio di un altro evento vascolare è molto alto, la somministrazione di ASA per 30 giorni a 1000 pazienti previene 40 eventi gravi.

Lo studio ISIS-2 ha infine evidenziato che nel gruppo di pazienti trattati con ASA non si è riscontrato un incremento di ictus emorragico o di emorragie gastrointestinali, ma solo un piccolo aumento di episodi minori di sanguinamento.

Infine, lo studio ISIS-2 si proponeva anche di verificare l'ipotesi dell'utilità (già verificata nel GISSI-1) di un intervento trombolitico con streptochinasi nei pazienti con sospetto IMA. Il disegno fattoriale dello studio ha consentito di osservare una somma degli effetti dei due farmaci sperimentali: nei soggetti randomizzati a ricevere streptochinasi più ASA la mortalità a un mese era quasi dimezzata rispetto ai pazienti che non ricevevano né l'una né l'altro.

(\*) Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.

dispone di ASA, conviene somministrarlo durante il trasporto in ambulanza o appena giunto al pronto soccorso.

Data l'efficacia documentata, il trattamento con ASA non dovrebbe essere precluso sulla base di controindicazioni vaghe o discutibili o di lieve entità, come potrebbe essere una storia di allergia o di sanguinamento non documentati o di malattia ulcerosa di vecchia data: in tali condizioni è probabile che i benefici sicuri ottenibili dalla terapia superino nettamente i possibili rischi.

Bibliografia

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.

1.2. *Prevenzione secondaria dell'infarto*

La somministrazione nel lungo periodo di ASA a pazienti colpiti da infarto riduce il rischio di un successivo evento vascolare sfavorevole. E' dimostrato che, trattando con ASA per due anni 1000 pazienti con storia di infarto miocardico, si prevengono circa 40 nuovi eventi vascolari gravi (1). Ulteriori studi suggeriscono di utilizzare l'ASA in modo continuativo per più anni (se non per un tempo indefinito), almeno nei pazienti ad alto rischio, a meno che non insorgano effetti indesiderati gravi (2,3). In questi casi, dosi giornaliere di 75-100 mg di ASA si dimostrano sufficienti nel determinare un

effetto antiaggregante completo, utile nella prevenzione di eventi tromboembolici arteriosi cerebrali e cardiovascolari in tutte le situazioni ad alto rischio.

Bibliografia

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
2. Baigent C et al. ISIS-2: 4-year mortality follow-up of 17,187 patients after fibrinolytic and antiplatelet therapy in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88 (Suppl I): I-291. Abstract.
3. Baigent C et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998;316:1337-43.

1.3. *Angina stabile*

In caso di angina stabile, la dose di ASA consigliata è di 75-100 mg al giorno per un tempo prolungato, a meno che non insorgano effetti indesiderati gravi che impongano l'interruzione della terapia. Oltre ad ASA, sono utilizzati farmaci antianginosi (beta-bloccanti, nitroderivati, calcio-antagonisti) variamente associati in base alle condizioni cliniche e alle patologie concomitanti.

Per i pazienti che non rispondono in modo adeguato alla terapia medica va presa in considerazione la procedura di rivascolarizzazione.

#### 1.4. Angina instabile

L'angina instabile, caratterizzata da attacchi sempre più frequenti e/o prolungati che si manifestano a riposo o per esposizione a fattori scatenanti anche banali, rappresenta una delle cause più frequenti di ricovero d'urgenza in ospedale ed è caratterizzata da un elevato rischio di infarto miocardico o di morte.

Alcuni studi ben condotti hanno dimostrato la grande efficacia ed utilità del trattamento antiaggregante piastrinico nell'angina instabile (vedi Box 2), tanto che l'ASA è uno dei farmaci di scelta in tale patologia e, se non controindicato, dovrebbe essere somministrato a tutti i pazienti, il più presto possibile, dopo la prima comparsa dei sintomi. La posologia consigliata è di 75-100 mg di ASA al giorno per un tempo indefinito. Una prima dose più elevata all'inizio del trattamento (ad es., 300 mg) consente di ottenere una più rapida ed efficace soppressione dell'attività piastrinica.

#### 1.5. Ictus ischemico acuto

L'efficacia limitata dell'ASA nell'ictus ischemico acuto è stata dimostrata in due studi di ampie dimensioni che hanno coinvolto quasi 40.000 pazienti (1,2). In tali studi, la somministrazione di ASA (160-300 mg/die) è iniziata, in media, tra 12 e 24 ore dall'inizio dell'ictus. In base agli esiti a sei mesi, i pazienti trattati precocemente con ASA presentarono una significativa, anche se modesta, riduzione delle probabilità di morte e di grave disabilità. Più specificamente, tali end point si ridussero

di circa una unità ogni 100 pazienti trattati precocemente con ASA rispetto ai trattati in una fase tardiva. Poiché l'ASA, o altri antiaggreganti, se necessario, sono spesso utilizzati nel trattamento a lungo termine nella prevenzione secondaria dell'ictus, ha senso iniziare la somministrazione di ASA in fase precoce (dopo che sia stato escluso un fatto emorragico da una tomografia assiale) per ottenere questo beneficio anche se di portata limitata, in assenza di controindicazioni (3).

#### Bibliografia

1. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;**349**:1569-81.
2. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;**349**:1641-9.
3. Benavente O, Hart RG. Stroke: part II. Management of acute ischemic stroke. *Am Fam Physician* 1999;**59**:2828-34.

#### 1.6. Attacco ischemico transitorio (TIA) o precedente ictus

L'ASA è il farmaco di riferimento per la prevenzione secondaria di complicazioni vascolari in pazienti con storia di TIA o di precedente ictus. Numerosi studi clinici su ampie popolazioni ne hanno dimostrato l'efficacia in modo inconfutabile; una meta-analisi di tali studi ha confermato l'utilità del trattamento antiaggregante, capace di ridurre il rischio di eventi vascolari gravi, ictus compresi, di circa il 25% (1). Il numero di soggetti colpiti da TIA o da ictus ischemico minore che bisogna trattare per un anno (NNT/anno) con ASA per prevenire un nuovo ictus è circa 50. Trattando con ASA

#### BOX 2

I primi studi controllati e randomizzati di grandi dimensioni, che hanno testato l'ASA contro placebo nell'angina instabile, hanno utilizzato dosi variabili tra 324 e 1300 mg al giorno, dimostrando che l'ASA è in grado di ridurre l'incidenza di infarto miocardico nella prima settimana di ricovero in ospedale dal 12% al 3% (1), l'incidenza di morte o di infarto dal 10% al 5% dopo 12 settimane (2) e dal 17% all'8,6% dopo 18 mesi (3). Uno studio successivo (4), condotto dal *Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden (RISC)*, ha esaminato gli effetti di una dose giornaliera di 75 mg di ASA in 796 uomini con angina instabile o infarto miocardico non-Q. Rispetto ai pazienti sottoposti a placebo, è risultato che il rischio di infarto miocardico e di morte dopo trattamento per cinque giorni con ASA si riduceva del 57-69%. I benefici a 5 giorni sono però apparsi significativi solo quando all'ASA è stata associata eparina. I benefici a medio termine (tre mesi) e a lungo termine (un anno) di dosi giornaliere di 75 mg di ASA sul rischio di infarto del miocardio e di morte sono apparsi analoghi a quelli osservati nei due studi precedenti con dosi di ASA di 324 e 1300 mg. Lo studio ha dimostrato anche che la riduzione dei rischi di infarto e di morte cardiaca può essere raggiunta senza aumenti significativi di complicazioni emorragiche. Il numero di pazienti con angina instabile da trattare per un anno con ASA per evitare un evento vascolare sopra ricordato è pari a 15.

1. Theroux P et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;**319**:1105-11.
2. Lewis HD Jr et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;**309**:396-403.
3. Cairns JA et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;**313**:1369-75.
4. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;**336**:827-30.

1000 pazienti con storia di TIA o di precedente ictus si possono prevenire, in tre anni, all'incirca 40 ulteriori eventi vascolari gravi. La riduzione degli ictus, così come quella degli infarti e dei decessi su base vascolare risulta simile indipendentemente dal quadro di presentazione della malattia e non è influenzata dal sesso o dall'età del paziente, né dalla presenza o meno di diabete o ipertensione arteriosa.

In caso di una anamnesi positiva per ictus o TIA è consigliata la somministrazione di 75-100 mg di ASA al giorno per quattro anni (2), anche se appare ragionevole, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, continuare con tali dosaggi a tempo indefinito, a meno che il paziente non manifesti effetti indesiderati evidenti. Altri autori consigliano dosi giornaliere più elevate: la Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente raccomandato per la profilassi dell'ictus dosaggi di ASA compresi tra 50 e 325 mg/die (3).

Anche a basse dosi l'ASA può aumentare leggermente il rischio di emorragie intracraniche, ma tra i pazienti ad alto rischio di vasculopatie l'effetto netto del farmaco è ancora quello di ridurre il rischio di tutti gli ictus (4).

Bibliografia

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81-106.
2. Eccles M et al. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group *BMJ* 1998; **316**:1303-9.
3. Hart RG et Benevente O. Stroke: part I. A clinical update on prevention. *Am Fam Physician* 1999;**59**:2475-82.
4. The Dutch TIA Trial Study Group A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;**325**:1261-6.

1.7. Ictus e fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è una aritmia che di frequente si riscontra nella pratica clinica. La sua incidenza aumenta con l'età (oltre i 65 anni) e la presenza di altri fattori di rischio quali ipertensione, diabete mellito, scompenso cardiaco, precedente TIA o ictus, tireotossicosi. I pazienti con fibrillazione atriale hanno un maggior rischio di incorrere in ictus cerebrali di origine embolica, in quanto nell'atrio sinistro, di solito dilatato e comunque non sottoposto alle ritmiche contrazioni

BOX 3

Sono state pubblicate almeno cinque ricerche randomizzate di confronto tra warfarin, ASA e placebo in pazienti con fibrillazione atriale cronica (1-5). Anche se i risultati non sono del tutto sovrapponibili, da un'analisi complessiva si dimostra una maggiore efficacia del warfarin rispetto all'ASA che è, a sua volta, più efficace del placebo.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una ricerca (6), svolta su 729 pazienti seguiti da medici di medicina generale in Olanda, mettendo a confronto dosaggi standard e alti di warfarin con 150 mg di ASA. E' stata riscontrata una minore incidenza (statisticamente non significativa) di eventi nei due gruppi di pazienti trattati con warfarin, per cui i ricercatori sostengono che, nell'ambito della pratica della medicina di base, il trattamento con ASA (molto più semplice) potrebbe essere considerato di prima scelta.

Una altrettanto recente meta-analisi (7), che ha preso in considerazione 16 studi clinici in cui era stata valutata l'efficacia di farmaci antitrombotici nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale, conferma che warfarin ed ASA riducono entrambi il rischio di ictus e che warfarin è più efficace di ASA. In particolare, warfarin riduce l'incidenza di ictus del 62% con una riduzione assoluta del 2,7% per anno nella prevenzione primaria e dell'8,4% nella prevenzione secondaria; ASA riduce l'incidenza di ictus del 22% con riduzione assoluta per anno dell'1,5% nella prevenzione primaria e del 2,5% nella prevenzione secondaria.

1. Petersen P et al. Placebo-controlled randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;**1**:175-9.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Final results. *Circulation* 1991;**84**:527-39.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;**343**:687-91.
4. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;**348**:633-8.
5. EAST (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;**342**:1255-62.
6. Hellemons BS et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;**319**:958-64.
7. Hart RG et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;**131**:492-501.

atriali, si possono formare dei trombi. Negli ultimi 10 anni sono state condotte numerose ricerche che hanno dimostrato una riduzione di eventi cerebrali in pazienti trattati con anticoagulanti (vedi Box 3). Sulla base dei risultati di tali studi e di considerazioni sul rapporto tra rischi e benefici delle alternative terapeutiche, si può ritenere che l'ASA riduca il rischio di ictus in misura maggiore del placebo, ma meno del warfarin, che presenta però un rischio emorragico associato maggiore.

In recenti linee guida americane di trattamento della fibrillazione atriale (1) è stato stabilito che i pazienti ad alto rischio traggono maggior beneficio dalla terapia con anticoagulanti, mentre i soggetti che non presentano tali caratteristiche possono essere trattati con ASA (325 mg/die) dal momento che in tali pazienti il rischio emorragico del warfarin può risultare analogo al vantaggio che si può ottenere con la riduzione di eventi tromboembolici.

- Bibliografia**
1. Pristowki EN et al. Management of patients with atrial fibrillation. American Heart Association. *Circulation* 1996;**93**:1262-77.

### 1.8. Prevenzione della riuclusione di stent coronarici

Vedi Ticlopidina (prossimo n. del BIF)

### 1.9. Malattia aterosclerotica periferica

La malattia aterosclerotica periferica è caratterizzata da un lento e progressivo sviluppo di ischemia tissutale in uno o entrambi gli arti inferiori, conseguente a un processo di aterosclerosi delle arterie dirette alle estremità, la cui manifestazione clinica più comune è rappresentata dalla claudicatio intermittente. Questa condizione si associa con un aumento da due a cinque volte del rischio relativo di malattia cardiovascolare ischemica.

Oltre all'astensione dal fumo e l'invito a camminare, devono essere controllati altri fattori di rischio che possono peggiorare tale condizione (iperlipidemia, ipertensione, diabete, ecc.).

L'efficacia dell'ASA nella prevenzione secondaria in pazienti con malattia aterosclerotica degli arti inferiori è controversa. Secondo alcuni autori, in base ai dati disponibili, non è possibile sostenere che il trattamento antiaggregante determini benefici clinici in termini di prevenzione di eventi maggiori, quali infarto miocardico, ictus e decesso su base vascolare (1). Altri invece suggeriscono che l'ASA è efficace, anche in presenza di malattia vascolare periferica asintomatica (2,3). Nelle vasculopatie periferiche ad alto rischio cardiovascolare l'ASA è comunemente prescritta a dosaggi di 75-100 mg al giorno.

- Bibliografia**
1. Eccles M et al. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ* 1998;**316**:1303-9.
  2. Fowkes FGR et al. Targeting subclinical atherosclerosis. *BMJ* 1998;**316**:1764.
  3. Gresele P, Migliacci R. Extrapolation of trial results suggests that aspirin is useful in intermittent claudication. *BMJ* 1998;**317**:1587-8.

### 1.10. Diabete mellito

Nei pazienti con diabete mellito è documentato un aumentato rischio di complicazioni vascolari maggiori, tra cui infarto del miocardio ed ictus. Circa l'80% dei diabetici muore per causa cardiovascolare.

Alcuni studi hanno dimostrato l'utilità dell'ASA nel paziente diabetico, anche se le evidenze raccolte sono insufficienti a raccomandare l'impiego del farmaco a scopo preventivo in pazienti con diabete ma senza ulteriori fattori di rischio (1).

L'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (2), che ha coinvolto più di 5.000 pazienti per cinque anni, ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa del rischio di infarto miocardico. Le differenze sono apparse tuttavia più modeste quando i dati sono stati valutati dopo sette anni di follow up.

Dalla meta-analisi dell'*Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (3) è emerso che i benefici della terapia antiaggregante nei pazienti diabetici erano simili a quelli osservati in pazienti non diabetici.

Tenuto conto delle conoscenze al momento disponibili, le raccomandazioni attuali per il trattamento dei pazienti diabetici con vasculopatia coronarica sono simili a quelle per la prevenzione secondaria dei pazienti non diabetici (4). In altri termini, la somministrazione di ASA dovrebbe risultare vantaggiosa nei pazienti diabetici con malattia vascolare e in quelli con rischio incrementato di malattia vascolare (5,6).

- Bibliografia**
1. Eccles M et al. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ* 1998;**316**:1303-9
  2. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;**268**:1292-300.
  3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81-106.
  4. Bohannon NJ. Coronary artery disease and diabetes. *Postgrad Med* 1999; **105**:66-8, 71-2, 77-80.
  5. Yudkin JS. Which diabetic patients should be taking aspirin? *BMJ* 1995;**311**:641-642.
  6. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes care* 1998;**21**:545.

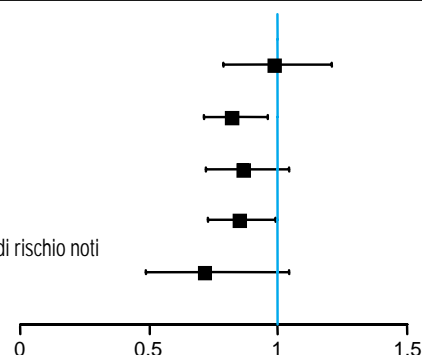
### 1.11. Prevenzione primaria

La capacità dell'ASA di prevenire eventi cardiovascolari in soggetti che non ne hanno mai avuti è stata valutata e subito messa in discussione alla fine degli anni Ottanta dagli studi condotti sui medici americani e inglesi (1,2). Le perplessità nascevano dal risultato contraddittorio di questi due studi e dal fatto che il vantaggio registrato tra i medici americani era dovuto a una riduzione di infarti del miocardio, non accompagnata da una riduzione della mortalità cardiovascolare. La particolare popolazione reclutata in tali studi (a basso rischio cardiovascolare) faceva tuttavia presumere che l'effetto antitrombotico dell'aspirina avrebbe espresso

Tabella 1 - Studi con ASA nella prevenzione primaria

Studio	N° pazienti	Età media (range)	Sesso (% femmine)	Popolazione	Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori #
British Doctors, UK (1988) <sup>1</sup>	5.139	60 aa (<80)	0	Medici	~0,8
PHS, USA (1989) <sup>2</sup>	22.071	53 aa (40-84)	0	Medici	~0,7
TPT, UK (1998) <sup>3</sup>	5.499	58 aa (45-69)	0	Soggetti ad alto rischio *	~0,8
HOT, Internazionale (1998) <sup>4</sup>	18.790	62 aa (50-80)	47	Ipertesi **	~0,8
PPP, Italia (2000) <sup>5</sup>	4.495	65 aa (50-89)	58	Soggetti con 1 o più fattori di rischio noti	~0,7

# Mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale  
 \* Soggetti che si collocano nel 20% più elevato di una scala di rischio cardiovascolare  
 \*\* PAD 100-115 mmHg in 2 visite  
 1-5 Vd. Bibliografia al paragrafo 1.11.



una maggiore efficacia clinica in soggetti con un rischio cardiovascolare più elevato, cioè intermedio rispetto a quello molto basso dei medici e quello elevato dei soggetti con una storia di infarto o di ictus.

I risultati di altri tre studi condotti negli anni Novanta in quest'area di rischio intermedio sembrano confermare questa ipotesi. E' il caso del *Thrombosis Prevention Trial* (TPT) (3), condotto su soggetti di sesso maschile rappresentativi del 20% a maggior rischio secondo una specifica scala di rischio cardiovascolare, e dello studio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) (4), condotto su una popolazione di pazienti ipertesi sottoposti a un trattamento intensivo del loro specifico fattore di rischio. I risultati positivi registrati in questi due studi sono confermati dal *Primary Prevention Project* (PPP) (5), condotto più recentemente da oltre 300 medici di medicina generale in Italia su una popolazione molto più vicina a quella che s'incontra nella realtà della pratica clinica. Questo studio ha incluso soggetti di entrambi i sessi con uno o più fattori di rischio noti, quali: età avanzata, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, obesità e familiarità.

L'insieme degli studi di prevenzione primaria (1-5) rappresentati in Tabella 1 indica una riduzione relativa degli eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto, ictus) del 15% circa in quattro-sei anni di trattamento con ASA. A fronte di questo vantaggio, il rischio di sanguinamenti gastrici è aumentato, anche se riguarda una piccola frazione della popolazione (0,8-3,7 eventi/1000 anni-uomo di esposizione al farmaco). Fatta eccezione per lo studio dei medici americani, non si è registrato un aumento del rischio di emorragie cerebrali.

I risultati degli studi di prevenzione primaria aprono la prospettiva di un uso dell'ASA nei soggetti che non hanno ancora avuto eventi o patologie cardiovascolari. Tuttavia, per una valutazione più affidabile del profilo di beneficio/rischio dell'aspirina nell'area della prevenzione primaria è necessario valutare nell'insieme i risultati di questi studi, mediante una meta-analisi formale basata sui dati individuali, e stratificare i soggetti inclusi negli studi in base al livello di rischio cardiovascolare.

Per completezza si segnala infine, che dallo studio PPP non si evidenzia alcun effetto della vitamina E, il cui uso era stato raccomandato in passato in base a dati non sperimentali né controllati.

Bibliografia

1. Peto R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctor. *BMJ* 1988;**296**:313-6.
2. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final Report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;**321**:129-35.
3. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;**351**:233-41.
4. Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;**351**:1755-62.
5. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: results of the Primary Prevention Project (PPP), a randomised trial in general practice. In corso di pubblicazione.

1.12. Controindicazioni, effetti indesiderati, precauzioni

L'ASA è controindicato in pazienti che presentanoipersensibilità a tale farmaco, in caso di tendenza accerata al sanguinamento, di ulcera gastrica o duodenale attiva, insufficienza renale grave, gravidanza (ultimi tre mesi). Va usato con cautela nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con anticoagulanti, nei soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, nei pazienti asmatici, nei soggetti sensibili ai FANS, nei pazienti con patologie gastriche e duodenali.

Gli effetti indesiderati più frequenti da ASA si manifestano a livello gastrointestinale e sono rappresentati da dispepsia, ulcera peptica ed emorragie, probabilmente per effetto combinato di un danno diretto nei confronti della mucosa intestinale e della inibizione della sintesi di prostaglandine gastroprotettive. La dose giornaliera, gli intervalli di somministrazione, la durata del trattamento, il tipo di formulazione utilizzata

(aspirina convenzionale, gastroprotettiva, a rilascio controllato) sono le principali variabili che complessivamente influenzano l'incidenza degli effetti collaterali gastrointestinali durante un trattamento prolungato con ASA (1). La dose è tuttavia la variabile più importante, tant'è vero che i principali effetti indesiderati a carico dell'apparato gastrointestinale (dispepsia ed emorragia) sono dose-dipendenti. Per tale motivo, la riduzione drastica dei dosaggi efficaci ha altrettanto decisamente migliorato il profilo di tollerabilità gastroenterica di ASA. La profilassi in un lungo periodo a dosaggi di 75-100 mg/die e l'impiego di formulazioni gastroprotettive e a lento rilascio comportano oggi un'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali molto bassa.

L'ASA è un inibitore relativamente debole della sintesi di prostaglandine a livello renale ed è improbabile che su tale sintesi siano esercitati effetti negativi clinicamente rilevanti per dosi antiaggreganti molto al di sotto di quelle che esercitano azione antinfiammatoria (2).

L'effetto antiaggregante dell'ASA non va incontro a tolleranza né è stato osservato un effetto rebound in pazienti in terapia cronica con tale farmaco (3).

Per quanto concerne il rischio di ictus emorragico in corso di trattamento con ASA, una recente meta-analisi (4) di 16 studi controllati randomizzati di prevenzione di accidenti cerebrovascolari, coinvolgenti più di

55.000 pazienti, ha evidenziato un leggero incremento di tale effetto indesiderato (peraltro comune agli altri antiaggreganti), ma ha altresì dimostrato che in soggetti con pregressa patologia cardiovascolare (infarto miocardico, angina instabile, angina cronica stabile, ictus ischemico, TIA) i benefici dell'ASA superano abbondantemente i rischi di reazioni avverse, per cui la terapia con ASA è da raccomandarsi in tutti i pazienti con tali patologie. In individui senza pregressa malattia cardiovascolare, la decisione di iniziare una terapia con ASA dovrebbe essere individualizzata sulla base di una attenta valutazione rischio/beneficio.

Bibliografia

1. Patrono C. Aspirin as antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;**330**:1287-94.
2. Minuz et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostacyclin and thromboxane biosynthesis in patients with mild essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1990;**30**:519-26.
3. Pedersen AK et al. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984;**311**:1206-11.
4. He J et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;**280**:1930-5.

DA RICORDARE

- Numerosi studi clinici controllati e alcune meta-analisi hanno dimostrato l'efficacia degli antiaggreganti piastrinici nella profilassi di nuovi eventi aterotrombotici in pazienti con pregresse patologie quali infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori e altre malattie vascolari.
- L'acido acetilsalicilico (ASA) è attualmente considerato l'antiaggregante meglio documentato, più sicuro (a bassi dosaggi) e più economico e pertanto è il prodotto di riferimento e di scelta nel trattamento dei pazienti con malattie tromboemboliche, raccomandato nella fase acuta dell'infarto del miocardio e nella prevenzione secondaria di numerosi eventi cardiaci e cerebrovascolari, e ciò sulla base di rapporti beneficio/rischio e beneficio/costo nettamente favorevoli rispetto agli altri antiaggreganti.
- ASA è controindicato in pazienti che presentano ipersensibilità a tale farmaco, in caso di tendenza accertata alle emorragie, di ulcera gastrica o duodenale attiva, insufficienza renale grave, gravidanza (ultimi tre mesi).
- ASA va usato con cautela in soggetti sottoposti a terapia concomitante con anticoagulanti, con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, negli asmatici e in soggetti con polipi nasali, nei soggetti sensibili ai FANS, nei pazienti con patologie gastriche e duodenali.
- Gli effetti indesiderati più frequenti da ASA si manifestano a livello gastrointestinale, ma la riduzione drastica dei dosaggi efficaci ha decisamente migliorato il suo profilo di tollerabilità gastroenterica: la profilassi in un lungo periodo a dosaggi di 75-100 mg/die e l'impiego di formulazioni gastroprotettive e a lento rilascio comportano oggi un'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali molto bassa.
- Data l'efficacia documentata, il trattamento con ASA non dovrebbe essere precluso sulla base di controindicazioni vaghe o discutibili o di lieve entità, come potrebbe essere una storia di allergia o di sanguinamento non documentati o di malattia ulcerosa di vecchia data: in tali condizioni è probabile che i benefici sicuri ottenibili dalla terapia superino nettamente i possibili rischi.

# Ticlopidina e stent in arterie diverse dalle coronarie: un quesito

*"Premesso che la ticlopidina viene ammessa alla rimborsabilità a totale carico del SSN per i pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico; considerato che vengono frequentemente attuati interventi di angioplastica con impianto di stent in arterie diverse dalle coronarie e che le motivazioni di ordine fisiopatologico che impongono la profilassi delle complicanze post stenting arterioso sono le medesime sia che si tratti di arterie coronarie che di altre arterie; si chiede se la condizione di prescrivibilità in fascia A della ticlopidina sia da considerare applicabile anche nei casi di stenting su arterie diverse dalle coronarie."*

## Risposta

La rimborsabilità della ticlopidina per i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent deriva dalla dimostrazione di efficacia ottenuta in alcune ricerche di confronto con l'aspirina e gli anti-coagulanti. Non sono stati invece attuati studi per valutare l'efficacia in caso di applicazione di stent su arterie diverse da quelle coronariche.

Le Ditte produttrici non hanno chiesto che venga approvata l'indicazione al trattamento profilattico dopo l'impianto di stent in altri distretti arteriosi, per cui la CUF è stata obbligata ad escluderlo dalla rimborsabilità in tale condizione; se avesse agito diversamente, concedendo l'autorizzazione per un trattamento senza dimostrazione di efficacia e la rimborsabilità per un'indica-

zione neppure richiesta dalle aziende titolari del farmaco, la CUF avrebbe agito in modo scorretto sul piano scientifico ed illegittimo su quello amministrativo.

E' probabile che il meccanismo fisiopatologico che sta alla base della ristenosi sia simile in vari distretti arteriosi e che quindi ci si debba aspettare un'efficacia simile della ticlopidina, ma ciò deve essere comprovato con apposite ricerche. Vorremmo infatti ricordare, per esempio, che i fattori di rischio dell'aterosclerosi (fumo, sedentarietà, ipertensione, diabete) hanno un peso prognostico diverso a seconda che venga preso in considerazione il distretto coronarico, cerebrale, degli arti inferiori, nonostante il meccanismo aterosclerotico sia sostanzialmente lo stesso. Si consideri, infine, che ci sono numerose prove che l'aspirina è più attiva a livello coronarico e cerebrale che periferico.

## ERRATA-CORRIGE

1) Nell'articolo "Nota su alcune recenti segnalazioni di sindrome di Lyell attribuita a farmaci" (BIF 1999;5-6:37-8), nella tabella 3 riportando le norme generali per il trattamento della sindrome di Lyell, anziché "Monitorare i parametri vitali (*peso*, frequenza respiratoria, diuresi)" leggasi "Monitorare i parametri vitali (*polso*, frequenza respiratoria, diuresi)".

2) Nel sottotitolo dell'articolo "Medicinali utilizzati in ospedale" (BIF 1999;5-6:43) è stato erroneamente scritto "Non è consentito ricorrere al modulo regionale per prescrivere e acquisire medicinali *in forma vietata* al pubblico da utilizzare successivamente in strutture nosocomiali" al posto della versione corretta "Non è consentito ricorrere al modulo regionale per prescrivere e acquisire medicinali *in farmacie aperte* al pubblico da utilizzare successivamente in strutture nosocomiali".

3) Nell'articolo "Pravastatina: approvata l'indicazione all'uso nella prevenzione primaria senza modificazione del regime di rimborsabilità" (BIF 1999;3-4:19-26), relativamente allo studio 4S, il costo per prevenire un evento (decesso) in un anno è stato erroneamente valutato in 246 milioni di lire, anziché in 230 milioni di lire.

## Temi dibattuti nel 1999

Ogni anno gli Editori di *Journal Watch*, rivista pubblicata da *Massachusetts Medical Society* (la stessa che pubblica *The New England Journal of Medicine*), scelgono gli argomenti che ritengono più significativi ed importanti in campo medico nell'anno appena trascorso. In generale, i vari argomenti emergono da una serie di pubblicazioni su un soggetto simile, anche se talvolta un singolo studio può apparire già di per sé degno di grande interesse. Sei su undici di tali argomenti si riferiscono a temi di carattere farmacologico-clinico.

La versione in lingua originale (*Top Medical Stories of 1999*) è disponibile al sito [www.jwatch.org](http://www.jwatch.org) di Internet.

### COX-2 inibitori: qual è il loro ruolo?

Due inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) - celecoxib (Celebrex) e rofecoxib (Vioxx) [non ancora commercializzati in Italia N.d.T.] - sono stati approvati dalla FDA e prontamente commercializzati nel 1999. Il forte interesse nei loro confronti trae origine dalla loro minore lesività gastrica rispetto ai FANS tradizionali, i quali inibiscono sia la COX-1, che è gastroprotettiva, che la COX-2, pro-infiammatoria.

Uno studio randomizzato ha confrontato gli effetti di rofecoxib ed ibuprofene sulla mucosa gastroduodenale di pazienti con osteoartrosi (1); all'esame endoscopico, si è evidenziato che rofecoxib presentava all'incirca la stessa incidenza di ulcere del placebo: dal 20% al 30% in meno rispetto a quelle osservate con ibuprofene.

Le complicazioni cliniche sono apparse manifestamente simili in tutti i gruppi. In una analisi combinata di otto studi clinici randomizzati è stato evidenziato che l'incidenza cumulativa di perforazione, ulcera e sanguinamento è risultata all'incirca due volte superiore nei pazienti in trattamento con FANS tradizionali rispetto a quelli trattati con rofecoxib (2,6 vs 1,33 eventi per 100 pazienti/anno), anche se l'incidenza di eventi gastrointestinali di tipo dispeptico è risultata sostanzialmente uguale (23,5%

rofecoxib vs 25,5% FANS comparatori).

In uno studio multicentrico su 1.149 pazienti con artrite reumatoide (2) non sono state evidenziate differenze nell'incidenza di sintomi gastrointestinali in pazienti trattati con celecoxib o naprossene, mentre l'incidenza di ulcere evidenziate endoscopicamente è apparsa significativamente più frequente nel gruppo naprossene (26% vs 5%).

Per quanto concerne l'efficacia degli inibitori della COX-2 in rapporto ai FANS tradizionali, negli studi clinici in precedenza ricordati e in altri eseguiti su pazienti con artrosi (3), celecoxib e naprossene si sono dimostrati equiparabili nel migliorare segni e sintomi dell'artrosi. Anche in un altro studio, rofecoxib e naprossene hanno alleviato in modo simile il dolore della dismenorrea (4).

Gli inibitori della COX-2 potrebbero alla fine dimostrarsi utili in aree diverse da quelle reumatologiche. Per esempio, uno studio prospettico di pazienti con cancro coloretale ha indagato il rapporto tra espressione di COX-2 in cellule tumorali e sopravvivenza complessiva, evidenziando che la prognosi era tanto più infausta quanto più intensamente le cellule tumorali evidenziavano la presenza di COX-2 (5). Queste risultanze conferiscono supporto biochimico all'osservazione che l'aumentato impiego di FANS si associa ad una ridotta incidenza di tumori coloretali.

Anche se l'impiego degli inibitori della COX-2 appare correlato a un minor rischio di lesioni gastriche endoscopicamente rilevate rispetto ai FANS tradizionali, l'importanza clinica di tale differenza è incerta. Di conseguenza, il ruolo preciso nella pratica reale di questi farmaci, tra l'altro molto costosi, è tutta da definire. - *KI Marton*

#### Bibliografia

1. Laine L et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
2. Simon LS et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
3. Bensen WG et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1095-105.
4. Morrison BW et al. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:504-8.
5. Sheehan KM et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999;282:1254-7.

### I farmaci che bloccano il fattore di necrosi tumorale (*Tumor Necrosis Factor*) sono diventati maggiorenti

In molti disturbi di tipo infiammatorio è cronicamente prodotta una sostanza denominata fattore di necrosi tumorale (TNF) e, per questo motivo, l'industria biotecnologica ha sviluppato trattamenti in grado di bloccare l'azione del TNF. Nel 1999 questo sforzo ha incomin-

ciato a dare i suoi frutti con l'approvazione da parte della FDA di farmaci per l'artrite reumatoide e il morbo di Crohn.

Una molecola dell'ingegneria genetica, etanercept [non ancora commercializzata in Italia N.d.T.], che si lega al TNF bloccandone l'azione, è stata testata su 89 pazienti con artrite reumatoide persistente, nonostante il trattamento con metotrexato (1). L'etanercept è stato somministrato per via sottocutanea a pazienti seguiti poi per 24 settimane. L'end point primario era rappresentato da riduzione di almeno il 20% dell'attività della malattia. Tra i soggetti randomizzati al trattamento con etanercept più metotrexato, il 71% ha risposto positivamente contro il 27% del gruppo che riceveva placebo più metotrexato. L'unica reazione avversa all'etanercept è stata una sensazione dolorosa nel sito di iniezione.

Un anticorpo monoclonale in grado di neutralizzare il TNF, infliximab [recentemente autorizzato in Italia N.d.T.], è stato utilizzato in uno studio randomizzato su 94 pazienti adulti con morbo di Crohn e fistola addominale o perianale da almeno tre mesi (2). L'end point primario era costituito dalla riduzione del 50% o più del numero di fistole di drenaggio. Approssimativamente il 60% dei pazienti trattati con infliximab ha raggiunto l'obiettivo terapeutico, contro il 26% del gruppo che aveva ricevuto il placebo. Per quanto concerne l'incidenza di eventi avversi, non vi sono state differenze significative tra gruppi sottoposti a infliximab o a placebo.

I pazienti con scompenso cardiaco congestizio cronico presentano alti livelli circolanti di TNF, che possono causare disfunzione ventricolare sinistra, edema polmonare, cardiomiopatia in animali e nell'uomo. Questa scoperta ha dato origine ad uno studio randomizzato con etanercept in 18 pazienti con scompenso cardiaco avanzato, che furono trattati e seguiti per due settimane. Il gruppo sottoposto ad etanercept ha presentato una frazione di

eiezione ventricolare sinistra significativamente maggiore, punteggi di qualità di vita più alti e migliore capacità di esercizio (3).

Uno studio eseguito su topi ha evidenziato che la somministrazione di una sostanza, prodotta in forma naturale e chiamata osteoprotegerina, blocca l'azione di un composto simile al TNF, denominato osteoprotegerina-legante, riducendo lo sviluppo di artrite simile all'artrite reumatoide e di osteoporosi senza produrre effetti indesiderati (4). Saranno necessari alcuni anni prima che questo trattamento sia testato sull'uomo, ma i risultati nel topo sono stati così eclatanti che vi è ragione per essere ottimisti.

I farmaci che bloccano il TNF si sono effettivamente dimostrati utili e sicuri nel breve periodo sia nell'artrite reumatoide che nel morbo di Crohn. Resta tuttavia da appurare se tali risultati saranno gli stessi nel lungo periodo. Questi farmaci potrebbero dimostrarsi clinicamente vantaggiosi anche nello scompenso cardiaco congestizio e nell'osteoporosi. - *AL Komaroff*

Bibliografia

- Weinblatt ME et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;**340**:253-9.
- Present DH et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;**340**:1398-405.
- Deswal A et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;**99**:3224-6.
- Kong YY et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;**402**:304-9.

**Eradicazione dell'*H. pylori* nella dispepsia non ulcerosa: ne vale la pena?**

Nell'anno passato, quattro studi randomizzati, realizzati principalmente in Europa e nel Nord America, si sono posti un quesito importante per la pratica della medicina generale: nei pazienti con dispepsia non ulcerosa l'eradicazione dell'*H. pylori* è proprio essenziale?

Anche se i quattro studi differiscono tra loro in alcuni dettagli minori, ognuno ha provveduto ad arruolare circa 300 pazienti e si è conformato a grandi linee ai parametri di seguito riportati. La dispepsia non ulcerosa è stata definita come uno stato doloroso o di affezione nel tratto addominale superiore che si protrae per almeno tre mesi, con esame endoscopico negativo; i pazienti erano *H. pylori*-positivi all'urea breath test o all'ureasi test o all'esame istologico; i pazienti sono stati randomizzati alla triplice terapia di eradicazione o al placebo; l'assenza di sintomi minimali a un anno dal trattamento è stata considerata come evento positivo.

*H. pylori* è stato eradicato praticamente in tutti i pazienti trattati con la triplice terapia e solo nel 2-5% dei pazienti sottoposti a placebo. Nonostante ciò, in tre studi su quattro, la quota di pazienti che ha presentato miglioramento sintomatico non è stata significativamente diversa tra i gruppi sottoposti a trattamento attivo o al placebo (1-3). L'unico studio che ha evidenziato un vantaggio clinico significativo è stato uno studio scozzese effettuato in un singolo centro, in cui i sintomi sono stati risolti nel 21% dei pazienti sottoposti a terapia attiva e nel 7% del gruppo ricevente il placebo (4).

Esaminati insieme, i risultati di questi studi si pongono decisamente contro l'eradicazione routinaria dell'*H. pylori* nel trattamento dei sintomi della dispepsia non ulcerosa. Se esistono piccoli sottogruppi di pazienti che possono trarne beneficio, non è ancora stato definito come identificarli in modo prospettico. E mentre alcuni pazienti affetti da *H. pylori* con dispepsia non ulcerosa possono essere destinati a sviluppare ulcere nel futuro, l'identificazione di tali pazienti non è ancora possibile. - *AS Brett*

Bibliografia

- Blum AL et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998;**339**:1875-81.

2. Talley NJ et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999;**318**:833-7.
3. Talley NJ et al. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;**341**:1106-11.
4. McColl K et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;**339**:1869-74.

### Spironolattone nello scompenso cardiaco

Non tutti gli avanzamenti importanti in campo medico del 1999 sono stati realizzati con prodotti nuovi o recenti; uno dei più significativi è rappresentato da un nuovo impiego di un prodotto così vecchio che forse è tra i ricordi della mente di tanti medici. Uno studio multicentrico randomizzato ha evidenziato che un antagonista dei recettori dell'aldosterone, lo spironolattone, utilizzato per decine di anni come diuretico debole risparmiatore di potassio, riduce la mortalità del 30% in pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave (1).

Di solito i medici ricorrono allo spironolattone in caso di pazienti con livelli di aldosterone estremamente elevati, compresi quelli con cirrosi epatica e ascite. I livelli di aldosterone sono pure molto alti nella maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, ma vi sono buone ragioni perché lo spironolattone non sia molto utilizzato in questi soggetti. Innanzitutto lo spironolattone è un diuretico alquanto debole. In secondo luogo gli ACE-inibitori, ampiamente utilizzati nello scompenso, hanno anch'essi la potenzialità di aumentare i livelli di potassio. L'idea di associare ACE-inibitori con spironolattone genera nella maggioranza dei medici timori giustificati di potenziali arresti da iperpotassiemia.

Nello studio sopra citato, 1663 pazienti con scompenso grave e frazione di eiezione ventricolare del 35% o meno furono assegnati per

randomizzazione a spironolattone (25 mg al giorno) o a placebo. Tutti i pazienti venivano contemporaneamente trattati con altri diuretici, praticamente tutti assumevano un ACE-inibitore, e la maggioranza era in trattamento con digitale. Lo studio è stato interrotto precocemente, dopo una durata media del follow up di 24 mesi, in quanto furono evidenziati vantaggi significativi tra i pazienti assegnati al gruppo spironolattone per quanto concerne mortalità per ogni causa, mortalità cardiaca e ospedalizzazioni per eventi cardiaci. L'incidenza di iperpotassiemia severa fu bassa in entrambi i gruppi.

Perché dei ricercatori (oltre al produttore dello spironolattone) hanno voluto iniziare un trial di ampie dimensioni su questo medicinale nello scompenso? In base a studi eseguiti era stato evidenziato che gli ACE-inibitori sopprimono solo transitoriamente la produzione di aldosterone, e questa probabilmente è la ragione per cui una iperpotassiemia severa è rara con questi farmaci. In aggiunta, studi di più piccola dimensione avevano mostrato che lo spironolattone appariva utile nello scompenso cardiaco in combinazione con altri trattamenti, compresi gli ACE-inibitori, diuretici più potenti e digossina.

Non è del tutto chiaro come lo spironolattone agisca utilmente a favore dei pazienti scompensati gravi, e i suoi benefici non possono essere spiegati solo con la prevenzione dell'ipopotassiemia o della ritenzione di sodio. Mentre i ricercatori indagano su questo problema, i medici stanno imbracciando questa nuova (o vecchia) arma quale terapia standard dei pazienti con scompenso cardiaco. - *TH Lee*

#### Bibliografia

1. Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709-17.

### Progressi nel trattamento dell'aneurisma dell'aorta

Quando trova giustificazione la chirurgia elettiva degli aneurismi asintomatici dell'aorta addominale? Il *U.K. Small Aneurysm Trial* è il primo grande studio randomizzato che ha affrontato questo problema (1). 1090 pazienti con aneurismi asintomatici dell'aorta addominale da 4 a 5,5 cm sono stati randomizzati in due gruppi, uno sottoposto a chirurgia elettiva precoce, l'altro a sorveglianza mediante esami ecografici ad intervalli di 3-6 mesi; l'intervento chirurgico era raccomandato qualora gli aneurismi avessero superato il diametro di 5,5 cm o fossero diventati dolenti nel periodo di sorveglianza. Durante il follow up della durata media di 4,6 anni, circa il 60% dei pazienti sottoposti a monitoraggio presentò progressione della malattia e fu sottoposto a intervento chirurgico, ma complessivamente le percentuali di sopravvivenza nei due gruppi risultarono uguali. Pertanto, possiamo ora presumere che, in caso di aneurismi asintomatici dell'aorta addominale inferiori a 5,5 cm, una vigilante attesa sia una strategia ragionevole. E' tuttavia essenziale uno stretto monitoraggio di questi pazienti.

La riparazione endovascolare di un aneurisma asintomatico dell'aorta addominale (ad esempio, l'inserimento di uno stent-graft mediante arteriotomia femorale) è stata una procedura studiata per quasi un decennio, e alcune ampie serie di casistiche sono state pubblicate nel 1999 (2,3). Questi studi hanno evidenziato che i pazienti sottoposti a riparazione endovascolare presentano una mortalità a breve e lungo termine simile a quella di gruppi di controllo non randomizzati sottoposti a chirurgia a cielo aperto. I maggiori vantaggi dell'intervento di riparazione endovascolare sono rappresentati da una durata del ricovero ospedaliero significativamente più breve e da un minor numero di complicazioni post-operatorie; un effetto negativo è rappresentato dal fatto che per

alcuni pazienti si è reso necessario un rapido ricorso ad un intervento a cielo aperto mentre altri hanno presentato complicazioni tardive che hanno reso necessario un secondo intervento (rispettivamente 10% e 12% in casistiche pubblicate su *Annals of Surgery*).

Gli stent-graft AneuRx e Ancure sono stati approvati in settembre dalla Food and Drug Administration per il trattamento degli aneurismi asintomatici dell'aorta addominale. Ma restano molte importanti questioni. Chi inserirà questi dispositivi? Quali risultati ci si possono attendere a breve nel processo di apprendimento del loro impiego? Quali avanzamenti tecnici sono all'orizzonte?

E, per finire, questa tecnologia si sta estendendo al di fuori dell'addome. Due rapporti descrivono l'utilizzo riuscito di stent-graft endovascolari nel trattamento della dissezione aortica toracica sia acuta che cronica. Sebbene il numero di pazienti fosse limitato (31 complessivamente), i risultati sono stati sufficientemente eclatanti da indurre un editorialista a definire gli studi "pietre miliari" nel trattamento della dissezione dell'aorta toracica (4-6).

Bibliografia

1. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998;**352**:1649-55.
2. Zarins CK et al. AneuRx stent graft versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms: multicenter prospective clinical trial. *J Vasc Surg* 1999;**29**:292-305.
3. Moore WS et al. Abdominal aortic aneurysm: a 6-year comparison of endovascular versus transabdominal repair. *Ann Surg* 1999;**230**:298-306.
4. Nienaber CA et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. *N Engl J Med* 1999;**340**:1539-45.
5. Dake MD et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med* 1999;**340**:1546-52.
6. Vlahakes GJ. Catheter-based treatment of aortic dissection. *N Engl J Med* 1999;**340**:1585-6.

### Medicinali soggetti a prescrizione medica via Internet

Come per i libri o i giocattoli, l'acquisto di farmaci attraverso Internet può sembrare più conveniente per i consumatori. I pazienti possono evitare una visita medica e la farmacia (e quindi alcuni dei costi associati) nonché taluni inconvenienti ed anche imbarazzi. Due rapporti del 1999 documentano l'emergere di questo fenomeno.

In uno studio recente, i ricercatori hanno identificato 46 siti Web che vendono medicinali esitabili su prescrizione direttamente ai consumatori (1).

La maggioranza dei siti vende sildenafil (Viagra), mentre il resto dei medicinali di cui è proposta la vendita - ad es. finasteride (Propecia), loratadina (Clarityn) e bupropione (Zyban) [questo ultimo attualmente non commercializzato in Italia N.d.T.] - è stato promosso per la prima volta in televisione con una pubblicità diretta al consumatore (2,3). I consulti medici erano possibili attraverso un questionario e-mail; l'80% dei siti richiedeva la prescrizione (ad es. per posta o per fax) o un consulto on-line con un medico. Sulla base delle determinazioni dei ricercatori, i costi delle "visite" mediche e dei medicinali risultavano più alti della visita in un ambulatorio medico locale e dei costi della farmacia.

Il secondo studio ha focalizzato l'attenzione su 86 siti Web che vendevano sildenafil (4). Nove siti sospesero le operazioni durante i 10 giorni di raccolta dei dati. Molti (45%) dei rimanenti 77 siti non richiedevano neppure una valutazione medica on-line. Solo 34 siti interrogavano gli acquirenti circa l'uso di nitrati, e 13 di essi facevano ciò chiedendo informazioni generiche sui nitrati piuttosto che su specifici medicinali contenenti nitrati. Solo la metà dei siti richiedeva notizie in merito a malattie cardiache.

Internet potrebbe facilitare l'acquisto di farmaci che necessitano di prescrizione, e senza dubbio diventerà parte integrante degli interventi curativi dei pazienti attualmente visti nella routine dei medici. Ma, allo stato attuale, il modello della vendita via Internet di farmaci che necessitano di prescrizione chiaramente non è adeguato per coloro che potrebbero beneficiarne di più, come i più anziani costretti a casa o altri con malattie croniche. Per esempio, nessun sito vende medicinali antipertensivi. Oltre a ciò, la prescrizione virtuale presenta costi e rischi che possono non essere facilmente manifesti ai pazienti, come ad esempio imbrogli (prezzi dei farmaci gonfiati, clausole e costi manipolati) o comportamenti pericolosi (nel caso citato la vendita senza le dovute precauzioni di sildenafil a utilizzatori di nitrati). La pratica virtuale della medicina ha una lunga via da percorrere prima di diventare una medicina di fatto praticabile. - R Saitz

Bibliografia

1. Bloom BS et al. Internet availability of prescription pharmaceuticals to the public. *Ann Int Med* 1999;**131**:830-3.
2. *Journal Watch* 1 Gen 2000;12.
3. Sauder R. Let (us help) the consumer beware. *J Gen Intern Med* 1999;**14**:705-6.
4. Armstrong K et al. Direct sale of sildenafil (Viagra) to consumers over the Internet. *N Engl J Med* 1999;**341**:1389-92.

### Qual è il valore soglia di emoglobina per trasfusioni appropriate in unità di cura intensiva?

Un valore di emoglobina al di sotto di 10 g/dl dà spesso origine a una trasfusione in pazienti particolarmente gravi. La preoccupazione sui rischi di tale pratica ha tuttavia indotto alcuni ricercatori a valutare i benefici con particolare attenzione.

Nell'anno passato, studiosi canadesi hanno completato uno studio rigoroso confrontando due valori soglia di emoglobina per l'attuazione della trasfusione in pazienti ricoverati in unità di cure intensive (1). Lo studio multicentrico ha assegnato, per randomizzazione, 838 pazienti adulti euvolemici con con-

centrazioni di emoglobina pari o inferiori a 9 g/dl, ma in assenza di perdita attiva di sangue o di anemia cronica, a intervento trasfusionale sia quando la concentrazione di emoglobina era 7 g/dl o meno (strategia restrittiva) sia quando il valore era 10 g/dl o meno (strategia liberale). Obiettivo della trasfusione era raggiungere valori di emoglobina di 7-9 g/dl con la strategia restrittiva e 10-12 g/dl con la strategia liberale. I criteri di esclusione comprendevano la gravidanza, un probabile imminente decesso, l'interruzione di una cura aggressiva, l'ammissione ad una unità di cura intensiva dopo procedura cardiaca routinaria. Il gruppo "strategia restrittiva" ricevette metà del numero di unità di sangue del gruppo "strategia liberale" (in media 2,6 vs 5,6). Mentre gran parte delle differenze risultò statisticamente non significativa (come ipotizzato dai ricercatori), fu osservato un trend di risultati più favorevoli nel gruppo "strategia restrittiva" per quanto concerne mortalità intraospedaliera ( $p=0,05$ ) e mortalità a 30 giorni ( $p=0,11$ ). L'infarto del miocardio (1% vs 3%) e l'edema polmonare (5% vs 11%) furono significativamente meno frequenti nel gruppo "strategia restrittiva".

La mancanza di cecità nella conduzione dello studio solleva il dubbio che il gruppo "strategia restrittiva" possa aver ricevuto una cura più aggressiva, che potrebbe spiegare i risultati osservati. Non vi sono state comunque differenze nell'impiego di tali procedure in caso di dialisi, terapie vasoattive e impianto di cateteri artero-polmonari.

Il problema principale è ora come trasferire questi risultati. Intanto non vanno applicati alle donne in gravidanza e forse neppure ai pazienti con ischemia cardiaca attiva (non bene rappresentati nello studio). Tuttavia la ricerca comprendeva molti pazienti in condizioni critiche che si pensava potessero trarre beneficio da una più elevata capacità di trasporto di ossigeno, ma i migliori risultati sono stati osservati in quei pazienti che avevano ricevuto meno trasfusioni. Questa è una di quelle situazioni

relativamente rare in cui una pratica standardizzata dovrebbe essere modificata sulla base dei risultati di un singolo studio. L'obiettivo per la maggioranza dei pazienti euolemici delle unità di cure intensive con anemia recente, ma che non presentano sanguinamento attivo, dovrebbe essere una emoglobinemia tra 7 e 9 g/dl. - R Saitz

## Bibliografia

1. Hebert PC et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;**340**:409-17.

### Nuovi farmaci per l'influenza: modesti benefici (nella migliore delle ipotesi)

Nonostante alcune controversie circa la loro utilità, due nuovi farmaci per il trattamento dell'influenza sono stati approvati dalla FDA nel 1999, zanamivir (Relenza) e oseltamivir (Tamiflu) [questo ultimo attualmente non disponibile in Italia N.d.T.]. Entrambi agiscono inibendo un enzima virale, la neuraminidasi. Diversamente dai più vecchi farmaci antinfluenzali amantadina e rimantadina, i nuovi arrivati presentano pochi sostanziali effetti indesiderati e sono attivi contro i virus dell'influenza A e B.

Zanamivir viene somministrato per inalazione. Se i pazienti influenzati iniziano ad assumere il farmaco entro 30-36 ore dalla comparsa dei sintomi, vedono ridotta la durata media dei sintomi di 1-1,5 giorni senza sviluppare effetti indesiderati significativi (1,2). Studi pre-marketing avevano arruolato solo soggetti ad alto rischio per complicazioni influenzali; il loro numero era troppo piccolo per valutare l'efficacia di zanamivir nella prevenzione delle complicanze severe dell'influenza.

Oseltamivir è assorbito per via orale. Somministrato a volontari sani un giorno prima della inoculazione sperimentale del virus dell'influenza, il farmaco ha ridotto

significativamente la gravità dei sintomi e ha ridotto il tempo di guarigione mediamente di circa due giorni (3). Gli effetti indesiderati si sono limitati alla comparsa di nausea nel 17% dei soggetti trattati.

Entrambi gli inibitori della neuraminidasi possono anche essere utilizzati nella profilassi dell'influenza. Soggetti sani trattati con zanamivir per 4 settimane all'inizio della stagione influenzale hanno presentato un'incidenza di influenza del 67% inferiore rispetto a un gruppo trattato con placebo (4). In un altro studio, la somministrazione di oseltamivir per sei settimane ha dimostrato di essere in grado di proteggere contro la malattia influenzale con un'efficacia del 74% e contro l'influenza confermata alla coltura con un'efficacia dell'87% (5).

Nonostante il forte impulso propagandistico a sostegno dell'impiego di questi farmaci antinfluenzali, è bene considerare questi trattamenti per quel che sono, vale a dire tutt'al più modestamente efficaci nei soggetti sani, ed ancora largamente non testati nelle persone ad alto rischio di complicazioni. Per la prevenzione dell'influenza i due farmaci non offrono alcun vantaggio rispetto a quello che è il gold standard, vale a dire la vaccinazione. Anche se le linee guida formalmente confinano ancora l'impiego del vaccino ai gruppi di individui ad alto rischio, molti medici consigliano ora la vaccinazione a tutti i pazienti, e numerosi studi suggeriscono che un reale beneficio per la salute pubblica può derivare da una estensione di tale pratica (6). - A Zuger

## Bibliografia

1. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* 1998;**352**:1877-81
2. Monto AS et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;**180**:254-61.
3. Hayden FG et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;**282**:1240-6.
4. Monto AS et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**282**:31-5.

5. Hayden FG et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;**341**:1336-43.
6. Wilde JA et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;**281**:908-13.

### Terapia steroidea nella broncopneumopatia cronica ostruttiva

Nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono ampiamente utilizzati i corticosteroidi sia per inalazione che per somministrazione sistemica, anche se la loro utilità resta controversa. Studi pubblicati nel 1999 aiutano a far chiarezza sul ruolo della terapia steroidea in questa patologia.

In due indagini, dalle quali peraltro erano stati esclusi i pazienti che presentavano risposte soddisfacenti ai beta-agonisti inalanti, la terapia steroidea attuata a lungo termine per via inalatoria si è dimostrata di scarsa utilità.

Nel primo studio, ricercatori danesi hanno randomizzato 290 pazienti con BPCO a trattamento con budesonide per inalazione o con placebo (1). In un periodo di tre anni entrambi i gruppi hanno presentato tassi di declino del volume di flusso espiratorio forzato in un secondo (FEV1) e numero di esacerbazioni della malattia ostruttiva pressochè identici. Nell'altro studio europeo randomizzato, della durata di tre anni, 1277 pazienti con BPCO sono stati assegnati a trattamento con budesonide o placebo e i risultati sono stati del tutto simili: il gruppo trattato con lo steroide ha dimostrato qualche leggero miglioramento rispetto al gruppo placebo nei primi sei mesi, ma i tassi di declino del FEV1 furono successivamente simili (2).

Due altri studi randomizzati hanno esaminato il ruolo di steroidi sistemici in pazienti ospedalizzati con esacerbazioni acute della BPCO. In uno studio condotto negli Stati Uniti, 271 pazienti furono sottoposti a terapia steroidea per otto settimane oppure per due settimane o a placebo. L'incidenza di complicazioni della BPCO (ad esempio, riospedalizzazioni o necessità di

intensificazione della terapia farmacologica) fu significativamente più bassa nei gruppi di pazienti trattati con steroidi a un mese (23% vs 33%) e a tre mesi, ma non a sei mesi; otto settimane di terapia steroidea non portarono a risultati migliori di un trattamento di due settimane (3).

In uno studio simile, condotto in Inghilterra, in cui sono state confrontate due settimane di terapia con prednisolone orale vs placebo, il gruppo trattato con lo steroide ha presentato, durante il ricovero, un valore medio di FEV1 modestamente migliore e una più breve durata media di degenza, 7 vs 9 giorni (4).

Questi studi indicano che l'impiego cronico degli steroidi inalanti fornisce modesti benefici in pazienti con BPCO stabile. Un sottogruppo di soggetti portatori di tale patologia e con broncospasmo sostanziale reversibile, probabilmente rappresentano un'eccezione a questa conclusione, ma questo tipo di pazienti è escluso da studi di cronicità. Viceversa, i dati indicano che un breve corso di terapia sistemica con steroidi è conveniente in caso di pazienti con esacerbazioni acute della BPCO. - *B Jarman, AS Brett*

#### Bibliografia

1. Vestbo J et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;**353**:1819-23.
2. Pauwels RA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;**340**:1948-53.
3. Niewoehner DE et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;**340**:1941-7.
4. Davies L et al. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;**354**:456-60.

### Statine: nuove indicazioni, nuove prospettive

Le statine sono entrate nella medicina cardiovascolare in quest'ultimo decennio, e le ricerche

condotte nel 1999 hanno ampliato le nostre conoscenze sui loro benefici e sul meccanismo d'azione. Già è noto che tali farmaci possono abbassare i livelli di LDL-colesterolo e il giudizio ampiamente accettato è che questo effetto rallenti o renda reversibile lo sviluppo di placche a livello coronarico. Dovrebbe essere accolto senza sorpresa il fatto che le statine forniscano benefici in altri distretti dell'organismo.

La dimostrazione che la pravastatina riduce l'incidenza di ictus deriva dall'analisi dei dati dello studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events). Tale studio randomizzato ha dimostrato che questa statina riduce la mortalità cardiovascolare in pazienti con infarto miocardico e con livelli di colesterolo totale al di sotto di 240 mg/dl. I nuovi dati hanno evidenziato che i pazienti sottoposti a trattamento con pravastatina presentano anche una riduzione del 32% del rischio di ictus e una riduzione simile dell'end point combinato ictus e TIA (follow up mediano di 5 anni). La riduzione maggiore del rischio è stata osservata nei pazienti con più alti livelli di LDL (1).

L'indicazione che i benefici neurologici delle statine potrebbero estendersi è fornita da uno studio epidemiologico che ha evidenziato che alti livelli di LDL sono associati a un maggior rischio di demenza vascolare (2). La tappa successiva sarà sicuramente l'analisi nel lungo periodo per verificare se la demenza è meno frequente tra i pazienti assegnati alle statine in trial randomizzati.

Altre ricerche hanno rafforzato l'ipotesi che le statine possano essere utili al di fuori della riduzione del colesterolo. Per esempio, studi laboratoristici hanno dimostrato che simvastatina e pravastatina esercitano modesti effetti sul sistema di coagulazione del sangue (3). Oltre a ciò, uno studio clinico ha evidenziato che la pravastatina riduce i livelli della proteina C-reattiva, una sostanza marker

dell'infiammazione e predittiva di rischio coronarico (4). Se la riduzione dei livelli della proteina C-reattiva si traduca o meno in un'incidenza minore di eventi coronarici non è chiaro.

Un grande problema da risolvere nei prossimi anni è se tutte le statine determinino gli stessi risultati, vale a dire se i risultati che si ottengono con una statina possano essere generalizzati all'intera classe. Un altro problema è se la modificazione indotta dalle statine sulla storia naturale della malattia coronarica richieda un ripensamento sulle modalità di utilizzo dell'angioplastica e del by-pass chirurgico. - *TH Lee*

Bibliografia

1. Plehn JF et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;**99**:216-23.
2. Moroney JT et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *JAMA* 1999;**282**:254-60.
3. Szczeklik A et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1286-93.
4. Ridker PM et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;**100**:230-5.

### Le esigenze di attività fisica nei sani: una revisione

Negli scorsi anni gli studi sull'attività fisica hanno messo in evidenza i numerosi benefici per la salute in coloro che seguono un programma di attività moderato e strutturato, benefici che vanno dal miglioramento delle funzioni cognitive alla

prevenzione del cancro del colon. Con l'anno 1999 si ha un orientamento diverso: alcuni studi hanno preso in considerazione i benefici di un'attività più contenuta e meno sistematica.

Ricercatori di Seattle hanno revisionato la storia di 333 pazienti che avevano avuto un arresto cardiaco in assenza di pregressi traumi, malattie cardiache o altre cause note (1). Rispetto ai controlli - soggetti della comunità che non svolgevano attività fisica - i pazienti che camminavano per più di 60 minuti alla settimana presentavano degli odds ratio per arresto cardiaco rispettivamente di 0,34 e 0,27; un'attività fisica di elevata intensità non aggiungeva alcun ulteriore beneficio.

Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio di 2678 uomini anziani senza malattie cardiovascolari all'arruolamento (2). Si è osservato che quanti camminano più di 2,4 Km al giorno presentano una riduzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari di oltre la metà rispetto a chi percorre giornalmente meno di 0,4 Km, il che suggerisce che la prima distanza sia l'obiettivo da raggiungere.

Un altro studio ha analizzato i dati di un follow up di 8 anni di 72.488 donne che avevano partecipato al *Nurses' Health Study* (3). Confrontate con donne sedentarie, le donne che camminavano l'equivalente di almeno 3 ore a settimana a passo veloce avevano un rischio relativo pari a 0,65 di sviluppare eventi cardiovascolari; forme più intense di attività non conferivano alcun beneficio aggiuntivo.

Infine, un programma regolare e controllato di attività fisica, che comprendeva corsi di aerobica, è stato confrontato con un programma di modesta attività fisica di almeno 30 minuti eseguito tutti, o quasi tutti, i giorni. Dopo un follow up di due anni, i gruppi hanno mostrato miglioramenti simili nelle funzioni cardiovascolari. Uno studio analogo ha mostrato risultati simili dei due interventi nella perdita di peso (4).

Sebbene questi studi mostrino un beneficio significativo già a partire da un modesto esercizio fisico, gli Americani sembrano restii a svolgere attività fisica anche a questo livello; a noi pare che si sia alla ricerca della minima attività fisica in assoluto che ancora possa dare un qualche beneficio per la salute.

La comprensione dei limiti (comportamentali e forse biologici) ad eseguire un esercizio fisico semplice e poco impegnativo ci aiuterà infine a trovare degli interventi efficaci. - *TI Schwenk*

Bibliografia

1. Lemaitre RN et al. Leisure-time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. *Arch Intern Med* 1999;**159**:686-90.
2. Hakim AA et al. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1999;**100**:9-13.
3. Manson JE et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;**341**:650-8.
4. Andersen RE et al. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA* 1999;**281**:335-40.

## Reazioni avverse di tipo psichiatrico in seguito all'uso di Roaccutan® (Isotretinoina)

*Caro Dottore,*

Le scriviamo per attirare la sua attenzione su alcuni effetti indesiderati di natura psichiatrica e fornire chiarimenti sulle precauzioni d'impiego della specialità medicinale Roaccutan (Isotretinoina).

Questo farmaco è indicato nelle forme gravi di: acne nodulo-cistica, resistente a precedenti terapie, in particolare acne cistica e conglobata, specialmente quando le lesioni interessino il tronco.

Il Roaccutan dovrebbe essere

prescritto da medici che abbiano esperienza nell'impiego dei retinoidi, preferibilmente specialisti dermatologi, e che siano bene a conoscenza del rischio di teratogenicità se il Roaccutan è impiegato durante la gravidanza.

Dopo la registrazione, nel corso del trattamento con Roaccutan sono stati segnalati alcuni casi di depressione, psicosi e, raramente, idee di suicidio, tentativi di suicidio e suicidio. In alcuni soggetti che hanno presentato uno stato depressivo la sospensione della terapia ha inter-

rotto il quadro psichiatrico, che è riapparso con la riassunzione del farmaco.

Non è stato stabilito l'esatto meccanismo di azione all'origine di questi fenomeni, e non sempre la sospensione della terapia è stata sufficiente a garantire una completa risoluzione della sintomatologia psichiatrica.

Pertanto, i pazienti che mostrino reazioni avverse di tipo psichiatrico dopo assunzione di Roaccutan devono essere attentamente valutati e seguiti nel tempo.

## Farmaci inibitori della trascrittasi inversa in gravidanza

*Caro Dottore,*

Le scriviamo per informarla che sono stati recentemente segnalati in Francia alcuni casi di disfunzione mitocondriale in bambini nati da madre con infezione da HIV. Le madri e i bambini avevano svolto per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione un trattamento con un inibitore della trascrittasi inversa dell'HIV analogo nucleosidico (zidovudina o AZT - RETROVIR®), da solo o in associazione con un altro farmaco della stessa classe (lamivudina o 3TC - EPIVIR®).

Sono stati segnalati in totale otto casi, tutti in Francia. Sette delle madri avevano svolto terapia con AZT per via orale durante la gravidanza (in due madri, che erano in trattamento con zidovudina più didanosina al momento del concepimento, l'assunzione di zidovudina è stata proseguita per tutta la gravidanza, e la somministrazione di

didanosina è stata interrotta alla 5-6<sup>a</sup> settimana di gestazione; nelle altre donne il trattamento con zidovudina è stato iniziato, per lo più, alla 32<sup>a</sup> settimana) e per via endovenosa durante il parto. Una gestante aveva ricevuto solo zidovudina per via endovenosa durante il parto. Quattro delle madri trattate nel corso della gravidanza avevano ricevuto oltre alla zidovudina anche la lamivudina, a partire dalla 32<sup>a</sup> settimana di gestazione in tre casi, ed a partire dalla settima settimana di gestazione nell'altro caso.

Tutti i bambini avevano ricevuto zidovudina per un periodo di 2-6 settimane a partire dalla nascita e quattro di essi avevano anche ricevuto lamivudina, per un periodo variabile da 2 giorni a 6 settimane. Nessuno degli otto bambini è risultato infetto da HIV.

La disfunzione mitocondriale può presentarsi con manifestazioni neurologiche come convulsioni, neuropatia periferica ed altri effetti

generali che comprendono cardiomiopatia, miopatia, acidosi lattica, insufficienza del pancreas esocrino, della funzionalità epatica e del midollo osseo. I primi due casi segnalati hanno avuto esito fatale. Sulla base delle due prime segnalazioni è stata avviata una ricerca che ha portato all'identificazione degli altri sei casi, tre dei quali erano caratterizzati da gravi sintomi come convulsioni, grave cardiomiopatia e diplegia spastica, mentre gli altri tre bambini erano asintomatici da un punto di vista clinico, ma mostravano alterazioni dei parametri di laboratorio accompagnate da anomalie alla Risonanza Magnetica Nucleare o all'elettroretinogramma. Tutti e otto i bambini avevano a livello muscolare alterazioni che confermarono la disfunzione mitocondriale (deficit dei complessi I e IV della catena respiratoria).

I casi riportati dai francesi hanno suscitato un certo allarme tra i ricercatori, per cui sia in Europa che

negli Stati Uniti sono stati rivalutati retrospettivamente oltre 15.000 bambini nati da madre HIV-positiva, arruolati in vari studi prospettici ed esposti o meno alla terapia anti-retrovirale nel periodo prenatale e nelle prime settimane di vita. Da questi studi non sono finora emerse evidenze a favore di un ruolo causale di zidovudina e/o di lamivudina in casi di sospetta disfunzione mitocondriale.

E' importante sottolineare che un'associazione causale fra la malattia mitocondriale ed il trattamento antiretrovirale con analoghi nucleosidici non è stata dimostrata, mentre i benefici di questo tipo di trattamento sull'infezione nell'organismo materno e sulla riduzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV sono ben definiti e, sulla base dei dati disponibili, appaiono molto maggiori del possibile rischio di disfunzione mitocondriale.

Nella situazione attuale, quindi, dal momento che i benefici della zidovudina nella prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'in-

fezione da HIV rimangono indiscutibili:

- il trattamento con zidovudina rimane raccomandato per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV, possibilmente combinato con il parto cesareo di elezione, anch'esso in grado di contribuire ulteriormente alla riduzione del rischio;
- per quanto riguarda l'epoca di inizio del trattamento con zidovudina con questa indicazione (prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV), poiché è stato dimostrato che un inizio della terapia con zidovudina più tardivo non ne diminuisce l'efficacia, si consiglia di iniziare il trattamento solo nel terzo trimestre di gravidanza;
- laddove, nelle donne in gravidanza, la situazione immunologica e delle analisi di laboratorio non giustifichi di per sé il trattamento antiretrovirale, il trattamento preventivo con due antiretrovirali non è raccoman-

dato, salvo circostanze particolari;

- nelle donne incinte già in trattamento prima della gravidanza o il cui stato clinico, immunologico o virologico, costituisca indicazione alla terapia antiretrovirale di combinazione, tale trattamento va iniziato o continuato a prescindere dallo stadio della gravidanza;
- ogni donna con infezione da HIV che si trovi in gravidanza o in età fertile, trattata o che necessiti di trattamento con antiretrovirali, deve essere informata del potenziale rischio per il neonato;
- si raccomanda di condurre un follow up a lungo termine di tutti i bambini esposti ad antiretrovirali appartenenti alla classe degli analoghi nucleosidici.

Per ulteriori informazioni sull'argomento, pregasi contattare il laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità (Dott. Marco Fioridia, fax 06.4938.7199, telefono 06. 4990.3229)

## Vietate le preparazioni a base di anoressizzanti ad azione centrale

Sulla base del parere espresso dal *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) - presso l'agenzia europea dei medicinali - e delle indicazioni fornite dalla sottocommissione di Farmacovigilanza, si comunica che con Decreto 24 gennaio 2000 (GU n.25 del 1/2/2000) a partire dal 16 febbraio 2000 "è fatto divieto ai farmacisti di eseguire **preparazioni magistrali** contenenti *fentermina, mazindolo, norpseudoefedrina, fenbutrazato, fendimetrazina, amfepramone (dietilpropione) e propilexadrina e comunque tutte le altre sostanze che da sole o in associazione fra loro o con altre sostanze abbiano lo scopo di ottenere un effetto anoressizzante ad azione centrale, ed i medici sono tenuti ad astenersi dal prescriberle.*"

Si ricorda che era già stato vietato l'utilizzo in preparazioni magistrali anche preparate in farmacia di fenfluramina e dexfenfluramina (Decreto 17 settembre 1997; GU n.219 del 19/9/1997) e di pemolina (Decreto 30 ottobre 1998; GU n.281 del 1/12/1998).

Per completezza si riportano brevemente gli estremi dei provvedimenti che hanno portato alla sospensione

dell'autorizzazione delle **specialità medicinali** a base di fenfluramina, dexfenfluramina, pemolina, fendimetrazina e amfepramone.

- Decreto 17 settembre 1997 (GU n.219 del 19/9/1997): è sospesa l'autorizzazione delle specialità medicinali a base di fenfluramina (Ponderal, Dima-Fen, Pesos) e dexfenfluramina (Isomeride, Glypolix);
- Decreto 30 ottobre 1998 (GU n.281 del 1/12/1998): è vietata la produzione e l'immissione in commercio di specialità medicinali comunque contenenti pemolina;
- Decreto 16 luglio 1999 (GU n.173 del 26/7/1999): revoca, su rinuncia della specialità Plegine a base di fendimetrazina;
- Decreto 15 novembre 1999 (GU n.275 del 23/11/99): sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali a base di amfepramone (Tenuate Dospan, Linea Valeas).

# DALLA SPERIMENTAZIONE ALLA PRATICA CLINICA

*Questa rubrica intende portare all'attenzione dei lettori alcuni studi clinici apparsi in letteratura, particolarmente rilevanti per il riflesso che possono avere nella pratica della medicina. La presentazione degli studi sarà in forma sintetica e terrà conto anche delle obiezioni, critiche e rilievi che faranno seguito alla loro pubblicazione.*

## Spironolattone e scompenso cardiaco

(vedi anche pag. 21 della rubrica *Dalla letteratura*)

### Titolo

**Effetto dello spironolattone su morbilità e mortalità di pazienti con insufficienza cardiaca grave** (Titolo originale: *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure*)

### Autori

B Pitt, F Zannad, WJ Remme, R Cody, A Castaigne, A Perez, J Palensky, J Wittes, for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. From the Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Michigan, Ann Arbor (B.P., R.C.); Le Centre d'Investigation, Clinique de Nancy, Nancy, France (F.Z.); STICARES, Cardiovascular Research Foundation, Rotterdam, the Netherlands (W.J.R.); le Service de Cardiologie, Hopital Henri Mondor, Creteil, France (A.C.); Global Medical Operations, Searle, Skokie, Ill. (A.P.); and the Statistics Collaborative, Washington, D.C. (J.P., J.W.).

### Rivista

*The New England Journal of Medicine* - 1999;341:709-17.

### Sponsor

Searle

### Problema clinico affrontato

Lo spironolattone è una sostanza che blocca i recettori dell'aldosterone e quindi ne antagonizza l'azione: se aggiunto a quella che è la terapia standard dello scompenso cardiaco (ACE-inibitore e diuretico dell'ansa, con o senza digossina) è in grado di ridurre il rischio di morbilità e di mortalità?

### Contesto e motivazione della ricerca

Lo scompenso cardiaco è il disturbo cardiovascolare maggiore con il più elevato incremento di incidenza e prevalenza (1); nella maggior parte dei casi si manifesta dopo un pregresso infarto del miocardio o in presenza di ipertensione di lunga durata. Il deterioramento

del cuore nel garantire una gittata adeguata si traduce nei ben noti segni e sintomi.

L'insufficienza cardiaca congestizia, sindrome che trae origine da tessuti ipoperfusi e organi congestionati, consegue ad una relazione disfunzionale tra reni da una parte e cuore, polmoni e fegato dall'altra, tra organi cioè che normalmente cooperano al mantenimento dell'omeostasi circolatoria (2). La rottura di questo equilibrio funzionale a sua volta ha una causa ben identificata: *l'attivazione del sistema renina-angiotensina che culmina con la liberazione di angiotensina II e di aldosterone.*

Aumenti delle concentrazioni plasmatiche di angiotensina II e di aldosterone sono fisiologici se finalizzati a mantenere l'omeostasi di sodio e acqua in risposta a una iponatriemia e ipovolemia; viceversa, in assenza di tali condizioni, un'attivazione prolungata del sistema renina-angiotensina-aldosterone è svantaggiosa e patologica. Il che avviene nell'insufficienza cardiaca, in cui le azioni potenti di angiotensina e aldosterone (aumentato anche di 20 volte rispetto ai valori normali) sovrastano la capacità dei peptidi natriuretici, liberati dal cuore dilatato, di mantenere l'euvolemia e il compenso (3).

L'insufficienza cardiaca congestizia è il risultato di un equilibrio idroelettrolitico e circolatorio progressivamente alterato.

Altri effetti avversi di una prolungata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono rappresentati da fibrosi miocardica e vasale e da un progressivo rimodellamento del cuore e del sistema vascolare, mediato, in parte, dall'azione di varie citochine e fattori di crescita (4-7).

Gli ACE-inibitori sono efficacemente utilizzati nel trattamento dello scompenso cardiaco in quanto, abbassando i livelli di angiotensina II (riduzione del post-carico cardiaco), di aldosterone (riduzione del pre-carico cardiaco) e di altri mediatori, riducono o rallentano la progressione dello scompenso e del rimodellamento cardiaco, tanto che la terapia standard dei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica moderata-grave (classe III o IV secondo New York Heart Association

(NYHA)) prevede un ACE-inibitore e un diuretico dell'ansa, con o senza digossina.

Negli ultimi anni l'importanza dell'aldosterone nella fisiopatologia dello scompenso è stata in un certo senso sottovalutata, in quanto si è ritenuto che l'inibizione del sistema renina-angiotensina, operata dagli ACE-inibitori, sopprimesse sufficientemente la formazione di tale sostanza. Tuttavia, i risultati di studi recenti suggeriscono che gli ACE-inibitori sopprimono la produzione di aldosterone solo in modo transitorio (8,9), tanto è vero che si usa il termine "escape" per descrivere questo fenomeno (vedi (10)). In definitiva, l'ACE-inibizione sopprime o rallenta per breve tempo la produzione di aldosterone che poi, per svariati motivi, riprende ad essere secreto in modo più o meno sostenuto.

Lo spironolattone è un antagonista dei recettori dell'aldosterone utilizzato da decine di anni come diuretico debole risparmiatore di potassio. Di norma non è utilizzato o raccomandato in caso di scompenso cardiaco, in quanto in campo clinico è passato il principio che l'inibizione del sistema renina-angiotensina da parte degli ACE-inibitori è in grado di sopprimere sufficientemente la formazione di aldosterone. A ciò si deve aggiungere che gli ACE-inibitori sono in grado di aumentare i livelli di potassio, tant'è che l'idea di associare tali farmaci con spironolattone, a sua volta risparmiatore di potassio, suscita, in genere, giustificati timori di provocare iperpotassiemie severe.

Il *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) si è proposto questo obiettivo: indagare se lo spironolattone, somministrato a pazienti con insufficienza cardiaca grave, sia in grado di produrre effetti benefici in termini di miglioramento della morbilità e della mortalità.

### Disegno dello studio

Doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo.

### Popolazione studiata

1.663 pazienti sono stati arruolati in 195 centri di 15 Paesi: per randomizzazione, 822 sono stati assegnati a trattamento con spironolattone e 841 a placebo.

### Criteri di inclusione

Pazienti con insufficienza cardiaca di grado III e IV secondo NYHA, già in trattamento con un ACE-inibitore e diuretici dell'ansa, e frazione di eiezione pari o minore del 35% (possibile anche il trattamento con digitale o vasodilatatori, ma non con diuretici risparmiatori di potassio).

### Criteri di esclusione

Pazienti con disfunzioni valvolari cardiache primarie operabili (non se rigurgito della mitrale e della tricuspide), malattie cardiache congenite, angina instabile, insufficienza epatica primaria, cancro in fase attiva o altra patologia potenzialmente letale; soggetti sottoposti o in attesa del trapianto; pazienti con creatininemia superiore a 2,5 mg/dl e potassiemia superiore a 5 mmol/l.

### Trattamento

822 pazienti sono stati assegnati al gruppo destinato al trattamento con terapia standard più spironolattone e 841 al gruppo terapia standard più placebo. La dose iniziale di spironolattone era di 25 mg/die, aumentabili a 50 mg/die nei pazienti che, dopo otto settimane di trattamento, mostravano segni o sintomi di progressione dello scompenso senza tuttavia presentare iperkaliemia. Nel caso di insorgenza di iperkaliemia la dose di spironolattone doveva essere portata a 25 mg a giorni alterni; la somministrazione del farmaco andava interrotta in caso di grave iperkaliemia, superiore a 4 mg/dl. La dose media di spironolattone utilizzata nello studio è stata di 26 mg/die.

### Durata dello studio

Il reclutamento dei pazienti è iniziato nel marzo del 1995 ed è stato completato nel dicembre del 1996; il follow up previsto doveva concludersi il 31 dicembre 1999. Lo studio è stato interrotto il 24 agosto 1998 per le motivazioni che saranno di seguito riportate (vedi Risultati).

### Eventi misurati

*Primario:* mortalità totale per qualsiasi causa.

*Secondari:* mortalità per cause cardiache; ospedalizzazione per problemi cardiaci; incidenza combinata di mortalità e di ospedalizzazione per cause cardiache; modifiche funzionali dello scompenso secondo la classificazione NYHA.

### Risultati

Durante lo studio, 414 pazienti (200 nel gruppo placebo e 214 in quello dei trattati) hanno interrotto la terapia per mancata risposta, per effetti avversi, per ragioni "amministrative"; altri 19 (11 nel gruppo placebo e 8 in quello dei trattati) perché necessitanti di trapianto cardiaco.

Questi i principali risultati osservati:

*Evento primario:*

- riduzione del 30% (IC 95%: 18%-40%) del rischio relativo e dell'11% del rischio assoluto di **mortalità per qualsiasi causa** nel gruppo trattato con spironolattone (Tabella 1). NNT = 9

*Eventi secondari:*

- riduzione del 31% (IC 95%: 18%-42%) del rischio relativo di **mortalità cardiaca** (Tabella 1). La riduzione della mortalità compare precocemente, entro 2-3 mesi dall'inizio del trattamento, e persiste per tutta la durata dello studio. **Questi risultati hanno determinato l'interruzione dello studio dopo 24 mesi dal suo esordio.** Per lo stesso motivo, la redazione del *New England Journal of Medicine* ne ha dato notizia con tempestività diffondendo i risultati via Internet, prima della loro pubblicazione cartacea.

Tabella 1 - Riduzione del rischio relativo di mortalità totale e cardiaca

	Gruppo placebo	Gruppo spironolattone	Riduzione rischio relativo	Intervallo di confidenza al 95%
Mortalità totale	386 (46%)	284 (35%)	30%	18% - 40%
Mortalità cardiaca	314 (37%)	226 (27%)	31%	18% - 42%

- riduzione del 30% (IC: 41%-18%) del rischio relativo delle *ospedalizzazioni per cause cardiache* nel gruppo spironolattone. NNT = 20
- riduzione del 32% (IC: 41%-22%) del rischio relativo di *incidenza combinata di mortalità cardiaca e ospedalizzazione per cause cardiache* nel gruppo spironolattone.
- miglioramento significativo a favore del gruppo spironolattone di *modifiche funzionali dello scompenso* secondo la classificazione NHYA (gruppo placebo: 33% miglioramento, 18% stabilità, 48% peggioramento; gruppo spironolattone: 41% miglioramento, 21% stabilità, 38% peggioramento).

### Sicurezza del trattamento

Non sono state registrate differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne natriemia, pressione del sangue e frequenza cardiaca. Al contrario, le concentrazioni medie di creatinina e di potassio non si sono modificate nel gruppo placebo durante il primo anno di follow up (periodo in cui i dati furono più completi), nel gruppo spironolattone si è osservato un aumento di circa 0,05-0,1 mg/dl del valore medio della creatinina e di 0,3 mmol/l della potassiemia. Le differenze tra i due gruppi sono risultate significative sul piano statistico ma sono state ritenute non importanti da un punto di vista clinico. Non si sono registrate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza di iperkaliemia severa (1% nel gruppo placebo e 2% nel gruppo spironolattone). Ginecomastia e dolore al seno sono stati riportati dal 10% dei maschi del gruppo spironolattone e dall'1% del gruppo placebo, inducendo un maggior numero di pazienti del gruppo sperimentale a interrompere il trattamento.

### Le evidenze più importanti che emergono dallo studio

- Nei pazienti con grave scompenso cardiaco (frazione di eiezione <35%) lo spironolattone riduce sia il rischio di mortalità per ogni causa e per cause cardiache, che il rischio di ospedalizzazione e determina modifiche funzionali positive dello scompenso secondo la classificazione NHYA.
- La riduzione del rischio di mortalità e di ospedalizzazione si manifesta precocemente dopo l'inizio del trattamento (entro 2-3 mesi) e persiste per tutta la durata dello studio.
- Gli effetti positivi determinati dallo spironolattone sono aggiuntivi a quelli osservati con la terapia standard, compreso il trattamento con ACE-inibitori.
- Lo spironolattone risulta ben tollerato. Iperpotassiemia severa non si manifesta se non sono utiliz-

zate dosi elevate del farmaco. L'aumentata incidenza di ginecomastia e di dolore al seno sono le cause principali dell'interruzione del trattamento. Gli autori ritengono tuttavia che, visti i benefici su morbilità e mortalità determinati dallo spironolattone, questo evento avverso non dovrebbe rappresentare una controindicazione all'impiego del farmaco per alcun paziente.

- Lo studio RALES è un importante avanzamento terapeutico nel trattamento dell'insufficienza cardiaca grave. In presenza di funzionalità renale adeguata, il ricorso allo spironolattone dovrebbe essere fortemente preso in considerazione.

### Conclusioni

I benefici che apporta lo spironolattone nel trattamento dello scompenso cardiaco sono aggiuntivi a quelli osservati con la terapia standard che comprende ACE-inibitori e diuretici. Alla dose media utilizzata nello studio, 26 mg/die, molto bassa, lo spironolattone manifesta scarsi effetti su diuresi, emodinamica o escrezione di sodio. Ciò aumenta la possibilità che il farmaco riduca la progressione dello scompenso cardiaco e la morte improvvisa con azione diretta di cardioprotezione. Lo spironolattone può esercitare il suo effetto riducendo la fibrosi miocardica e vascolare, in tal modo riducendo le aritmie ventricolari.

In definitiva, lo studio RALES ha contribuito a fare un po' più di chiarezza sulla fisiopatologia dello scompenso cardiaco e suggerisce che un antagonista dell'aldosterone dovrebbe essere incluso nel trattamento standard dell'insufficienza cardiaca grave. La selezione dei pazienti da sottoporre a questo farmaco deve essere attuata con attenzione, con la consapevolezza che esso non rappresenta la "soluzione" dello scompenso cardiaco.

### Bibliografia

1. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997;**133**:703-12.
2. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Eng J Med* 1999;**341**:753-5.
3. Villarreal D, Freeman RH. 'Til death do us part: a case of failed affection. *Cardiovasc Res* 1995;**30**:27-30.
4. Weber KT et al. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;**83**:1849-65.
5. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997;**96**:4065-82.
6. Sasayama S et al. New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;**42**:557-64.
7. Anversa P et al. Apoptosis and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1998;**93**:8-12.
8. Duprez DA et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998;**19**:1371-6.
9. Borghi C et al. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993;**33**:40-5.
10. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;**16**:103-6.

## Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES): obiezioni, critiche e rilievi allo studio

In una lettera inviata al New England Journal of Medicine (1) è espressa preoccupazione che il messaggio pratico dello studio - vale a dire che lo spironolattone possa diminuire morbilità e mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco severo già in trattamento con ACE-inibitori, furosemide e digossina - sia parziale, e ciò per la mancanza, da parte di coloro che hanno condotto il trial, di massimizzare l'effetto della triplice terapia. Ad esempio, nel periodo di base, le dosi medie giornaliere degli ACE-inibitori nei gruppi placebo e spironolattone erano rispettivamente 62,1 e 63,4 mg di captopril, 16,5 e 13,5 mg di enalapril, 13,1 e 15,5 mg di lisinopril. Tali dosi sono considerevolmente inferiori rispetto a quelle di riferimento usate in altri studi e suggerite da American College of Cardiology and American Heart Association (2). Non sono poi riportate le dosi medie di digossina o furosemide. Lo studio prevedeva infine che i ricercatori aggiustassero innanzitutto le dosi di ACE-inibitori, digossina e diuretici prima di modificare il dosaggio dello spironolattone. Se ciò si è fatto quale è stato il suo effetto? I risultati favorevoli in termini di mortalità e di morbilità non potrebbero derivare dalla ottimizzazione della triplice terapia piuttosto che dall'aggiunta dello spironolattone?

### Risposta degli AA

Anche se le dosi medie giornaliere degli ACE-inibitori dello studio sono risultate inferiori rispetto a quelle raccomandate, tuttavia riflettevano quella che è la pratica corrente. Inoltre, tra tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione, la dose media giornaliera finale dell'enalapril utilizzata negli *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (3) era 11,2 mg, mentre nel RALES la dose media giornaliera era 15 mg nel periodo di base. Un'analisi retrospettiva dei dati non ha evidenziato alcuna differenza circa l'effetto dello spironolattone sulla mortalità tra pazienti trattati con le dosi più alte di ACE-inibitori e pazienti trattati con le dosi più basse. Oltre a ciò, mancano evidenze che l'impiego di ACE-inibitori alle dosi più elevate o della combinazione ACE-inibitore più bloccante dei recettori del-

l'angiotensina sopprima efficacemente nel lungo termine la produzione di aldosterone (4), dal momento che altri fattori diversi dall'angiotensina II, quale il potassio sierico, sono importanti (5).

### Bibliografia

1. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2000;**342**:132.
2. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines (Committee on evaluation and management of heart failure). *Circulation* 1995;**92**:2764-84.
3. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med* 1991;**325**:293-302.
4. McKelvie RS et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;**100**:1056-64.
5. Weber KT, Villareal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;**71**:3A-11A.

In una seconda lettera inviata al New England Journal of Medicine (1), gli autori sottolineano che può rendersi necessaria una certa cautela nel raccomandare un ampio utilizzo dello spironolattone nel trattamento della insufficienza cardiaca congestizia. Il piccolo, ma statisticamente significativo aumento della potassiemia nel gruppo di pazienti trattati con spironolattone non deve passare sotto silenzio, in quanto, nello studio, le dosi prescritte di ACE-inibitori erano basse in rapporto a quelle utilizzate normalmente in terapie standard. Il fatto che la pressione media del sangue fosse 122/75 mm Hg suggerisce che la dose degli ACE-inibitori era più bassa di quella ottimale. I risultati di un altro studio recentemente completato (2) forniscono la prova che gli ACE-inibitori alle dosi più elevate possono determinare la maggiore riduzione degli eventi combinati e dell'incidenza di ospedalizzazione.

Pazienti con diabete, che hanno la tendenza a presentare ipoadosteronismo iporeninamico, possono essere particolarmente a rischio di iperpotassiemia quando sono trattati con una combinazione di spironolattone e di un ACE-inibitore ad alte dosi. Metà dei

pazienti con diabete mellito di lunga durata presentano anomalie sub-cliniche dell'asse renina-aldosterone. Nei diabetici il solo trattamento con ACE-inibitori può causare iperpotassiemia, tanto che si raccomanda che i livelli sierici del potassio siano monitorati per 7-10 giorni dopo l'inizio di tale trattamento (3). Un blocco aggiuntivo dei recettori dell'aldosterone e la susseguente regolazione retrograda della pompa Na/K-ATPasi potrebbe ulteriormente far aumentare tale rischio. Il trattamento con beta-bloccanti, che è ora classico in molti pazienti con sintomi NYHA III, presenta anch'esso la potenzialità di aumentare l'incidenza di iperkaliemia.

I pazienti con diabete mellito non sono stati esclusi dallo studio, ma non sono stati presi in esame in analisi di sottogruppo. Poiché il diabete tipo 2 è frequente tra i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, i dati sui livelli del potassio nei pazienti diabetici potrebbero essere particolarmente interessanti.

Una terza lettera inviata alla rivista è di due geriatri (4), i quali pongono in evidenza che l'età media della popolazione dello studio RALES è di  $65 \pm 12$  anni, assai diversa da quella incontrata nella loro pratica clinica (media:  $83 \pm 8$  anni). Pertanto, poiché prevalenza ed incidenza dello scompenso cardiaco aumentano in via esponenziale con l'età, un'alta percentuale di pazienti con tale patologia è costituita da persone anziane particolarmente fragili. Per questo tipo di pazienti l'aggiunta di spironolattone alla terapia standard, comprendente anche un ACE-inibitore, dovrebbe essere considerata con particolare cautela. I pazienti più anziani presentano livelli più bassi di aldosterone, così come una funzionalità renale ridotta nonostante livelli di creatinemia apparentemente normali, per cui potrebbe manifestarsi iperkaliemia anche dopo una singola dose di ACE-inibitore o di spironolattone (5).

### Risposta degli AA

Nelle due precedenti lettere è espressa preoccupazione sui rischi di iperkaliemia in pazienti diabetici e

negli anziani. Nello studio, il 9% dei pazienti aveva 80 anni o più e quasi il 25% dei soggetti presentava storia di diabete mellito nel periodo di base. Nessuno di tali pazienti assegnati per randomizzazione al gruppo spironolattone è deceduto per iperkaliemia.

Tra i pazienti anziani (67 e 91 anni) e i diabetici, il rischio di morte per ogni causa è risultato ridotto rispettivamente del 32% e del 30%, valori simili a quelli osservati nel complesso della popolazione indagata. Riduzioni simili sono state osservate anche negli end point secondari. Per inciso, molto interessante è un'analisi di dati derivata dal SOLVD, che ha evidenziato una mortalità più bassa tra i pazienti trattati con un diuretico risparmiatore di potassio rispetto a quelli trattati con un diuretico non risparmiatore di potassio (6). Dei 24 pazienti dello studio RALES che hanno sviluppato iperkaliemia severa, 9 erano diabetici (5 nel gruppo placebo e 4 nel gruppo spironolattone) e 4 (2 in ogni gruppo) avevano almeno 80 anni; non è stata osservata una differenza significativa nell'incidenza di iperkaliemia severa tra gruppi di trattamento, siano essi valutati nel loro complesso oppure per sottogruppo di pazienti con diabete. Tuttavia si raccomanda un attento monitoraggio della potassiemia dei pazienti che sono in trattamento con una terapia combinata.

Bibliografia

1. Larkin RJ, et al. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2000;**342**:132-3.
2. Hobbs RE. Results of the ATLAS study. High or low doses of ACE inhibitors for heart failure? *Cleve Clin J Med* 1998;**65**:539-42.
3. Morganti A et al. Contrasting effects of acute beta blockade with propranolol on plasma catecholamines and renin in essential hypertension: a possible basis for the delayed antihypertensive response. *Am Heart J* 1979;**98**:490-4.
4. Vanpee D, Swine C. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2000;**342**:133.
5. Perazella MA, Mahnensmith RI. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med* 1997;**12**:646-56.
6. Cooper HA et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;**100**:1311-5.

**Un'ultima lettera** (1) sottolinea che i risultati dello studio RALES consentono di riconsiderare alcune interpretazioni sull'effetto dei beta-bloccanti in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. L'utilità di tali farmaci è stata attribuita al blocco del sistema nervoso simpatico, che produce effetti nocivi quale risultato di un'ipercompensazione. La tachicardia, che è frequentemente presente, può essere un chiaro esempio di tale ipercompensazione. Ciò che pare non sia stato apprezzato è tuttavia il fatto che il blocco dei recettori beta riduce marcatamente la secrezione di renina dall'apparato juxtaglomerulare del rene, un effetto noto da parecchi decenni. Con la

soppressione della secrezione di renina, si abbassano i livelli di angiotensina ed è minimizzata la stimolazione della produzione di aldosterone. Pertanto, in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, gli effetti benefici di spironolattone e beta-bloccanti sono prodotti attraverso una via finale comune di soppressione degli effetti dell'aldosterone: lo spironolattone blocca l'aldosterone a livello dei siti recettoriali, e i beta-bloccanti diminuiscono la produzione di aldosterone. Questa ipotesi potrebbe aiutarci a spiegare i dati apparentemente tra loro in contrasto che il beta-blocco, che è un intervento inotropo negativo, presenta effetti vantaggiosi in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

**Risposta degli AA**

E' corretto affermare che il blocco dei recettori beta agisce sulla renina e che può svilupparsi un importante effetto additivo o sinergico quando un beta-bloccante è combinato allo spironolattone nel trattamento dello scompenso cardiaco. Tuttavia, l'utilità clinica di tale combinazione deve essere confermata mediante studi clinici di ampie dimensioni, ben controllati.

Bibliografia

1. Glick G. Spironolactone in patients with heart failure [letter]. *N Engl J Med* 2000;**342**:133.

*Si ringraziano tutti coloro che con preziosi suggerimenti o attività di referaggio hanno contribuito alla realizzazione del Bollettino d'Informazione sui Farmaci 1999*

Modello di sperimentazione	Osservazioni
1. Non controllata	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.
2. Controllata, non randomizzata 2.1. Con controlli paralleli 2.2. Con controlli storici 2.3. Con controlli da banche dati	Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse (v. 2.1, 2.2 e 2.3), che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli.
3. Controllata e randomizzata RCT (*) 3.1. Aspetti metodologici 3.2. Aspetti etici 3.3. Note per l'interpretazione degli RCTs	Il trattamento sperimentale viene assegnato a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati (di solito attorno al 50%). Gli altri vengono trattati in altro modo e servono come controlli. L'assegnazione dei trattamenti è fatta mediante un sistema di sorteggio che favorisce la comparabilità fra i gruppi.
4. Meta-analisi	È una tecnica clinico-statistica di assemblaggio di sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (quasi sempre di RCTs) che consente una valutazione quantitativa cumulativa dei loro risultati.

(\*) RCT: Randomized Clinical Trial

## 3. Sperimentazione controllata e randomizzata (RCT)

### 3.2. Aspetti etici

#### 3.2.1. La randomizzazione

L'idea di assegnare trattamenti randomizzati ai pazienti è estranea alla mentalità del medico, che è educato piuttosto a personalizzare la terapia. La liceità etica della randomizzazione e i suoi limiti richiedono perciò una breve discussione.

Il presupposto eticamente obbligatorio della randomizzazione è l'ipotesi che i due trattamenti a confronto abbiano probabilità approssimativamente equivalenti di riuscire efficaci in quella categoria di pazienti a cui si rivolge la sperimentazione ("equipoise" (1), "uncertainty principle" (2)).

Questo presupposto è egualmente valido per chi ha in mente di progettare un trial e per i pazienti che vengono reclutati per partecipare a un trial. Come è stato scritto, se un clinico è a conoscenza o ha delle fondate motivazioni per ritenere che un braccio dello studio sia

superiore ad un altro, eticamente non può partecipare allo studio (1,2). La premessa a un trial è dunque l'onesto riconoscimento di non sapere quale – fra due possibili trattamenti – è quello preferibile per i pazienti con una data malattia. In questa condizione la randomizzazione diventa eticamente accettabile; inoltre, poiché i pazienti inclusi in un trial godono in genere di una attenzione maggiore dei pazienti della pratica corrente, la partecipazione a un trial può essere la migliore opzione in mancanza di un trattamento di ben documentata efficacia.

#### 3.2.2. L'uso del placebo

L'uso del placebo è eticamente giustificato se non è disponibile per il gruppo di controllo alcuna terapia di efficacia consolidata (3,4); a questo proposito si rimanda alle linee guida per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici, Allegato 1 al D.M. 18/3/97. L'uso del placebo è tuttavia non eccezionale anche in trial per

i quali sarebbe disponibile un trattamento comparativo per i controlli.

Gli esempi che potrebbero essere citati sono molti; per brevità se ne riporta solo qualcuno. Il trial ASSET di trombolisi con TPA nell'infarto miocardico, valutato contro placebo benché già due grandi trial avessero dimostrato l'efficacia della streptokinasi (5,6); altri trial sono riportati da Rothman (4); più recentemente, nel terzo mondo, sono stati condotti trial di vari trattamenti anti-HIV contro placebo, in decine di migliaia di donne gravide per la prevenzione dell'infezione perinatale, benché fosse ben dimostrata l'efficacia preventiva di un regime di zidovudina (7,8).

L'uso del placebo - quando già esiste una terapia di consolidata efficacia per il confronto con trattamento sperimentale - è non solo non etico, ma anche illogico: in queste condizioni infatti un medico è interessato a sapere se il nuovo trattamento è migliore di quello già noto, non di una ipotetica linea zero.

La ragione principale dell'uso improprio del placebo consiste nella maggior facilità di dimostrare l'efficacia di un nuovo trattamento rispetto a un placebo inefficace; il confronto fra due trattamenti efficaci richiede infatti - per mettere in evidenza una possibile differenza a favore del nuovo o l'equivalenza fra nuovo e vecchio trattamento - che il numero di pazienti inclusi nella sperimentazione sia nettamente maggiore.

### 3.2.3 Consenso informato

Il trial è una combinazione (o compromesso) fra l'interesse del paziente e quello futuro della comunità che beneficerà dei trattamenti efficaci via via acquisiti. Sarebbe pertanto non etico includere un paziente in un trial senza chiedergli se accetti il compromesso. Inoltre, il consenso informato è una misura di tutela per i pazienti contro trial non etici, benché, come si vedrà, non sia sufficiente a questo scopo.

I problemi del consenso informato sono numerosi, ma quattro sono immediatamente evidenti (9):

1. Richiedere il consenso al trattamento sperimentale non è una garanzia sufficiente di eticità e di rispetto per il paziente: lo dimostra il fatto che il consenso informato dei pazienti era richiesto in quasi tutti gli esempi di trial, sopra citati, che prevedevano l'uso non etico del placebo, e in molti altri simili, come nel caso di un trial del foscarnet contro placebo (e non contro ganciclovir) nella retinite da CMV - a rischio di cecità - in pazienti con AIDS (10). Come riportato nelle linee guida per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici (Allegato 1 al D.M. 18/3/97), il consenso informato è dunque una forma imperfetta di tutela dei pazienti ammessi nei trial.

2. Il testo del consenso informato sottoposto ai pazienti per la firma è spesso prolisso, infarcito di termini tecnici, sostanzialmente poco comprensibile; gli stessi concetti di sperimentazione applicata alla terapia e di randomizzazione sono estranei alla mentalità comune. Il consenso informato è dunque spesso non troppo "informato" (11), e questo può creare un bias che tende a selezionare i pazienti più istruiti o più docili

per la partecipazione al trial, limitandone la generalizzabilità.

3. Non pochi pazienti con malattie fatali (cancro, per es.) possono preferire di non essere pienamente informati della prognosi inesorabile della loro condizione (12); infliggere a questi pazienti l'informazione necessaria al consenso può essere inutilmente crudele (13).

4. In situazioni di emergenza (infarto miocardico acuto, ematemesi per es.) le spiegazioni verbali e la lettura del testo scritto di un consenso informato ritarderebbero il trattamento e accentuerebbero lo stress del paziente; non è privo di interesse il fatto che il consenso informato non era richiesto ai pazienti ammessi ai trial di trombolisi GISSI 1 e 2 (14,15).

Questi problemi e altri omessi per brevità spiegano le riserve antiche e recentissime espresse sull'uso acritico e indiscriminato del consenso informato (11,16) e possono giustificare alcune indicazioni:

1. Avere la massima cura per il testo che si propone ai pazienti per la firma: dovrebbe essere breve, espresso in termini semplici, chiari e non contenere termini medici non espliciti; la comprensibilità del testo dovrebbe essere verificata sottoponendolo a persone non dell'area sanitaria, di cultura comparabile a quella dei pazienti candidati al trial.

2. Accompagnare il testo scritto con spiegazioni verbali esaurienti e non affrettate.

3. Se possibile coinvolgere il medico di fiducia.

I problemi etici dei trial non sono solo quelli sopra discussi, e non sarebbe possibile discuterli esaurientemente in questa sede.

Esempi di trial non etici implicano procedimenti invasivi di monitoraggio che non sarebbero necessari né utili per un paziente nella pratica corrente; altri nei quali il disegno in doppio cieco ha indotto a eseguire nei controlli procedimenti invasivi che simulavano quelli terapeutici eseguiti nei pazienti assegnati al trattamento sperimentale (endoscopie non seguite da sclerosi delle varici esofagee in un trial di scleroterapia per la prevenzione del risanguinamento da varici nei cirrotici (17)).

La valutazione degli aspetti etici dei trial rimane pertanto in buona misura affidata alla sensibilità e alla capacità critica di chi analizza il disegno del trial.

### 3.3 Note per la interpretazione degli RCTs

La randomizzazione e (quando necessaria e possibile) la doppia cecità conferiscono alle sperimentazioni controllate e randomizzate una resistenza a fattori di errore che è di molto superiore a quella di altri tipi di sperimentazione. Sembra tuttavia il caso di riportare alcune note utili per la loro interpretazione clinica.

Le note riguardano i seguenti punti:

- 3.3.1. Effetto dei trattamenti: misure assolute e misure relative

- 3.3.2. Reazioni avverse

- 3.3.3. Cambiamenti dei trattamenti nel tempo

- 3.3.4. Publication bias: in difetto e per eccesso

- 3.3.5. RCTs e pratica corrente: efficacia ed "effectiveness"

### 3.3.1. Effetto dei trattamenti: misure assolute e misure relative

Le formule attinenti alle **misure assolute** e alle **misure relative** dell'effetto dei trattamenti sperimentali sono riportate nel glossario alle pagine 38-40. Le **misure relative** tendono a sovrastimare l'effetto terapeutico del trattamento sperimentale, soprattutto se il numero di eventi è basso. Questo è evidente per esempio in un trial (18) in cui la riduzione assoluta del rischio (ARR) di neuropatia nei pazienti che ricevevano un trattamento insulinico intensivo rispetto ai controlli era del 7%, mentre la riduzione relativa (RRR) era del 70%. Le misure relative nei trial che esplorano un beneficio terapeutico sono poco usate; comunque, in una meta-analisi (19) di 16 trial dell'Interferone alfa nell'epatite cronica B HbeAg-positiva, l'aumento assoluto della probabilità di scomparsa di HbsAg (ABI) era del 6%, mentre l'aumento relativo (RBI) era del 333% (ovvero 3,33).

Le misure relative degli effetti dei trattamenti (RRR, RBI) sono "relativamente" costanti indipendentemente dal rischio di base; pertanto, se il rischio di base è molto piccolo, le misure relative danno un'impressione esagerata dell'efficacia del trattamento sperimentale e possono indurre alla prescrizione di trattamenti ben al di là del loro valore terapeutico (20-22). Per esempio, la riduzione relativa del rischio di morte in una malattia è 50% in un trial in cui la mortalità nei controlli è del 20% e nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale del 10%; ma rimane il 50% se la mortalità nei controlli è dell'1% e dello 0,5% nei trattati.

È chiaro quindi che per valutare il beneficio di un trattamento si deve tener presente il rischio di base di un evento sfavorevole (o la probabilità di base di un evento favorevole). La misura che meglio cattura ed esprime questo concetto è il numero di pazienti da trattare per ottenere la prevenzione di un evento sfavorevole (NNT), che è il reciproco di ARR ( $1/ARR$ ; vedi pag. 40) (23,24).

Pongono un dilemma interpretativo i trial che dimostrano un piccolo guadagno terapeutico del trattamento sperimentale, ottenuto però in una malattia molto frequente. Per esempio, il megatrial GUSTO (25) dimostrò (non in doppio cieco) una riduzione di mortalità dell'1% circa nei pazienti trattati con TPA rispetto a quelli trattati con streptokinasi (dal 7,2 al 6,3%). Alcune riflessioni sono necessarie. Primo, dato che negli USA l'infarto colpisce circa 900 mila soggetti all'anno (26), questo guadagno terapeutico equivale a 9.000 vite salvate/anno (27). Secondo, la riduzione di mortalità osservata (1%) è un valore medio in una curva di tipo gaussiano nella quale sono compresi tutti i soggetti trattati; è presumibile che per sottogruppi con caratteristiche favorevoli il guadagno terapeutico sia superiore all'1%, ma che in altri sottogruppi sia inferiore o anche inesistente. E' inoltre possibile che un guadagno così piccolo scompaia passando dalle condizioni ideali del trial a quelle molto più varie della pratica corrente (modalità di somministrazione del trattamento, età, comorbidità, terapie associate). Questo dilemma non ha soluzioni semplici. Fattori che possono rientrare nei

tentativi di risolverlo sono l'incidenza e la severità degli eventi avversi (ad esempio, il TPA provoca una maggior incidenza di emorragie cerebrali rispetto alla streptokinasi, specie in dosi superiori a 1,5 mg/kg, (28)), l'identificazione dei sottogruppi più e meno responsivi al trattamento, i costi, e altri ancora da analizzare forse caso per caso.

### 3.3.2. Reazioni avverse

Gli RCTs possono o non riuscire a identificare le reazioni avverse ai trattamenti sperimentali o sottostimare l'incidenza (29). Gli esempi che si potrebbero elencare sono numerosi. Motivi di spazio invitano a riportarne solo due:

- In Europa e in USA il mibefradil (un calcio antagonista indicato nell'ipertensione arteriosa e nell'angina) è stato autorizzato alla immissione nella pratica medica nel 1997. Dopo un anno, il moltiplicarsi di eventi avversi anche fatali da interazioni con altri farmaci (alla fine, i farmaci di cui era sconsigliato l'uso contemporaneo erano 26), ha indotto la stessa ditta produttrice a ritirare il farmaco; eppure il mibefradil era stato sperimentato in almeno 15 RCTs e giudicato "ben tollerato e sicuro" a conclusione di una revisione di RCTs che includeva 3.430 pazienti (30). La ragione principale della discordanza fra trial e pratica in questo caso era da attribuirsi al fatto che i pazienti dei trial non assumevano farmaci che potevano dar luogo a interazioni nocive, diversamente da quelli della pratica corrente (31).
- Nei trial dell'alendronato per la cura dell'osteoporosi post-menopausa (32,33) l'incidenza di reazioni avverse esofagee nelle donne trattate non era differente da quella osservata nei controlli; in studi post-marketing l'esofagite e le ulcere esofagee sono emerse come reazioni avverse non rare (1,3%) e talora gravi del farmaco (34,35).

Le principali ragioni della scarsa sensibilità degli RCTs nel rilievo di reazioni avverse ai farmaci sono tre:

- 1) in molti trial i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale sono troppo pochi per consentire il rilievo di reazioni avverse; questo accade perché il numero di pazienti da includere nei trial è calcolato in base alla previsione degli effetti terapeutici, che sono più numerosi delle reazioni avverse;
- 2) i criteri di inclusione/esclusione dei pazienti nei trial non ammettono soggetti con condizioni che potrebbero aumentare il rischio di reazioni avverse (malattie associate; trattamenti associati come nel caso del mibefradil). Quando il farmaco è usato nella pratica corrente, i pazienti a cui è prescritto possono avere malattie associate, o prendere altri farmaci, o essere comunque in condizioni che aumentano il rischio di reazioni avverse;

3) l'attenzione degli sperimentatori nel dare istruzioni su come assumere i trattamenti è molto maggiore e reiterata nel tempo di quanto non sia quella abituale nella pratica (per esempio, questo può essere particolarmente importante per l'alendronato).

### 3.3.3. Cambiamenti dei trattamenti nel tempo

I trial e particolarmente i megatrial richiedono un tempo che può essere molto lungo dal disegno alla conclusione ed elaborazione dei risultati. In campi di patologia nei quali i trattamenti si rinnovano o si modificano rapidamente, i trial possono divenire non più attuali già alla pubblicazione o comunque in tempi brevi da essa. Particolarmente per i trattamenti basati su tecnologie avanzate, si può realizzare una dissociazione fra le evolventi terapie dei centri di riferimento più avanzati e della stessa pratica corrente (36,37) e le indicazioni terapeutiche derivate dai trial e più ancora dalle meta-analisi, che spesso includono anche trial non recenti.

### 3.3.4. Publication bias: in difetto e per eccesso

La grande maggioranza degli RCTs pubblicati nelle riviste mediche riportano risultati favorevoli al trattamento sperimentale. Inchieste *ad hoc* hanno dimostrato anche il fenomeno reciproco, cioè che gli RCTs non pubblicati sono prevalentemente negativi.

In uno studio del 1991 (38), il 68% dei trial pubblicati era positivo, il 7% mostrava un trend favorevole statisticamente non significativo e il 25% era negativo; fra i trial non pubblicati, solo il 29% era positivo, il 15% mostrava un trend favorevole e il 55% era negativo. In uno studio più recente, le percentuali di risultati favorevoli al trattamento sperimentale erano del 75% nei trial provenienti dall'Inghilterra, dell'89% in quelli giapponesi e del 99% in quelli cinesi (39). È stato dimostrato infine che i trial negativi eventualmente pubblicati soffrono di un significativo ritardo di pubblicazione rispetto a quelli positivi (40).

Infine, un fenomeno che accentua i bias di pubblicazione dei trial positivi consiste nella pubblicazione più volte ripetuta di un singolo trial positivo, senza che, al lettore comune, sia possibile rendersi conto che si tratta sempre degli stessi dati ("*covert duplicate publication*": v. oltre).

Concorrono a determinare questi fenomeni le limitazioni di spazio nelle riviste mediche, la maggior propensione dei loro editori a pubblicare trial positivi e la minore motivazione dei ricercatori a riproporre per la pubblicazione dopo ripetuti rifiuti un trial negativo più volte proposto per la pubblicazione e più volte rigettato (41). Negli ultimi anni però è divenuta sempre più evidente l'influenza dell'industria farmaceutica sulla mancata o multipla pubblicazione di trial, rispettivamente negativi o positivi, particolarmente di farmaci che si propongono di essere ammessi in classi terapeutiche già affollate (anti-ipertensivi per es. (42)).

Le ditte farmaceutiche finanziano la maggior parte delle sperimentazioni, sponsorizzano convegni e sim-

posi spesso pubblicati poi a pagamento su numeri speciali di riviste di notevole prestigio internazionale (American Journal of Medicine per es.), non soggetti a revisione da parte di un Comitato editoriale (43).

Sono stati resi noti esempi recenti di ditte che – considerando propri i dati di un trial da esse interamente finanziato – hanno minacciato di azioni legali sperimentatori che volevano pubblicarne i risultati negativi (60); più spesso sono gli stessi ricercatori a rinunciare alla pubblicazione di un trial negativo, rendendosi conto che in questo modo perderebbero successivi finanziamenti (45).

Eguale promossa dalle ditte farmaceutiche è il fenomeno della duplicazione dei trial positivi, ("*covert duplication*": cioè non dichiarando che si stanno ripubblicando sempre gli stessi dati). È stato segnalato, per esempio, che un unico trial del risperidone nella schizofrenia è stato riportato in 7 differenti pubblicazioni, con Autori almeno in parte diversi (46) e che i dati di 9 trial dell'ondansetron sul vomito post-operatorio hanno dato luogo a 23 pubblicazioni; di particolare interesse è che i trial duplicati erano quelli in cui l'effetto terapeutico era maggiore (47).

Queste osservazioni hanno suscitato allarme per l'integrità e la credibilità delle sperimentazioni cliniche (48,49), evidenziando come anche un disegno intrinsecamente robusto come quello degli RCTs non è impervio a deliberate distorsioni. La soluzione più spesso proposta come la più efficace (ma non necessariamente unica) è quella di registri in cui debbano obbligatoriamente essere riportati tutti gli RCTs all'inizio del loro percorso (43,49), includendo nella registrazione anche i termini del contratto fra industria e ricercatori (50). Iniziative per rendere accessibili i propri trial in programma, in corso o conclusi e per rendere identificabile ogni trial in modo da evitarne la duplicazione non dichiarata sono state prese anche da importanti ditte farmaceutiche (51).

### 3.3.5. RCTs e pratica corrente: efficacia ed "effectiveness"

Un recente editoriale (52) riprende la classica distinzione di A Cochrane tra "efficacy" e "effectiveness". "Efficacy" indica gli effetti dei trattamenti nelle condizioni ideali di un RCT (pazienti con limiti di età predefiniti da un protocollo, liberi da comorbidità e trattamenti associati non previsti dal protocollo, compliance molto elevata, medici molto motivati, follow up accurato). "Effectiveness" (di difficile traduzione in italiano, e pertanto lasciata in inglese) indica gli effetti dei trattamenti nelle variabili condizioni della pratica corrente, che includono la possibilità di età estreme, malattie o trattamenti associati, compliance spesso bassa, ecc.

Il titolo dell'editoriale sopra citato è molto espressivo (52): "efficacy" risponde alla domanda (relativa al trattamento): "can it work?" (può essere utile?); "effectiveness" a una domanda successiva, che è "does it work?" (è utile?). La differenza fra i due concetti di efficacia (nelle condizioni sperimentali degli RCTs) e di "effectiveness" (nella pratica corrente) è di ovvia

rilevanza per chi svolge attività clinica e prescrive trattamenti. Essa suggerisce implicitamente che – a parità di condizioni – sono preferibili trattamenti non solo di efficacia documentata da RCTs, ma che siano sperimentati anche nella pratica corrente, in misura sufficiente a consentire una valutazione di “effectiveness” e di sicurezza, dato che – come si è fatto osservare – gli RCTs hanno una limitata sensibilità per svelare le reazioni avverse.

Tentativi di risposta all’esigenza di valutare la “effectiveness” dei trattamenti post-marketing sono le sperimentazioni di fase quarta, e soprattutto gli studi cosiddetti di “outcome” (esito) (53-56). Questi modelli di studio sono meno standardizzati e di più difficile realizzazione degli RCTs; ma è verosimile che essi entreranno a far parte di un procedimento più completo e realistico di quello attuale di valutazione dei trattamenti.

## Bibliografia

1. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;**317**:141-5.
2. Byar DB et al. Design considerations for AIDS trial. *N Engl J Med* 1990;**323**:1343-8.
3. Hill AB. Medical ethics and controlled trial. *BMJ* 1963;**1**:1043-9.
4. Rothman KJ et al. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;**331**:394-8.
5. Hine LK. Alteplase versus placebo in myocardial infarction. *Lancet* 1988;**2**:1318 (Letter).
6. Geraci E. Enrolment in trial of thrombolysis. *Lancet* 1989;**336**:1069 (Letter).
7. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med* 1997;**337**:847-9.
8. Lurie P et al. Unethical trial of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997;**337**:853-6.
9. Pagliaro L. Randomized Clinical Trial: formal and essential rules. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1994;**8**:88-94.
10. Palestine AG et al. A randomized controlled trial of Foscarnet in the treatment of Cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Ann Intern Med* 1991;**115**:665-73.
11. Ingelfinger FJ. Informed (but uneducated) consent. *N Engl J Med* 1972;**287**:465-6.
12. Cassileth BR et al. Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980;**92**:832-6.
13. Tobias JS et al. Fully informed consent can be needlessly cruel. *BMJ* 1993;**307**:1199-201.
14. GISSI Investigators. Effectiveness of iv thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;**1**:397-402.
15. GISSI 2 Investigators. A factorial randomised trial of Alteplase vs Streptokinase and Heparin and Heparin vs non-Heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;**336**:67-71.
16. Truog RD et al. Is informed consent always necessary for randomized controlled trial? *N Engl J Med* 1999;**340**:804-7.
17. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Group. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices: results of a randomized multicenter clinical trial. *Hepatology* 1994;**20**:618-25.
18. The Diabetes Control of Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-86.
19. Wong DK et al. Effect of Alpha-Interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;**119**:312-23.
20. Naylor CD et al. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;**117**:916-21.
21. Forrow L et al. Absolutely relative: How research results are summarized can affect treatment decisions. *Am J Med* 1992;**92**:121-4.
22. Bobbio M et al. Completeness of reporting trial results: effect on physicians’ willingness to prescribe. *Lancet* 1994;**343**:1209-11.
23. Laupacis A et al. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;**318**:1728-33.
24. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;**310**:452-4.
25. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:673-82.
26. Trehan S, Anderson JL. Thrombolytic therapy. In Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ Eds. Evidence-based Cardiology. *London BMJ Books*;1998:419-44.
27. Peto R, Baigent C. Trial: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ* 1998;**317**:1170.
28. Gurwitz JH et al. Risk for intracranial hemorrhage after Tissue Plasminogen Activator treatment for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1998;**129**:597-604.
29. Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG. Reporting of safety data from randomised trial. *Lancet* 1998;**352**:1752-3.
30. Kobrin I et al. Safety of Mibefradil, a new once-a-day, selective T-type Calcium Channel antagonist. *Am J Cardiol* 1997;**80** (4B):40C-46C.
31. Po AI, Zhang WY. What lessons can be learnt from withdrawal of Mibefradil from the market? *Lancet* 1998;**351**:1829-30.
32. Liberman UA et al. Effect of oral Alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;**333**:1437-43.
33. Black DM et al. Randomised trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;**348**:1535-41.
34. Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of Alendronate. *N Engl J Med* 1996;**335**:1016-21.
35. Mackay FJ et al. United Kingdom experience with Alendronate and esophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;**48**:1161-2.
36. Califf RM et al. Beyond randomized clinical trial: applying clinical experience in the treatment of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1986;**74**:1191-4.
37. Rappaport E. Limiti degli studi clinici, in: La sperimentazione clinica. Principi fondamentali. Roma: *Il Pensiero Scientifico Editore*;1998:61-110.
38. Easterbrook PJ et al. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;**337**:867-72.
39. Vickers A et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trial. *Controlled Clin Trial* 1998;**19**:159-66.
40. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;**315**:640-5.

41. Smith R. An amnesty for unpublished trial. Send us details on any unreported trial. *BMJ* 1997;**315**:622.
42. Kessler DA et al. Therapeutic-class wars – drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med* 1994;**331**:1350-3.
43. Bero L. et al. The publication of sponsored symposiums in medical Journals. *N Engl J Med* 1992;**327**:1135-40.
44. Nathan DG et al. Academia and industry: lessons from the unfortunate events in Toronto. *Lancet* 1999;**353**:771-2.
45. Rennie D. Evidence-Based Medicine and Biomedical Journals. IV Riunione Annuale. *Network Cochrane Italiano*; Palermo 6 Novembre 1998.
46. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation and the integrity of medical research. *Lancet* 1996;**347**:1024-6.
47. Tramèr MR et al. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1998;**315**:635-40 (with an accompanying Editorial by CD Naylor: Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research: ibidem, 617-19).
48. Schwarz RP. Maintaining integrity and credibility in industry-sponsored clinical research. *Controlled Clin Trial* 1991;**12**:753-60.
49. Herxheimer A. Publishing the results of sponsored clinical trial. They are public, not private, property. *BMJ* 1993;**307**:1296-7.
50. Pagliaro L et al. Design of clinical trial, in: Grace ND et al. Portal Hypertension and Variceal Bleeding: An AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) Single Topic Symposium. *Hepatology* 1998;**28**:868-80.
51. Sykes R. Being a modern Pharmaceutical Company. Involves making information available on clinical trial programmes. *BMJ* 1998;**317**:1172.
52. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 1999;**319**:652-3.
53. Delamothe T Ed. Outcomes into clinical practice. London *BMJ Publishing Group* 1994;1-169.
54. Iezzoni LI Ed. Measuring quality, outcomes and costs of care using large databases. The 6th Regenstrief Conference. *Monographic supplement issue of Ann Intern Med* 1997;**127**:666-774.
55. Epstein AM. The outcomes movement – will it get us where we want to go? *N Engl J Med* 1990;**323**:266-70.
56. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996;**124**:832-7.

## Glossario dei termini più frequentemente usati per riportare i risultati di un trial o di una meta-analisi

*Da parte di alcuni lettori è pervenuta richiesta di spiegazioni in merito a termini, indici, numeri, percentuali, utilizzati in pubblicazioni del Bollettino d'Informazione sui Farmaci. Poiché la conoscenza del significato di tali elementi è di fondamentale importanza per una corretta interpretazione di dati clinici e di risultati sperimentali, il Comitato di Redazione del Bollettino ha ritenuto opportuno presentare un GLOSSARIO dei termini più frequentemente presenti in letteratura. Questa rubrica, che si occuperà essenzialmente di elementi che compaiono in studi farmacoterapici, avrà carattere reiterativo (seppure in una versione più limitata) e riporterà anche la corrispondente terminologia inglese di riferimento, specie quando essa è di norma utilizzata nella letteratura nazionale ed internazionale.*

### Sperimentazione (o trial)

Studio finalizzato a valutare l'effetto di un intervento terapeutico o di prevenzione.

La sperimentazione può essere non controllata, controllata ma non randomizzata, o randomizzata (RCT = randomized clinical trial).

Si definiscono controllate le sperimentazioni in cui il trattamento in studio viene valutato in confronto a un altro trattamento (definito di controllo o di riferimento). Il trattamento di controllo può essere farmacologicamente inattivo ("placebo") o attivo.

Sono frequenti le rassegne che riassumono le singole sperimentazioni di uno stesso trattamento. Si definiscono "sistematiche" se effettuano una ricerca esaustiva delle sperimentazioni, le valutano e le riassumono secondo criteri predefiniti. Si definiscono "meta-analisi" le rassegne sistematiche che applicano una specifica metodologia quantitativa alla valutazione delle sperimentazioni.

### End point

Si intende un esito o un evento chiaramente definito, il cui comportamento indica l'effetto del trattamento in sperimentazione.

Gli end point intrinsecamente validi ("true") sono quelli clinicamente rilevanti, di immediato e percepibile interesse per il paziente (ad es., prevenzione di una malattia, più lunga sopravvivenza, migliore qualità di vita). Si definiscono "surrogati" gli end point che si presumono patogeneticamente correlati agli end point "true", che si modificano nello stesso senso di questi e che sono di più facile osservazione (ad es: la risposta virologica e delle transaminasi come indici di remissione o guarigione dell'epatite C).

### EER (Experimental Event Rate)

Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione. Esempio:

pio: incidenza % di neuropatia in diabetici in un trial di trattamento intensivo con insulina: 3% (1).

Bibliografia

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-86.

### CER (Control Event Rate)

Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo di controllo. Esempio: incidenza di neuropatia nei diabetici di controllo (in trattamento convenzionale) del trial DCCT: 10%.

Bibliografia

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-86.

### Intervallo di confidenza 95% (Confidence Interval 95% - 95% CI)

L'intervallo di confidenza (CI), per convenzione espresso generalmente al 95%, viene sempre più usato nella presentazione dei risultati degli studi clinici controllati randomizzati (RCTs) e delle meta-analisi, sostituendo o integrando opportunamente i valori di significatività statistica tradizionali (valori di p) (1). Il concetto di base è che gli studi (RCTs, meta-analisi) informano su un risultato valido per il campione di pazienti preso in esame, e non per l'intera popolazione; il CI al 95% può essere definito (con qualche imprecisione) come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale, valido per l'intera popolazione di pazienti.

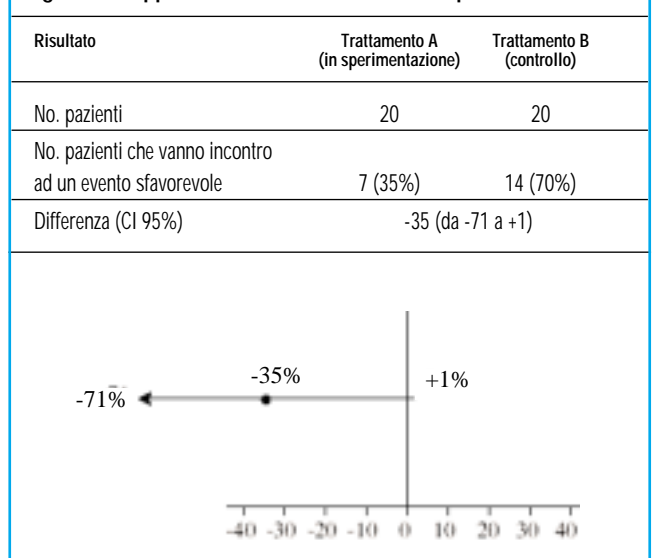
Il CI del risultato di un trial o di una meta-analisi dà informazioni non ricavabili dal valore di p tradizionalmente adottato come indice di significatività statistica. Infatti, il CI dà una doppia informazione: 1) sulla riproducibilità del risultato in altri campioni della popolazione a cui appartiene il campione studiato; 2) sulla significatività statistica: il risultato è statisticamente significativo se il CI non attraversa l'equivalenza tra i due trattamenti studiati.

L'impiego del CI si è rivelato particolarmente utile a capire se il risultato statisticamente negativo di un trial è realmente tale, o se è un falso negativo (2): infatti se il risultato del trial è lontano dall'equivalenza e la non significatività è dovuta ad un CI molto ampio, diventa consistente l'ipotesi di un falso negativo.

Per maggior chiarezza, in figura 1 si riporta un esempio (3): il risultato, la differenza dell'incidenza di eventi sfavorevoli (-35%) in favore del trattamento A in sperimentazione rispetto al trattamento B, non è statisticamente significativa ( $p=0,06$ ). Il CI al 95% di tale risultato è compreso tra -71% dal lato favorevole al tratta-

mento A, e +1% dal lato favorevole al trattamento B. La notevole ampiezza del CI, nettamente asimmetrica a favore di A, indica che il risultato del trial, benché statisticamente non significativo, è compatibile con un effetto terapeutico di A nettamente superiore a quello di B. Nella figura 1, l'equivalenza tra i due trattamenti corrisponde allo zero, poiché il risultato è espresso come differenza di incidenza di effetti sfavorevoli nei due gruppi.

Figura 1: Rappresentazione del CI dell'esempio citato nel testo



In conclusione se si guarda alla precisione degli studi, cioè alla riproducibilità dei loro risultati, essa è tanto maggiore quanto minore è l'ampiezza dell'intervallo di confidenza. Intervalli di confidenza molto ampi indicano una scarsa precisione e riproducibilità di uno studio, e viceversa. Poiché la precisione e riproducibilità di una misura aumentano con l'aumentare del numero di osservazioni, l'ampiezza dell'intervallo di confidenza dei risultati di un trial (o meta-analisi) si riduce al crescere del numero dei pazienti inclusi.

Bibliografia

1. Altman DG. Use of confidence intervals to indicate uncertainty in research findings. *Evidence-Based Medicine* 1996;**1**:102-4.
2. Freiman JA et al. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med* 1978;**299**:690-4.
3. Rothman KJ. A show of confidence. *N Engl J Med* 1978;**299**:1362-3.

### Indicatori di riduzione del rischio di eventi sfavorevoli

#### ARR (Absolute Risk Reduction)

Riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto a quelli di controllo. Corrisponde alla formula:

$$[\text{CER} - \text{EER}]$$

Per esempio, nel trial DCCT, l'incidenza di neuropatia fu del 10% nei controlli (CER) e del 3% nei pazienti randomizzati a trattamento intensivo (EER). ARR è pari a  $[10\% - 3\%] = 7\%$ .

**NNT (Number Needed to Treat)**

Numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Corrisponde alla formula:

$$[1/ARR]$$

arrotondando per eccesso al numero intero.

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a  $[1/7 = 14,3 \text{ arrotondato a } 15]$ .

**RRR (Relative Risk Reduction)**

Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde al rapporto:

$$[CER - EER / CER]$$

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a  $[10 - 3/10] = 0,7 \text{ o } 70\%$

**OR (Odds Ratio)**

Rapporto fra la probabilità di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. E' un altro indice di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula:

$$[EER / 1 - EER] / [CER / 1 - CER]$$

Nell'esempio della neuropatia nel DCCT è pari a  $[7/93] / [10/90] = 0,075/0,11 = 0,68 \text{ o } 68\%$ .

OR è approssimativamente uguale a RRR se il rischio di base nei controlli è basso (<10%); se il rischio di base è alto, OR tende a valori costantemente più lontani dall'unità rispetto a RRR (1). Per varie ragioni, compresa la scarsa comprensione dei clinici, l'uso di OR dovrebbe essere abbandonato (2) e difatti OR non è più riportata nel glossario di Best Evidence (BMJ) e di ACP Journal Club (Ann Intern Med).

**Bibliografia**

1. Sinclair JC, Bracken MB. Clinically useful measures of effect in binary analyses of randomized trials. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**:881-9.
2. Sackett DL et al. Down with odds ratios! *Evidence-Based Medicine* 1996;**1**:164-6.

**Indicatori di aumento della probabilità di eventi favorevoli**

Le stesse formule possono essere usate per esprimere la probabilità di un aumento di eventi favorevoli (esempio: negativizzazione del BK nell'espettorato in un trial di trattamento della tubercolosi polmonare) o la probabilità di reazioni avverse al trattamento (esempio: incidenza di neutropenia grave in un trial di un chemioterapico antitumorale). Queste misure sono assai meno usate di quelle che esprimono la riduzione di un

evento sfavorevole ad opera del trattamento sperimentale. Le sigle relative sono comunque le seguenti:

**ABI (Absolute Benefit Increase)**

Aumento assoluto del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento sperimentale rispetto ai controlli.

Corrisponde alla formula:

$$[EER - CER]$$

Per esempio, in una meta-analisi di 16 RCTs dell'Interferone per il trattamento dell'epatite cronica B HBsAg-positiva (1), l'antigenemia HBs si negativizzò nell' 1,8% dei controlli e nel 7,8% dei pazienti trattati; l'aumento assoluto del beneficio terapeutico è pari a  $[7,8\% - 1,8\%] = 6\%$ .

**Bibliografia**

1. Wong DK et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;**119**:312-23.

**NNT (Number Needed to Treat)**

Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico in un paziente. Corrisponde alla formula:

$$[100/ABI]$$

Nell'esempio in precedenza riportato è  $[100/6] = 16$ .

**RBI (Relative Benefit Increase)**

Aumento relativo del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. RBI corrisponde alla formula:

$$[EER-CER/CER]$$

Nell'esempio riportato è  $[7,8\%-1,8\%/1,8\%] = 3,33\%$ .

**Indicatori di aumento della probabilità di eventi sfavorevoli**

**ARI (Absolute Risk Increase)**

Aumento assoluto del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale rispetto ai controlli. ARI corrisponde alla formula:

$$[EER - CER]$$

**NNH (Number Needed to Harm)**

Numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perchè si manifesti una reazione avversa. Corrisponde alla formula:

$$[100/ARI]$$

**RRI (Relative Risk Increase)**

Aumento relativo del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:

$$[EER - CER/CER]$$

## Nota informativa sul nuovo regolamento per le esenzioni dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie per i pazienti affetti da malattie croniche e invalidanti (D.M. 329/99)

*Da parte del Dipartimento della Programmazione*

Dopo un lungo processo di elaborazione, stimolato dalle osservazioni giunte al Ministero da parte di medici, pazienti, associazioni di cittadini e che vede coinvolti il Consiglio Superiore di Sanità, le Regioni, le Province autonome e le associazioni dei medici, è in fase di prima applicazione il nuovo regolamento per le esenzioni dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie per i pazienti affetti da malattie croniche e invalidanti (D.M. 329/99).

Il Ministero della Sanità, consapevole della delicatezza della fase di passaggio dalla precedente normativa a quella attuale, ha predisposto già dal maggio 1999 un articolato programma di gestione della transizione, con il preciso obiettivo di garantire concretamente la tutela degli assistiti entro i tempi previsti.

Il programma ha avuto come momento predominante l'informazione alle Regioni, alle Aziende/Unità Sanitarie Locali e alle associazioni dei Medici di medicina generale (MMG) e dei Pediatri di libera scelta (PLS), sui contenuti e sulle modalità applicative del decreto. La cura dell'aspetto comunicativo è stata ritenuta necessaria affinché giungessero a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini le informazioni utili a rendere più semplice il momento di transizione, agevolando il percorso dei cittadini.

Con questa lettera diretta ai medici si intende illustrare i principi che hanno determinato la modifica della precedente normativa e facilitare l'applicazione delle nuove norme.

Il decreto ministeriale n. 329/99 è stato emanato in attuazione dell'art. 5, comma 1, del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124 il quale prevede che il Ministro della Sanità individui, con distinti regolamenti, le condizioni di malattia croniche e invalidanti e le malattie rare che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria correlate.

Il rispetto dei criteri dettati dal decreto legislativo (gravità clinica, grado di invalidità e onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento) ha comportato l'ampliamento del numero delle patologie riconosciute esenti (all. 1). Inoltre, è stato ampliato anche il numero delle relative prestazioni, tenendo conto del progresso delle conoscenze scientifiche nel rispetto del criterio generale di appropriatezza ai fini del monitoraggio dell'evoluzione della malattia e della prevenzione delle complicanze.

A titolo esemplificativo si precisa che con riguardo alle patologie cardiovascolari, era precedentemente prevista l'esenzione (D.M.1/2/91) per il monitoraggio della sola terapia anticoagulante; il nuovo decreto prevede l'esenzione anche per le visite di controllo, l'elettrocardiogramma, la radiografia del torace e l'ecocardiogramma doppler a riposo e dopo prova fisica e farmacologica. Analogamente, i pazienti con insufficienza cardiaca in classe III e IV oltre all'elettrocardiogramma, alla radiografia del torace e agli esami di laboratorio necessari al monitoraggio dei farmaci, ora hanno in esenzione anche gli esami di funzionalità epatica e renale, la prova da sforzo e la riabilitazione cardiologica.

Considerate le difficoltà organizzative segnalate dalle Aziende/Unità Sanitarie Locali a perfezionare nei tempi previsti (120 gg) le procedure di loro competenza per la revisione delle esenzioni già rilasciate ai sensi della normativa precedente, il Ministro della Sanità ha invitato gli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome a prorogare l'utilizzo delle attestazioni riconosciute in base al decreto ministeriale 1/2/91 fino al completamento delle procedure di verifica delle precedenti esenzioni. Il recente decreto n. 46 dell' 8 Marzo 2000 prevede che, in attesa dell'aggiornamento del decreto ministeriale 329/99 e comunque non oltre il 31 ottobre 2000, i soggetti già esenti dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie ai sensi del decreto ministeriale 1/2/91 continuano ad esercitare il proprio diritto all'esenzione ai sensi di tale decreto.

Inoltre è stato siglato un accordo tra il Ministero della Sanità, il Coordinamento delle Regioni e delle Province autonome, la Federazione dei Medici di medicina generale (FIMMG) e la Federazione dei Pediatri di libera scelta (FIMP) in base al quale, proprio al fine di evitare disagi ai cittadini e inutili ripetizioni di accertamenti, nella fase di verifica delle esenzioni, le Federazioni dei Medici si impegnano a promuovere, presso i MMG e i PLS, comportamenti volti a supportare gli assistiti nella valutazione della documentazione clinica in loro possesso, utile ai fini del riconoscimento della condizione che dà diritto all'esenzione e a comunicare tali valutazioni alle Aziende/Unità Sanitarie Locali che ne prevedono l'utilizzo, anche mediante una modulistica, e con modalità concordate a livello regionale.

Particolare attenzione merita il caso della verifica delle esenzioni per ipertensione arteriosa, poiché con il nuovo decreto l'esenzione dalla partecipazione al costo è riconosciuta ai pazienti affetti da malattia ipertensiva II e III stadio (secondo indicazioni dell'OMS del 1996). Con il precedente decreto, tutti i pazienti con ipertensione resistente alle misure generali di ordine igienico e dietetico avevano diritto all'esenzione per elettroliti, creatininemia, esame delle urine, radiografia del torace, elettrocardiogramma e fundus oculi. Di conseguenza, venivano esentati anche pazienti con patologia non grave e che, comunque, non avrebbero dovuto sostenere costi rilevanti derivanti da frequenti controlli o da prestazioni costose.

Dopo una approfondita valutazione, condivisa con il Consiglio Superiore di Sanità, è stato deciso di fornire un profilo più ampio di prestazioni in esenzione ai pazienti affetti da ipertensione di grado più elevato, che hanno bisogno di un maggior numero di accertamenti per un adeguato controllo dell'evoluzione della malattia, riconoscendo, quindi, l'esenzione solo ai pazienti con danno d'organo o con danno d'organo e manifestazioni cliniche associate. D'altra parte la tutela dei soggetti affetti da ipertensione di I stadio OMS, cioè senza danno d'organo, dovrebbe, più appropriatamente, essere considerata nei programmi di prevenzione che le Regioni dovranno attivare in attuazione del Piano sanitario nazionale e, in tal caso, le prestazioni erogate in tale ambito sono direttamente escluse dal sistema di partecipazione al costo ai sensi dell'art. 1 comma 4 del decreto legislativo 124/98 (sanitometro).

Per evitare ai pazienti di ripetere visite specialistiche o sottoporsi a ulteriori accertamenti per la definizione della loro condizione, i medici potranno accertare sulla base di precedente documentazione già disponibile se il paziente ha segni di ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma o all'ecocardiogramma, alterazioni al fundus oculi o segni di insufficienza renale. Tutti i pazienti a cui era già stata fatta una diagnosi di cardiopatia, nefropatia ipertensiva o cardionefropatia ipertensiva (codici ICD 9 - CM 402; 403; 404) hanno già i criteri per accedere all'esenzione. Accertando la presenza di tali dati clinici, si eviterà al paziente di doversi sottoporre a ulteriori visite specialistiche, accertamenti di laboratorio o strumentali, consentendogli di usufruire, quanto prima, del nuovo regime di esenzione.

In conclusione, con il nuovo regime, non hanno più l'esenzione i pazienti con ipertensione arteriosa senza lesione d'organo, che peraltro non hanno bisogno di importanti controlli periodici, mentre quelli con grave ipertensione potranno giovare di un più vasto profilo di prestazioni.

L'esigenza di procedere ad una attenta valutazione delle segnalazioni pervenute nella prima fase di attuazione del decreto, anche al fine di superare le difficoltà organizzative delle realtà locali, ha indotto il Ministero a prevedere un parziale aggiornamento dello stesso, in particolare con riferimento ad alcune condizioni di malattia, fra le quali è ricompresa l'ipertensione.

Il Ministero intende pervenire entro breve ad una prima revisione del decreto, i cui contenuti saranno resi noti con sollecitudine, anche tramite questo bollettino.

## CONDIZIONI E MALATTIE CRONICHE E INVALIDANTI ESENTI AI SENSI DEL D.M. 1-2-1991 E DEL D.M. 329/9

Tabella di corrispondenza

DECRETO MINISTERIALE 1-2-1991	Cod. REGOLAMENTO MALATTIE CRONICHE 329/99	REGOLAMENTO "MALATTIE RARE" (in via di predisposizione)
1) AFFEZIONI DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE IN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE	002 AFFEZIONI DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	
2) CARDIOPATIE SCOMPENSATE (N.Y.H.A. classe III e IV)	021 INSUFFICIENZA CARDIACA (N.Y.H.A. classe III e IV)	
3) ANGIOEDEMA EREDITARIO	art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	ANGIOEDEMA EREDITARIO
4) ARTRITE REUMATOIDE	006 ARTRITE REUMATOIDE	
5) DERMATOMIOSITE	art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	DERMATOMIOSITE
6) LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	028 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
7) SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	047 SCLEROSI SISTEMICA (PROGRESSIVA)	
8) SCLEROSI MULTIPLA	046 SCLEROSI MULTIPLA	
9) IMMUNODEFICIENZE CONGENITE	015 DISTURBI INTERESSANTI IL SISTEMA IMMUNITARIO: IMMUNODEFICIENZE CONGENITE E ACQUISITE DETERMINANTI GRAVI DIFETTI DELLE DIFESE IMMUNITARIE CON INFEZIONI RECIDIVANTI (Escluso: INFEZIONE DA HIV) (cfr. cod. 020)	
10) PEMFIGO E PEMFIGOIDI	art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	PEMFIGO PEMFIGOIDI
11) PSORIASI PUSTOLOSIA GRAVE	045 PSORIASI (ARTROPATICA, PUSTOLOSIA GRAVE, ERITRODERMICA)	
12) EMOGLOBINOPATIE E ANEMIE CONGENITE	004 ANEMIE EMOLITICHE EREDITARIE 003 ANEMIA EMOLITICA ACQUISITA DA AUTOIMMUNIZZAZIONE art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	ANEMIE CONGENITE
13) EMOFILIA	033 MALATTIE DA DIFETTI DELLA COAGULAZIONE	
14) FENILCHETONURIA ED ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO	art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	MALATTIE E DISTURBI DEL METABOLISMO
15) GLAUCOMA	019 GLAUCOMA	
16) INSUFFICIENZA RENALE	023 INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	
17) INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA	024 INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA	
18) IPERTENSIONE ARTERIOSA RESISTENTE ALLE MISURE GENERALI DI ORDINE IGIENICO E DIETETICO	031 MALATTIA IPERTENSIVA (II E III STADIO O.M.S.)	
19) MIASTENIA GRAVE E MIOPATIE CONGENITE	034 MIASTENIA GRAVE art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE
20) MORBO DI HANSEN	art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	MALATTIA DI HANSEN

DECRETO MINISTERIALE 1-2-1991	Cod. REGOLAMENTO MALATTIE CRONICHE 329/99	REGOLAMENTO "MALATTIE RARE" (in via di predisposizione)
21) TUBERCOLOSI ATTIVA BACILLIFERA	055 TUBERCOLOSI (ATTIVA BACILLIFERA)	
22) SOGGETTI AFFETTI DA HIV E SOSPETTI	020 INFEZIONE DA HIV cfr. art. 1 D.Lgs. 124/98	
23) DIABETE INSIPIDO	012 DIABETE INSIPIDO	
24) DIABETE MELLITO	013 DIABETE MELLITO	
25) NANISMO IPOFISARIO E SINDROME DI TURNER E ALTRE ENDOCRINOPATIE CONGENITE	039 NANISMO IPOFISARIO art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")  001 ACROMEGALIA E GIGANTISMO 022 INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALE CRONICA (MORBO DI ADDISON) 026 IPERPARATIROIDISMO, IPOPARATIROIDISMO 027 IPOTIROIDISMO CONGENITO, IPOTIROIDISMO ACQUISITO (GRAVE) 032 MALATTIA O SINDROME DI CUSHING 035 MORBO DI BASEDOW, ALTRE FORME DI IPERTIROIDISMO	SINDROME DI TURNER ALTRE ENDOCRINOPATIE CONGENITE
26) NEOPLASIE	048 SOGGETTI AFFETTI DA PATOLOGIE NEOPLASTICHE MALIGNI	
27) PSICOSI	044 PSICOSI	
28) SPASTICITA' DA CEREBROPATIA	art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	MALATTIE DETERMINANTI SPASTICITA'
29) SINDROME E MORBO DI PARKINSON	038 MORBO DI PARKINSON E ALTRE MALATTIE EXTRAPIRAMIDALI	
30) EPILESSIA	017 EPILESSIA	
31) RETINITE PIGMENTOSA	art. 7 D.M. 329/99 (conferma transitoria in attesa del Regolamento "Malattie rare")	RETINITE PIGMENTOSA
32) RETTOCOLITE ULCEROSA E MORBO DI CROHN	009 COLITE ULCEROSA E MALATTIA DI CROHN	
33) FIBROSI CISTICA DEL PANCREAS	018 FIBROSI CISTICA	
34) EPATITE CRONICA ATTIVA E CIRROSI EPATICA, CIRROSI BILIARE PRIMITIVA	008 CIRROSI EPATICA, CIRROSI BILIARE 016 EPATITE CRONICA (ATTIVA)	
35) TRAPIANTO D'ORGANO	052 SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ( RENE, CUORE, POLMONE, FEGATO, PANCREAS, MIDOLLO) 053 SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CORNEA	
36) DONATORI DI SANGUE	cfr. art. 1 D.Lgs. 124/98	
37) DONATORI VIVENTI D'ORGANO E DI MIDOLLO	cfr. art. 1 D.Lgs. 124/98	
38) IPERCOLESTEROLEMIE FAMILIARI	025 IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE e ETEROZIGOTE TIPO IIa E IIb - IPERCOLESTEROLEMIA PRIMITIVA POLIGENICA - IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE COMBINATA - IPERLIPOPROTEINEMIA DI TIPO III	

DECRETO MINISTERIALE 1-2-1991	Cod. REGOLAMENTO MALATTIE CRONICHE 329/99	REGOLAMENTO "MALATTIE RARE" (in via di predisposizione)
I NATI PREMATURI ED IMMaturi E I NATI A TERMINE IN TERAPIA INTENSIVA NEONATALE E PATOLOGIE CORRELATE NEI PRIMI TRE ANNI DI VITA	040 NEONATI PREMATURI, IMMaturi, A TERMINE CON RICOVERO IN TERAPIA INTENSIVA NEONATALE	
I NATI CON GRAVI DEFICIT PSICHICI, FISICI E SENSORIALI	051 SOGGETTI NATI CON CONDIZIONI DI GRAVI DEFICIT FISICI, SENSORIALI E NEUROPSICHICI	
I TOSSICODIPENDENTI IN RELAZIONE AI TRATTAMENTI DI DISASSUEFAZIONE I TOSSICODIPENDENTI RESIDENTI IN COMUNITA' DI RECUPERO	014 DIPENDENZA DA SOSTANZE STUPEFACENTI, PSICOTROPE E DA ALCOOL	
I RICEVENTI DI TRAPIANTI ORGANO-PARENCHIMALI	050 SOGGETTI IN ATTESA DI TRAPIANTO ( RENE, CUORE, POLMONE, FEGATO, PANCREAS, CORNEA, MIDOLLO)	
	005 ANORESSIA NERVOSA, BULIMIA	
	007 ASMA	
	010 CONNETTIVITE MISTA	
	011 DEMENZE	
	029 MALATTIA DI ALZHEIMER	
	030 MALATTIA DI SJOGREN	
	036 MORBO DI BUERGER	
	037 MORBO DI PAGET	
	041 NEUROMIELITE OTTICA	
	042 PANCREATITE CRONICA	
	043 POLIARTRITE NODOSA	
	049 SOGGETTI AFFETTI DA PLURIPATOLOGIE CHE ABBIANO DETERMINATO GRAVE ED IRREVERSIBILE COMPROMISSIONE DI PIU' ORGANI E/O APPARATI E RIDUZIONE DELL'AUTONOMIA PERSONALE CORRELATA ALL' ETA' RISULTANTE DALL'APPLICAZIONE DI CONVALIDATE SCALE DI VALUTAZIONE DELLE CAPACITA' FUNZIONALI	
	054 SPONDILITE ANCHILOSANTE	

## (il) Leggibilità delle prescrizioni ed errori di interpretazione

Una scrittura chiara di un prodotto farmaceutico nel momento della sua prescrizione da parte del medico consente al farmacista una facile lettura e una corretta spedizione della ricetta, con una riduzione assai elevata dei margini di errore. Viceversa, una calligrafia poco chiara o illeggibile può causare interpretazioni erronee con conseguenze talora anche drammatiche.

E' quanto è accaduto in una città del Texas, ove una giuria ha attribuito il decesso di un paziente di 42 anni a una prescrizione illeggibile ed ha imposto al prescrittore di rimborsare la famiglia del paziente per 225.000 dollari. Anche il farmacista che aveva dispensato il farmaco è stato obbligato a versare la stessa cifra.

Il medico, un cardiologo, aveva ricettato Isordil (isorbide dinitrato), 20 mg ogni sei ore, a un paziente anginoso, ma, a causa della scarsa chiarezza di tale prescrizione, il farmacista aveva dispensato Plendil (felodipina). Quest'ultimo è un calcio-antagonista usato nel trattamento dell'ipertensione, la cui dose massima giornaliera è di 10 mg (In Italia, la dose massima giornaliera raccomandata di felodipina - Feloday®, Plendil®, Prevex® - è 20 mg).

Il giorno successivo il paziente ebbe un attacco cardiaco e morì alcuni giorni più tardi.

I membri della giuria giudicarono complessivamente corretta la terapia prescritta, attribuendo il decesso del paziente ad una prescrizione illeggibile. Pertanto, hanno ritenuto medico e farmacista egualmente responsabili dell'errore fatale condannandoli al pagamento di 225.000 dollari ciascuno.

Questo caso solleva ancora una volta il problema della leggibilità della prescrizione medica. L'American Medical Association ha più volte richiamato i medici degli Stati Uniti a prescrivere i farmaci con la massima chiarezza e a controllare se la ricetta è stata compilata con accuratezza e leggibilità.

Anche il Presidente della Federazione degli Ordini dei Medici Italiani, dottor Aldo Pagni, con un intervento ampiamente ripreso dai giornali, è intervenuto di recente su tale questione, richiamando i medici a scrivere con attenzione e chiarezza al fine di evitare errori, danni e richieste di risarcimento da parte dei pazienti.

L'intervento del dottor Pagni non è il solito luogo comune, ma un invito alla responsabilità anche nel momento della scrittura delle ricette, dal momento che le richieste di risarcimento per danni provocati da errori di interpretazione sono, in Italia, oltre diecimila ogni anno.

MEDICAL CENTER HOSPITAL  
500 - 600 W 4TH STREET ODDESSA, TEXAS PH. 333-7111

FOR Varguez, Ramon AGE \_\_\_\_\_  
ADDRESS 11111111111111111111 DATE 4/23/95

NO REFILLS   
REFILLS \_\_\_\_\_  
LABEL

Zordil 20mg # 120 -  
20mg P.O. Q6hrm  
Fenon Sulfate 300mg # 100  
300mg P.O. TID E merle -  
Humulin N  
30 units SQ QAM  
Ram/Kell

PRODUCT SELECTION PERMITTED DISPENSE AS WRITTEN

D.E.A. # \_\_\_\_\_

72887 1-88 34 82 370

Tratto da CMAJ 2000;162:91

## La spesa farmaceutica nel 1999 a carico del SSN

*Stima sulla base dei dati di gen-nov 1999*

La spesa farmaceutica netta a carico del SSN per l'anno 1999 è stata pari a 14.700 miliardi, con un incremento rispetto al 1998 del +11,3%.

L'importo del ticket è stato di 1.586 miliardi, quello della trattenuta a carico delle farmacie di 677 miliardi pari rispettivamente al 9,4% e al 3,9% della spesa lorda (tabella 1).

**Tabella 1: Spesa farmaceutica a carico del SSN 1998-1999 (in miliardi di lire)**

	1998	1999	Δ % 99 vs 98
Spesa lorda	15.375	16.963	+10,3
Ticket	1.570	1.586	+1,0
Sconto farmacie	602	677	+12,5
Spesa netta	13.203	14.700	+11,3
Numero di ricette	310 milioni	328 milioni	+6,0

Rispetto al tetto di spesa stanziato per l'assistenza farmaceutica 1999 (12.596 miliardi), si è registrato uno sfondamento di oltre 2.100 miliardi (+16,6%).

I principali fattori che hanno determinato tale incremento possono essere così schematizzati:

1. *effetto mix*: rappresenta la tendenza allo spostamento delle prescrizioni verso farmaci di recente immissione in commercio solitamente più costosi rispetto a quelli meno cari da più tempo sul mercato (si parla di effetto mix solo nel caso di farmaci con profilo di efficacia e tollerabilità sovrapponibili);
2. *ammissione alla rimborsabilità di nuove categorie di farmaci*: si ricorda che a partire dalla fine del 1998 e nel corso del 1999 sono stati inclusi nel Formulario del SSN farmaci quali ad es.: alendronato, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, eparine a basso peso molecolare, preparati antiglaucoma, ecc.;
3. *aumento dei prezzi per adeguamento alla media europea* (applicazione della seconda tranche);
4. *aumento delle prescrizioni* (come riportato in tabella 1 il numero delle ricette è aumentato del 6%).

In tabella 2 sono riportati i tetti di spesa fissati per gli anni 1997, 1998 e 1999 e la spesa farmaceutica netta registrata negli stessi anni. E' stato quindi calcolato lo sfondamento in valore assoluto e percentuale da cui si evince che nel triennio considerato il tetto è stato superato rispettivamente del 5,8%, 8,2% e 16,7%.

**Tabella 2: La spesa farmaceutica netta a carico del SSN e lo sfondamento del tetto 1997-1999 (in miliardi di lire)**

	Tetto	Spesa netta	Differenza	
			Absoluta	%
1997	11.354	12.106	+752	+6,6
1998	12.200	13.203	+1.003	+8,2
1999	12.596	14.700	+2.104	+16,7

Per quanto riguarda invece il 2000, si ricorda che il tetto inizialmente fissato nella Legge Finanziaria 1998 era pari a 11.810 miliardi; su cui era comunque concesso un incremento pari al 10% che di fatto innalzava il tetto a 12.992 miliardi.

Con la Legge Finanziaria 2000 il tetto è stato portato a 12.650 miliardi specificando tuttavia, che tale onere può registrare un incremento fino al 14% (portandolo così a 14.421 miliardi), fermo restando il mantenimento delle occorrenze finanziarie delle Regioni nei limiti degli stanziamenti complessivi previsti per il medesimo anno.

Il Servizio Sanitario ha così ottenuto per il 2000 un incremento degli stanziamenti per l'assistenza farmaceutica di quasi l'11% rispetto a quanto precedentemente fissato.

Nella tabella 3 si riporta la spesa netta per assistibile in Italia, nelle Regioni e nelle Province autonome di Trento e Bolzano, ottenuta dividendo la spesa netta nazionale e quella di ogni entità territoriale per il numero dei residenti, e il relativo scostamento percentuale rispetto alla media nazionale.

*Si sottolinea che si tratta di una valutazione generale, che non entra nel merito di possibili variabili all'origine delle differenze (es. differenze demografiche, presenza o diversa distribuzione di determinate patologie, variabili socio-economiche, presenza di progetti e attività locali di (in)formazione sull'impiego dei farmaci o di razionalizzazione della spesa, ecc).*

Rispetto ad una spesa media nazionale per assistibile di £ 255.160 i valori più bassi si osservano nelle Province autonome di Bolzano e Trento, con uno scostamento percentuale rispettivamente del -25,1% e -25%, seguiti da Veneto, Valle d'Aosta e Friuli-Venezia Giulia con scostamenti compresi tra -14,7% e -11,7%. D'altra parte, Liguria e Campania fanno registrare valori superiori alla media nazionale rispettivamente del +15% e +12,8%; Lazio, Umbria, Sicilia e Abruzzo si collocano circa ad un +9/+11%.

Tabella 3: Spesa media netta pro-capite anno 1999

Regioni	Popolazione residente 1999 (*)	Spesa netta 1999 (**)	Spesa netta pro-capite	Scostamento %
BOLZANO	459.687	87.882	191.178	-25,1
TRENTO	469.887	89.924	191.374	-25,0
VENETO	4.487.560	976.862	217.682	-14,7
VALLE D'AOSTA	119.993	26.853	223.788	-12,3
FRIULI V. GIULIA	1.183.916	266.863	225.407	-11,7
LOMBARDIA	9.028.913	2.091.360	231.629	-9,2
EMILIA ROMAGNA	3.959.770	926.394	233.951	-8,3
SARDEGNA	1.654.470	398.036	240.582	-5,7
TOSCANA	3.528.563	858.400	243.272	-4,7
PIEMONTE	4.288.051	1.058.790	246.916	-3,2
MOLISE	328.980	82.363	250.359	-1,9
BASILICATA	607.853	152.726	251.255	-1,5
ITALIA	57.612.615	14.700.417	255.160	-
MARCHE	1.455.449	383.168	263.264	+3,2
PUGLIA	4.086.422	1.080.198	264.338	+3,6
CALABRIA	2.064.718	549.241	266.013	+4,3
ABRUZZO	1.277.330	354.893	277.840	+8,9
SICILIA	5.098.234	1.437.087	281.879	+10,5
UMBRIA	832.675	236.906	284.512	+11,5
LAZIO	5.255.028	1.496.902	284.851	+11,6
CAMPANIA	5.792.580	1.666.670	287.725	+12,8
LIGURIA	1.632.536	478.899	293.347	+15,0

(\*) Dati ISTAT 01 gen. 1999.

(\*\*) Fonte: Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (spesa netta in milioni di lire).

Infine, considerando l'incremento di spesa 1999 vs 1998 (grafico 1), si osserva che le due Regioni - Campania e Liguria - caratterizzate storicamente dai costi medi pro-capite più elevati, hanno fatto registrare valori ben al di sotto del +11,3% registrato a livello nazionale: rispettivamente +7,6% e +9,8% .

Diversamente l'incremento maggiore (+23,2%) è da attribuirsi alla Provincia autonoma di Bolzano, che ha il costo medio pro-capite più basso, confermando la tendenza già evidenziata nel periodo 1998-1997. Lombardia, Lazio e Basilicata presentano percentuali di incremento sovrapponibili a quella nazionale.

Grafico 1: Incrementi % della spesa netta 1999 rispetto al 1998

