Ministero della Salute

Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

PROGETTO CRONOS

PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO
DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO
PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Si comunica che la Commissione Unica del Farmaco, su proposta del Comitato Scientifico CRONOS, nella riunione del 2-3 luglio 2002 ha prolungato il piano di monitoraggio del trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer fino a marzo 2003; pertanto tutte le attività inerenti al progetto CRONOS continueranno per ulteriori 6 mesi.

Si ricorda che al Progetto sono dedicati il numero verde ed il sito internet:

NUMERO VERDE 800.76.46.70
www.alzheimer-cronos.org

Farmacovigilanza

Dal 5 novembre 2001 è attiva la RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA per l'acquisizione e la gestione delle schede di segnalazione spontanea di reazione avversa a farmaci.

La rete collega il Ministero, tutte le Aziende Ospedaliere, ASL, IRCCS, Regioni ed Aziende Farmaceutiche.

Ulteriori ed approfondite informazioni sono disponibili all'indirizzo:

www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/farmacovig.jsp

All'interno della sezione degli *Approfondimenti* è consultabile inoltre la voce "NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI", riguardanti le informazioni aggiornate, in base ad analisi accurate, sulla sicurezza dei farmaci e del loro impiego.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

bollettino d'informazione sui farmaci

bollettino d'informazione sui farmaci

SPED. IN ABB. POST. ART. 2, COMMA 20/C,
LEGGE 662/96 - FILIALE DI ROMA

ANNO IX - N. 1-2 2002

EDITORIALE

1 *L'informazione sui medicinali al grande pubblico: l'Europa a una discutibile svolta?*

4 *Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta*

AGGIORNAMENTI

6 *L'arteriopatia obliterante periferica cronica degli arti inferiori nella medicina di base*

LA PAGINA DEL PAZIENTE

15 *La malattia arteriosa periferica*

DALLA LETTERATURA

17 *Prevenzione del diabete: quando un migliore stile di vita è più efficace dei farmaci*

18 *Qual è il migliore approccio alla dispepsia nella medicina generale?*

19 *Eradicazione dell'Helicobacter pylori con una quadruplice terapia di breve durata*

20 *Statine e neuropatia periferica*

21 *L'omeopatia non è di aiuto ai pazienti asmatici con allergia alla polvere di acaro*

21 *Farmaci antinfiammatori non steroidei e tossicità gastrointestinale*

23 *Clopidogrel e sindrome coronarica acuta*

FARMACOVIGILANZA

24 *Cefotetan disodico (APATEF®) e anemia emolitica*

24 *Nimesulide*

24 *Ketorolac (TORADOL® e LIXIDOL®)*

25 *Nefazodone cloridrato (RESERIL®)*

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

26 *Azitromicina: nessun beneficio nella bronchite acuta*

ATTIVITÀ REGOLATORIE

28 *I farmaci a registrazione europea*

ATTUALITÀ

40 *Principi e responsabilità della professione medica*

43 *Orfani sì, ma ricchi!*

FARMACOUTILIZZAZIONE

46 *L'uso degli antibiotici soggetti a Nota in Italia*

INSERTO

Indice generale e analitico 2001

MINISTERO DELLA SALUTE
DIREZIONE GENERALE DELLA VALUTAZIONE
DEI MEDICINALI E DELLA FARMACOVIGILANZA

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE SUI FARMACI
Bimestrale del Ministero della Salute

http://www.ministerosalute.it/medicinali/normativa/sezNormativa.jsp?label=bol

Direttore responsabile: Dott. Nello Martini

Direttore scientifico: Dott. Luigi Bozzini

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

Redattore capo: Dott.ssa Emanuela De Jacobis

Redazione:
Dott. Renato Bertini Malgarini
Dott.ssa Gabriella R. A. Adamo
Dott.ssa Alessandra Corsetti
Dott.ssa Elisabetta Neri
Dott.ssa Linda Pierattini

Eventuali incongruenze cronologiche tra il materiale citato e la data di pubblicazione del BIF sono dovute alla numerazione in arretrato del Bollettino. Fa testo la data di chiusura in tipografia. Questo numero è stato chiuso il 12 settembre 2002.

GLOSSARIO

EER (Experimental Event Rate)
Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione.

CER (Control Event Rate)
Numero percentuale di eventi osservato nel gruppo di controllo.

IC 95% (Intervallo di confidenza 95%)
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; l'intervallo di confidenza 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.

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:
[CER - EER]

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.

RRR (Relative Risk Reduction)
Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:
[CER – EER]/CER

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]
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.

Per varie ragioni, compresa la scarsa comprensione dei clinici, l'uso di OR dovrebbe essere abbandonato, e difatti OR non è più riportata nel glossario di *Best Evidence (BMJ)* e di *ACP Journal Club (Ann Intern Med).*

Indicatori di aumento della probabilità di eventi favorevoli

ABI (Absolute Benefit Increase)
Aumento assoluto del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento sperimentale rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:
[EER - CER]

NNT (Number Needed to Treat)
Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico in un paziente. Corrisponde alla formula:
[100 / ABI]

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

Indicatori di aumento del rischio 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

EDITORIALE

L'informazione sui medicinali al grande pubblico: l'Europa a una discutibile svolta?

Nei Paesi dell'Unione Europea (UE) è vietata la pubblicità diretta ai possibili consumatori dei medicinali erogabili dietro presentazione di ricetta medica, mentre è concessa per i prodotti che, per composizione ed obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza l'intervento di un medico per la prescrizione o la sorveglianza nel corso del trattamento. Questo secondo gruppo di medicinali è essenzialmente rappresentato dai cosiddetti *farmaci da banco* erogabili, se opportuno, dietro consiglio del farmacista. Oltre che nell'UE, questo principio è operante in tutti i Paesi del mondo, con l'eccezione di Stati Uniti e Nuova Zelanda dove la pubblicità diretta ai consumatori è ammessa.

Nel luglio dello scorso anno, la Commissione europea ha proposto una modifica delle norme in vigore nell'UE, al fine di consentire l'informazione diretta ai cittadini in tre aree della farmacoterapia: AIDS/HIV, diabete, asma. Questa modalità di informazione verrebbe sottoposta ad un periodo di prova di cinque anni, a cui far seguire una verifica.

Questa iniziativa merita alcune considerazioni.

1. La proposta si inquadra in un processo più vasto di revisione della legislazione europea sui farmaci, per cui rimandiamo al BIF 6/2001:272-4.

2. Desta molte perplessità che la materia farmaceutica sia posta sotto la giurisdizione della Direzione Generale per le Imprese e non di quella della Sanità Pubblica della Commissione europea, e che la proposta di liberalizzare l'informazione diretta ai cittadini europei provenga dalla prima. Ciò quantomeno fa supporre che considerazioni di natura politica e industriale su sviluppo, produzione e mercato dei medicinali possano essere ritenute più importanti del loro impatto sulla salute dei consumatori.

3. Anche se si afferma che l'iniziativa è stata sollecitata da gruppi di pazienti, la modifica della legge, che riguarda solo un sottogruppo di farmaci utilizzati per malattie particolarmente impegnative, è stata proposta dalla Direzione Generale per le Imprese, la divisione della Commissione europea con speciale interesse e responsabilità su promozione industriale, commercio e business nei Paesi dell'Unione (anche l'EMEA opera nell'ambito di questa Direzione Generale). La Commissione europea non è stata in grado di precisare quali gruppi abbiano formulato la domanda, perché siano state scelte queste tre aree della terapia, e che tipo di verifica sarà attuata alla fine del periodo sperimentale.

4. Chi propugna l'estensione dell'informazione diretta agli utenti sostiene che i cittadini hanno il diritto di sapere, che un soggetto informato diventa partner ideale nella relazione medico-malato e che il coinvolgimento dei pazienti nelle decisioni produce risultati migliori di quelli che normalmente si osservano. Gli eventuali vantaggi della pubblicizzazione diretta dei farmaci esigono però che i pazienti siano informati in modo corretto ed esaustivo sui problemi sanitari di cui sono portatori e sulle loro conseguenze, sulle differenti opzioni terapeutiche, ivi incluse quelle non farmacologiche, sulle incertezze circa gli esiti, i benefici/rischi e i costi individuali e sociali di ciascuna opzione. È quantomeno improbabile, se non impossibile, che la pubblicità sui farmaci (o, comunque la si chiami, l' "informazione diretta" gestita dalle ditte farmaceutiche) apporti tutti questi elementi informativi in modo da consentire una scelta critica da parte dei consumatori.

5. L'informazione ai pazienti dev'essere esauriente ed obiettiva. Solo istituzioni indipendenti possono produrre questo tipo di informazione. Le ditte, comprensibilmente, tenderebbero ad enfatizzare i meriti e a sottacere i difetti e i limiti dei loro prodotti.

6. Il divieto di pubblicità diretta dei medicinali soggetti a prescrizione medica risponde a diverse esigenze e finalità, ma fondamentalmente è un elemento di tutela della salute pubblica. L'informazione al grande pubblico è di norma promossa dai produttori di farmaci e, per tal motivo, difficilmente può essere obiettiva ed imparziale. Dal 1997 al 2001 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha notificato alle varie aziende farmaceutiche degli Stati Uniti ben 94 avvisi di violazioni commesse in materia di pubblicità sui farmaci diretta ai cittadini, per la maggior parte costituite da enfatizzazione dei benefici e minimizzazione dei rischi (1).

7. L'esperienza maturata negli USA e in Nuova Zelanda dimostra che l'informazione diretta agli utenti si è focalizzata solo su un numero limitato di farmaci "blockbuster", con grandi investimenti di capitale. Secondo *Health Action International* (una rete internazionale di gruppi di consumatori che si interessano di sanità), nel 2000 le aziende farmaceutiche hanno speso negli USA oltre il 95% dei loro budget pubblicitari a

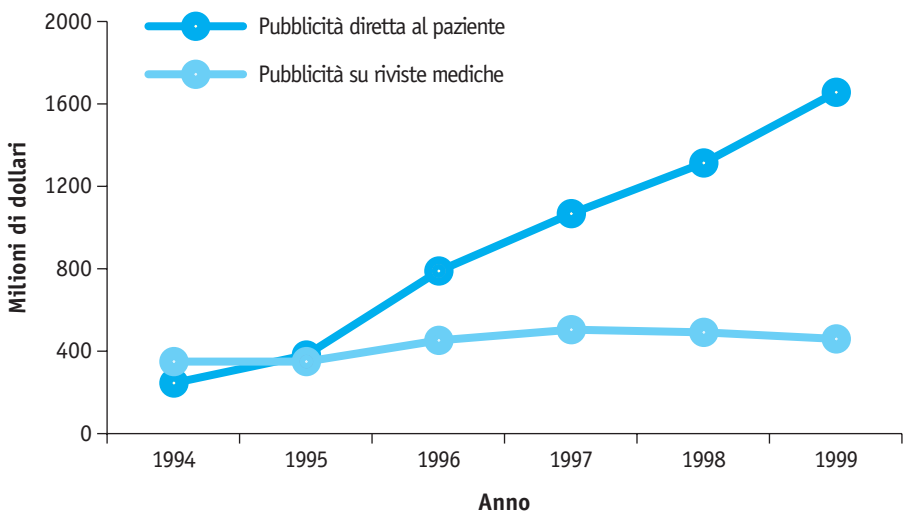
favore di 50 farmaci, ottenendo vendite al dettaglio pari a 41,3 miliardi di dollari, cifra che costituisce all'incirca un terzo della spesa farmaceutica statunitense complessiva (2). I primi 10 prodotti tra i 50 più pubblicizzati negli Stati Uniti nel 2000 e le relative vendite sono riportati in Tabella 1.

8. L'informazione diretta ai consumatori è altamente redditizia sul piano economico: un dollaro speso in pubblicità televisiva ha un ritorno di 1,69 dollari in vendite; un dollaro in pubblicità su un giornale ha un ritorno di 2,51 dollari (3).

Tabella 1. I dieci prodotti a maggior investimento pubblicitario diretto ai consumatori negli USA e relative vendite nel 2000 (4)

Farmaco	Indicazione	Spesa per pubblicità diretta ai consumatori (milioni di $)	Vendite (milioni di $)
VIOXX® (rofecoxib)	Artriti	160,8	1518
PRILOSEC® (omeprazolo)	Ulcera/reflusso	107,5	4102,2
CLARITIN® (loratadina)	Allergia	99,7	2035,4
PAXIL® (paroxetina)	Ansia/depressione	91,8	1808
ZOCOR® (simvastatina)	Ipercolesterolemia	91,2	2207
VIAGRA® (sildenafil)	Impotenza	89,5	809,4
CELEBREX® (celecoxib)	Artriti	78,3	2015,5
FLONASE® (fluticasone)	Allergia	73,5	618,7
ALLEGRA® (fexofenadina)	Allergia	67	1120,4
MERIDIA® (sibutramina)	Obesità	65	113,2
Totale		**924,3**	**16.347,8**

Figura 1. Spese per inserzioni pubblicitarie per farmaci sostenute da case farmaceutiche (1994-1999)



Fonte: Il Pensiero Scientifico Editore (Care Anno IV – gen/feb 2002, pag. 21)

9. I 50 prodotti soggetti a prescrizione medica maggiormente pubblicizzati negli USA hanno inciso per 9,94 miliardi di dollari su 20,8 miliardi di incremento della spesa farmaceutica USA 1999 – 2000, il che significa che rappresentano il 47,8% di tale aumento (4). A ciò si aggiunge che gli spettatori televisivi americani sono sottoposti a una media di 9 spazi pubblicitari al giorno dedicati ai farmaci.

10. Le modalità con cui medico e paziente sono informati influenzano notevolmente le abitudini e le attitudini di entrambi (5); nei due Paesi in cui è permessa, l'informazione genera domanda da parte della gente e il medico abitualmente acconsente a tali richieste.

11. La pubblicità per i prodotti farmaceutici è resa necessaria dal progressivo impoverimento in termini d'innovatività che caratterizza il mercato. Spesso mancano prove di un qualsiasi vantaggio per i pazienti dall'uso dei nuovi farmaci. In assenza di caratteri innovativi la conquista di una fetta di mercato è affidata alla pubblicità.

Appare condivisibile la conclusione di un editoriale recentemente pubblicato su *Lancet* in cui si afferma: "Un'analisi esauriente su beneficio-rischio-costo dell'informazione diretta ai consumatori non è stata fatta, soprattutto perché l'operazione è difficile e costosa da eseguire con appropriatezza. Le proposte della Direzione Generale per le imprese della Commissione europea tese ad un allentamento delle norme sull'informazione diretta in Europa, in particolare per quanto concerne la verifica dopo un periodo di prova, necessitano di chiarimenti e di una valutazione franca. Fino a quel momento, i potenziali svantaggi dell'informazione diretta dei medicinali, così come sono emersi dall'esperienza degli Stati Uniti e della Nuova Zelanda, superano ogni vantato beneficio"(1).▲

Bibliografia

1. Europe on the brink of direct-to-consumer drug advertising. Editorial. *Lancet* 2002;**359**:1709.
2. HAI - Health Action International. Direct-to consumer prescription drug advertising – The European Commission's proposals for legislative change. *In http://www.haiweb.org/* (accessibilità verificata in luglio 2002).
3. PERQ/CHI, 1999. Magazines: a healthy diagnosis. In *www.magazine.org* (accessibilità verificata in luglio 2002).
4. Findlay S. Prescription drugs and mass media advertising. National Institute of Health Care Management. Washington DC. In *www.nihcm.org* (accessibilità verificata in luglio 2002).
5. Misselbrook D, Armstrong Q. Patient's responses to risk information about benefits of treating hypertension. *BMJ* 2001;**51**:276-9.

Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta

Il decreto 10 maggio 2001 sulla sperimentazione in medicina generale deve senz'altro essere considerato uno dei momenti più significativi della legislazione farmaceutica degli ultimi anni. La sua centralità ne sottolinea in modo adeguato l'importanza e le implicazioni. Nella programmazione del *BIF* non c'era stata finora l'opportunità di inserire un commento puntuale sul significato di questo decreto, che non è evidentemente di stretta pertinenza per gli ambiti di interesse del *BIF* stesso. La nota informativa inviata all'inizio di quest'anno dalla Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza a tutti i comitati etici per segnalare l'attivazione delle procedure di valutazione dei protocolli prevista per i primi due anni a livello centrale, fornisce ora un'opportunità non differibile per commentare alcuni aspetti che permettono anche di riprendere tematiche che costituiscono un filo conduttore prioritario del *BIF*.

È chiaro per altro che con questa nota si rimanda, per riflessioni più organiche e proposte spesso proprio da medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, ai diversi commenti (articoli, editoriali) che negli ultimi due anni, in modo particolare, sono comparsi sulle riviste del settore, riflettendo un'attività forse ancor più intensa, di dibattiti e di incontri centrati sul ruolo, le metodologie e le specificità della ricerca in medicina generale.

1. La "novità" del decreto sulla sperimentazione in medicina generale/pediatria di libera scelta (MG/PLS) è quella del ritorno alla normalità: i problemi devono essere studiati là dove di fatto esistono, e da chi li prende quotidianamente in carico.

2. Molto sobriamente, rimandando al quadro generale della sperimentazione, si dichiara che MG/PLS sono un luogo di produzione di conoscenza (specificamente per problemi di rilevanza per la salute pubblica), e non semplicemente lo scenario in cui misurare il grado di obbedienza alle conoscenze esistenti.

3. La valutazione a livello centrale si concentra e si esercita sulla verifica della coerenza dei protocolli con questi due aspetti. Essa certifica in modo indipendente che l'oggetto della ricerca può veramente rappresentare un passo in avanti verso il diritto di pazienti-cittadini ad avere risposte più adeguate ai bisogni. È come un "giudizio di notorietà" del quesito che si vuole esplorare e perciò della sua legittimità.

4. Nella sobrietà assoluta della sua formulazione, il decreto è di fatto una provocazione per MG/PLS: le domande dovrebbero letteralmente "piovere" all'attenzione della CUF, e dilagare quindi alle Commissioni e Comitati Etici delle ASL.

Non ci sono di fatto dubbi che i quesiti in cerca di sperimentatori responsabili nelle aree proprie soprattutto della MG sono molti: così com'è certo che le metodologie che sono state via via sviluppate in questo campo sono sufficientemente semplici per poter diventare operative senza sforzi particolarmente gravosi in quella grande multicentrica rete naturale di ricerca che è la pratica medica di tutti i giorni. I mesi passati dall'entrata in vigore dei decreti non sono per altro stati testimoni di una "alluvione di domande", tutt'altro. Ci sono state regioni che si sono mosse per tracciare un quadro operativo per ASL-Commissioni-Comitati (il testo della Regione Lombardia è stato il primo, cui altri sono seguiti); le iniziative di formazione si sono moltiplicate, con sponsorizzazioni, contenuti, obiettivi tra i più disparati.

Ciò che ancora fa fatica ad emergere è una progettualità reale della MG e della PLS. Il tempo passato può essere troppo breve, dopo anni di paralisi più o meno obbligata (o subita?). Non sono chiari tanti punti relativi a chi paga e come, e l'industria, tradizionale promotore di sperimentazione, sta preparandosi e preparando? Il *BIF* non è certo il luogo per discutere questo problema. Si può constatare - provocare positivamente - che la "regola d'oro" è quella che dice: le aree di diagnosi e d'interventi caratterizzate dall'incertezza sono obbligatoriamente aree di sperimentazione, per non esporre troppo a lungo cittadini-pazienti al rischio delle decisioni "ignoranti-empiriche". Come osservatorio e testimone dell'abbondanza di informazioni incerte, il *BIF* può soltanto sottolineare l'urgenza di una risposta più produttiva e creativa alla provocazione della legge.

5. I due testi più autorevoli vicini allo spirito del decreto, che forniscono anche il retroterra culturale e politico più rappresentativo del perché è importante e tempestiva una sperimentazione ricca ed innovativa - per indipendenza e rilevanza di temi - sono rappresentati da:

- l'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki (2000) (v. *BIF* 4-5/2001:152) con tutte le polemiche e i commenti che le sono seguiti a livello internazionale, per il suo accento sul diritto dei pazienti-cittadini ad avere effettivamente dalla sperimentazione "qualcosa in più", rispetto a quanto già disponibile;

- la dichiarazione dell'ISDB (v. *BIF* 6/2001:209-14), sulla necessità di un'interpretazione coerente ed aggiornata del concetto di "novità terapeutica".

A questi due testi si unisce l'augurio per tutti i MMG ed i PLS a divenire gli attori protagonisti di un tempo di produttività culturale molto stimolante. Come si può constatare, le procedure di "controllo" sono sufficientemente semplici e dirette per essere un contributo ed una spinta, non certo un freno a questa nuova fase della sperimentazione in Italia.▲

La portata innovativa del decreto 10 maggio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale - serie generale - n.139 del 18 giugno 2001, si evince sin dall'art.1, in base al quale *le sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase III e particolari sperimentazioni di fase IV (di specifico interesse per la rilevanza della patologia, dell'intervento terapeutico e delle dimensioni del campione) possono essere effettuate dai medici di medicina generale (MMG) e dai pediatri di libera scelta (PLS).*

Tali sperimentazioni cliniche *si riferiscono alle affezioni non richiedenti ricovero ospedaliero*, cosicché *le attività di sperimentazione possono essere condotte in sede extra-ospedaliera*, ossia *presso gli ambulatori di medici singoli e/o associati dotati delle caratteristiche (logistica, strumentazione, ecc.) minime necessarie alla conduzione della sperimentazione nel rispetto del protocollo di studio, dei principi di Buona pratica clinica ICH-GCP (International Conference Harmonisation – Good Clinical Practice)* - Allegato1, punto 1.4.

Al fine di garantire la professionalità nel corso dell'espletamento di siffatto incarico, i MMG e i PLS *debbono essere inclusi in apposito registro, istituito e aggiornato ogni sei mesi da ciascuna azienda sanitaria locale (ASL*).

Essi sono autorizzati dal Direttore Generale della stessa azienda ASL, previo parere del proprio Comitato etico o di quello di riferimento individuato dalla regione (punto1.2. dell'allegato n.1).

Inoltre, *il Ministero della Salute svolge attività di formazione finalizzate a migliorare le competenze nella ricerca clinica dei MMG e PLS* (art.1, comma 3).

Per quanto riguarda, invece, la prevenzione di eventuali conflitti di interesse, il decreto **vieta agli sperimentatori di intrattenere rapporti economici diretti con gli sponsor.** Ai sensi dell'art. 3, infatti, *ogni eventuale rapporto di natura economica relativa agli sperimentatori deve essere intrattenuto dalla ASL che deve provvedere alla stipula della convenzione*.

L'arteriopatia obliterante periferica cronica degli arti inferiori nella medicina di base

1. Premessa

L'aterosclerosi è la causa più frequente dell'arteriopatia obliterante periferica (AOP) degli arti inferiori: il restringimento o l'ostruzione di arterie provocati da un processo aterosclerotico in atto riduce il flusso di sangue nelle gambe durante l'attività fisica o anche a riposo. L'AOP può presentarsi in modi diversi, dall'insufficienza arteriosa asintomatica al dolore in seguito a deambulazione (*claudicatio intermittens*) e a riposo, la cui intensità è direttamente proporzionale al grado di interessamento vasale e allo sviluppo di circoli collaterali. Nelle forme più gravi di AOP, i pazienti sono colpiti da ischemia critica degli arti inferiori, con deterioramento della loro funzionalità, tanto che talora ne può essere richiesta la rivascolarizzazione chirurgica o, addirittura, l'amputazione. Poiché l'AOP è quasi sempre espressione di un processo aterosclerotico grave e diffuso, quanti ne sono colpiti presentano un rischio elevato di complicazioni cardiache e cerebrovascolari, soprattutto se non ricevono consigli ed indicazioni per attuare adeguati interventi di prevenzione e terapia.

2. Profilo dell'arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori

L'AOP è di solito provocata da processi aterosclerotici in atto a livello dell'aorta addominale inferiore, dell'arteria iliaca, femorale, poplitea (1,2), che riducono il flusso di sangue nei vasi delle gambe, soprattutto durante l'attività fisica. La sintomatologia che consegue a stenosi od occlusione associate alle placche aterosclerotiche è molto variabile, dipendendo dal grado di ostruzione arteriosa e dallo sviluppo di circoli arteriosi collaterali negli arti inferiori. In rapporto alla sua gravità, l'AOP può pertanto presentarsi in modi differenti, variando dalla forma asintomatica, alla condizione sintomatica (debolezza muscolare, *claudicatio intermittens*) fino all'ischemia critica degli arti, in cui parte o tutta la funzionalità degli stessi è messa a repentaglio dal processo patologico in atto (3).

Il sintomo caratteristico precoce e più frequente dell'AOP, conseguente ad occlusione dell'arteria femorale superficiale, è la *claudicatio intermittens*, rappresentata da dolore crampiforme ai muscoli delle gambe (solitamente in uno o entrambi i polpacci) durante la deambulazione, soprattutto quando si cammina in salita, dolore che sparisce in pochi minuti rallentando il passo o riposandosi. La sindrome aterosclerotica aorto-iliaca, meno frequente, può provocare dolore indotto da esercizio fisico ai quadranti inferiori della schiena, alle natiche o alle cosce, oltre a impotenza sessuale (sindrome di Leriche).

Se la *claudicatio* progredisce in gravità, il dolore può manifestarsi anche a riposo, in particolare durante quello notturno. Una minoranza di pazienti presenta una progressione dell'AOP verso un'ischemia severa degli arti, con formazione di ulcere o gangrena, tanto da richiedere, nelle forme più gravi, la rivascolarizzazione chirurgica o l'amputazione dell'arto colpito.

L'evoluzione del quadro clinico dipende dal grado di ostruzione delle arterie interessate e dall'integrità ed efficienza dei circoli collaterali.

Bibliografia

1. Cary NRB. Pathology of peripheral arterial disease. In: Tooke JE, Lowe GDO (Eds). Texbook of vascular medicine. London: Arnold, 1996:143-8.
2. Ruckley CV. Symptomatic and asymptomatic disease. In: Fowkes FGR (Ed). Epidemiology of peripheral vascular disease. London: Springer, 1991:97-108.
3. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Eur J Vasc Surg*:1992;6(Suppl A):1-32.

3. Fattori di rischio di AOP

I principali fattori di rischio di AOP sono gli stessi riconosciuti per altre aree vascolari, vale a dire età, fumo, diabete, ipertensione, iperlipidemia, iperomocisteinemia, sesso maschile. Attualmente sono indagati altri potenziali fattori di rischio che si ritengono correlati, in vario modo e grado, alla patologia vascolare.

L'incidenza di AOP aumenta con l'*età*, con la maggioranza di pazienti sintomatici oltre i 60 anni (1): è intorno allo 0,6% in soggetti di età compresa tra i 45-54 anni, 2,5% tra i 55-64 anni, 8,8% tra i 65-74 anni (2). L'AOP tende ad essere due volte maggiore nei *maschi* rispetto alle donne tra 50 e 70 anni, ma quasi identica dopo i 70 anni (1,3,4).

Fattore di rischio altrettanto importante di patologia occlusiva aterosclerotica dei grandi vasi e di AOP è il *diabete mellito* (5-7). Circa il 25% dei pazienti di una determinata area geografica che si sottopongono a rivascolarizzazione degli arti inferiori è diabetica (8), e i soggetti diabetici hanno sette probabilità in più di amputazione degli arti rispetto ai non diabetici (9,10). Tuttavia, tale aumentato rischio ha probabilmente origine multifattoriale, dipendendo innanzitutto dal pro-

cesso aterosclerotico più distale e generalizzato dei diabetici, ma anche dalla concomitante neuropatia sensoriale periferica che può favorire l'ulcerazione traumatica (11). Va inoltre sottolineato che anche un'alterata tolleranza al glucosio è correlata a sviluppo di *claudicatio*, con un rischio che aumenta rispettivamente di due volte negli uomini e di quattro nelle donne (12).

Il *fumo* è forse il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di AOP, ancora più strettamente correlato a tale patologia che alla coronaropatia (7). Tutti gli studi epidemiologici sulla AOP degli arti inferiori hanno confermato che il fumo contribuisce fortemente allo sviluppo di tale patologia ed alla sua progressione verso le manifestazioni più deleterie (*claudicatio* invalidante, ischemia critica, amputazione) (10-14). La probabilità d'insorgenza di AOP è circa doppia nei fumatori rispetto ai non fumatori e la gravità della patologia è correlata alla quantità di sigarette fumate e alla durata del tempo in cui si è fumato (15). È tre volte più probabile che i forti fumatori sviluppino *claudicatio* rispetto ai non fumatori (16).

L'*ipertensione* è un fattore di rischio comune e importante di disordini vascolari, compresa l'AOP. Tra i soggetti ipertesi alla prima visita, circa il 2-5% presenta *claudicatio*, e tali percentuali tendono ad aumentare con l'età, mentre il 35-55% dei pazienti con AOP alla prima visita mostra anche di essere iperteso (17). In presenza di ipertensione e di AOP esiste un rischio notevolmente aumentato di infarto del miocardio e di ictus. Nonostante questa evidenza, nessuno dei grandi studi sul trattamento antipertensivo è stato adeguatamente indirizzato a verificare se la riduzione della pressione arteriosa determini una riduzione dell'incidenza di AOP, e per tale motivo esiste l'ovvia necessità di condurre studi di esito in tale direzione per chiarire questi aspetti (17).

Circa il 50% dei pazienti con AOP presenta *iperlipidemia*. Nello Studio Framingham, una colesterolemia a digiuno > 270 mg/dL è stata associata ad un raddoppio dell'incidenza di *claudicatio* (18). Anche se altri studi non hanno confermato la correlazione AOP/ipercolesterolemia, è stato tuttavia osservato che il trattamento dell'iperlipidemia riduce la progressione dell'aterosclerosi e l'incidenza della *claudicatio*. I risultati di due studi attualmente in corso sul trattamento di pazienti dislipidemici con *claudicatio* dovrebbero ulteriormente chiarire l'utilità della riduzione dell'iperlipidemia in soggetti con AOP accertata (17).

L'*iperomocisteinemia* è un fattore di rischio di vasculopatia aterosclerotica per vasi periferici, coronarici e cerebrali, su cui si sta concentrando l'interesse degli studiosi (20-22). Tra l'altro, è stato osservato che il grado di progressione della *claudicatio* è significativamente correlato ai livelli di omocisteina plasmatici (22). Non esistono tuttavia, al momento, studi che abbiano esaminato se il trattamento dell'iperomocisteinemia riduca gli eventi ischemici, per cui non potranno essere fatte raccomandazioni in merito a questo fattore di rischio (23).

Bibliografia

1. Dormandy JA, Ray S. The natural history of peripheral arterial disease. In: Tooke JE, Lowe GDO (Eds). *Textbook of vascular medicine.* London: Arnold, 1996:162-75.
2. Stoffers HE et al. Prevalence in general practice. In: Fowkes FGR (Ed). *Epidemiology of peripheraI vascular disease.* London: Springer, 1991:109-15.
3. Cary NRB. Pathology of peripheral arterial disease. In: Tooke JE, Lowe GDO (Eds). *Texbook of vascular medicine.* London: Arnold, 1996:143-8.
4. Vogt MT et al. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol* 1992;**45**:529-42.
5. Widmer LK et al. Risk profile and occlusive periphery artery disease (OPAD). In: *Proceedings of the 13th International Congress of Angiology;* June 1985; Athens, Greece;28.
6. Stout RW. Diabetes, atherosclerosis and aging. *Diabetes Care* 1990;**13**(Suppl 2):20-23.
7. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. *JAMA* 1972;**221**:661-6.
8. Farkouh ME et al. Influence of coronary heart disease on morbidity and mortality after lower extremity revascularization surgery: a population-based study in Olmsted County, Minnesota (1970-1987). *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:1290-6.
9. Jonason T, Ringqvist I. Factors of prognostic importance for subsequent rest pain in patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand* 1985;**218**:27-33.
10. Hughson WG et al. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *BMJ* 1978;**1**:1379-81.
11. Weitz JI et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;**94**:3026-49.
12. Criqui MH et al. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease. An analysis of risk factors. *Am J Epidemiol* 1989;**129**:1110-19.
13. Reunanen A et al. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med Scand* 1982;**211**:249-56.
14. Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J Chronic Dis* 1981;**34**:261-9.
15. Lifestyle measures to tackle atherosclerotic disease. *DTB* 2001;**39**:21-4.
16. Powell JT. Smoking. In: Fowkes FGR (Ed). *Epidemiology of peripheraI vascular disease*. London: Springer, 1991:141-54.
17. Makin A et al. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens* 2001;**15**:447-54.
18. Kannel WB et al. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970;**41**:875-83.
19. Criqui MH. Systemic atherosclerosis risk and the mandate for intervention in atherosclerotic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;**88**(7B):43J-7J.
20. Clarke R et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;**324**:1149-55.
21. Molgaard J et al. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *J Intern Med* 1992;**231**:273-9.
22. Taylor LM et al. The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1991;**13**:128-36.
23. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002;**112**:49-57.

4. Prognosi di AOP

La storia naturale dell'AOP è stata valutata in vari studi, sia relativamente alla progressione della malattia a livello degli arti inferiori, sia in merito a morbilità/mortalità connesse alla presenza di una concomitante patologia aterosclerotica diffusa e generalizzata (1). Per quanto concerne gli arti, i sintomi della *claudicatio* sono sorprendentemente benigni, essendo il rischio di amputazione nettamente inferiore a eventi cardiovascolari e alla mortalità legati alla comorbidità (2). Tra pazienti con *claudicatio* seguiti per 5 anni, il 75% circa rimane stabile o migliora sul piano sintomatico presumibilmente in seguito a sviluppo di circoli collaterali, il 20% sviluppa un aggravamento della *claudicatio* e il 5% presenta ischemia critica degli arti inferiori (3). Il classico studio di Bloor del 1961 ha evidenziato un'incidenza di amputazioni maggiori nel 7% dei pazienti con *claudicatio* dopo 5 anni e nel 12% dopo 10 anni (4); dati più recenti confermano che l'amputazione è un evento abbastanza raro, con rischio a 5 anni del 2% (5). L'amputazione è invece molto più frequente una volta che i sintomi del dolore a riposo o le ulcerazioni tissutali diventano manifesti (ischemia critica degli arti): in uno studio prospettico condotto in Italia, il rischio di amputazioni maggiori è risultato del 12,2% dopo solo tre mesi in caso di dolore a riposo o di ulcerazione ischemica (6); il rischio aumenta ulteriormente se il paziente continua a fumare o in presenza di diabete.

Va tuttavia ulteriormente sottolineato che l'AOP, sia asintomatica che sintomatica, è un segno indipendente di un quadro più ampio di aterosclerosi generalizzata e una spia del rischio di mortalità cardiovascolare notevolmente aumentato. L'AOP sintomatica si accompagna a un rischio di mortalità di almeno il 30% entro 5 anni e di quasi il 50% entro 10 anni, soprattutto per infarto del miocardio (60%) o di ictus (12%) (7). Il rischio è più che raddoppiato in caso di AOP grave (necessitante di intervento chirurgico), ma anche i pazienti asintomatici (indice di pressione sistolica caviglia/braccio < 0,9) presentano un rischio aumentato da due a cinque volte di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (7).

Tenuto conto di tutto ciò, si intuisce come una diagnosi precoce di AOP sia particolarmente importante al fine di instaurare una prevenzione secondaria efficace ed una corretta terapia.

Bibliografia

1. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001;**358**:1257-64.
2. Newman AB et al. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993;**270**:487-9.
3. Dormandy JA, Ray S. The natural history of peripheral arterial disease. In: Tooke JE, Lowe GDO (Eds). *Textbook of vascular medicine*. London: Arnold, 1996:162-75.
4. Bloor K. Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities. *Ann R Coll Surg Engl* 1961;**28**:36-51.
5. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2000;**31**(Suppl 1):S1-296.
6. The ICAI Group. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;**14**:91-5.
7. Tierney S et al. ABC of arterial and vascular disease. Secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000;**320**:1262-5.

5. Diagnosi di AOP

Il razionale per una diagnosi precoce di AOP consiste nel fatto che l'intervento successivo attuato con decisione sui fattori di rischio può ridurre significativamente la morbidità e la mortalità da AOP e da malattia aterosclerotica sistemica. Lo *screening* routinario di AOP in soggetti asintomatici non è tuttavia consigliato; sintomi e segni sono invece da indagare in pazienti a rischio di tale patologia o con evidenza clinica di malattie vascolari in atto. I pazienti con i sintomi e i segni di AOP acuta o cronica presentano di solito almeno un fattore di rischio per tale patologia e, di frequente, altri elementi clinici tipici della malattia aterosclerotica (ad esempio: angina, storia di infarto del miocardio, ictus) (1).

Una diagnosi differenziale permette di distinguere la *claudicatio* dal dolore agli arti inferiori di origine non vascolare. Una *claudicatio* franca si osserva quando un paziente, deambulando per una certa distanza, manifesta un dolore di tipo crampiforme alle gambe, che cessa in pochi minuti di riposo, anche se il soggetto resta in piedi; viceversa, il dolore causato da lesioni a strutture nervose non si risolve sospendendo la deambulazione e, anzi, può peggiorare restando in piedi o seduti (2).

La localizzazione del dolore è la chiave per situare l'occlusione arteriosa: la *claudicatio* del polpaccio è tipicamente il risultato di una lesione sclerotica dell'arteria femorale superficiale, mentre il dolore a livello di anche, cosce, glutei si manifesta in seguito a restringimento delle arterie aorta ed iliache (2).

Il livello anatomico delle stenosi arteriose può essere altresì rilevato mediante palpazione delle pulsazioni a livello dei distretti femorale, popliteo e della caviglia: se la patologia è confinata all'arteria femorale superficiale, si avranno pulsazioni normali a livello femorale, ma ridotte o assenti a livello popliteo o della caviglia; i pazienti con lesione aorto-iliaca non presentano neanche le pulsazioni femorali (2).

In pazienti con storia di *claudicatio* non è essenziale una conferma obiettiva della diagnosi; tuttavia, se esiste qualche dubbio, si può ricorrere alla misurazione dell'indice di pressione sistolica caviglia/braccio (ABPI: *Ankle Brachial Pressure Index*). Tale indice si ottiene (per ogni gamba) dividendo la più alta pressione sistolica registrata nella rispettiva caviglia per il valore sistolico più alto rilevato al braccio (15). Di norma, vi è un'amplificazione della pressione sistolica ad un grado più elevato nella gamba, essendo la pressione sistolica a livello della caviglia maggiore di quella del braccio. Ciò significa che i valori pressori alle tibiali anteriori e posteriori della caviglia dovrebbero essere almeno uguali o superiori a quelli rilevati al braccio. Pertanto, una ABPI normale è ≥ 1 (a causa della variabilità delle misurazioni, è accettato come normale un valore $\geq 0,95$, con un *range* di variazione $\pm 0,15$). Valori inferiori a 0,92 indicano un'arteriopatia; valori superiori a 0,5 ma inferiori a 0,9 possono associarsi a *claudicatio*; per valori al di sotto di 0,5 si osservano dolore a riposo, ulcerazione ischemica o gangrena (3). Anche in assenza di sintomi, i pazienti con

valori bassi di ABPI (ad esempio, meno di 0,7) presentano un'arteriopatia periferica di grado maggiore e il loro rischio di incorrere in eventi cardiovascolari è simile a quello dei pazienti con *claudicatio* (4,5).

Valori apparentemente normali di ABPI possono essere riscontrati in pazienti diabetici anche in presenza di *claudicatio*, e ciò è dovuto a calcificazione arteriosa mediale e incompressibilità dei vasi, per cui le pressioni possono essere erroneamente alte. Se la diagnosi resta in dubbio, il paziente dovrebbe essere inviato allo specialista vascolare (1).

L'ABPI può essere facilmente misurato in medicina primaria con il tradizionale sfigmomanometro o mediante indagine con Doppler a ultrasuoni portatile, che consente di misurare la pressione nelle braccia e nelle gambe (1).

Bibliografia

1. Anonymous. Managing peripheral arterial disease in primary care. *DTB* 2002;**40**(Suppl 1):S5-8.
2. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001;**358**:1257-64.
3. Vowden K, Vowden P. Doppler and the ABPI: how good is our understanding? *J Wound Care* 2001;**10**:197-202.
4. Fowkes FGR et al. Smoking, lipids, glucose intollerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischaemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992:**135**:331-40.
5. Fowkes FGR. Epidemiolology of peripheral arterial disease. In: Tooke JE, Lowe GDO (Eds). *Textbook of vascular medicine*. London: Arnold, 1996:149-61.

6. Trattamento dell'AOP

Il trattamento dell'AOP si pone complessivamente un triplice obiettivo:

1) riduzione della progressione della malattia aterosclerotica generalizzata e, di conseguenza, della morbilità e mortalità cardiovascolare;

2) trattamento di sintomi specifici al fine di migliorare la capacità funzionale e la qualità di vita del paziente (ad esempio: aumentare la deambulazione massima prima che si manifesti dolore, assicurare una condizione di analgesia a pazienti con dolore persistente);

3) prevenzione delle complicazioni agli arti inferiori (ulcere, gangrena, amputazioni).

Come si è visto in precedenza, i più importanti fattori di rischio di AOP sono rappresentati da fumo, diabete, ipertensione, dislipidemia, ecc. Anche se non vi sono dimostrazioni forti a sostegno della correlazione tra trattamento di tali fattori di rischio e miglioramento di esiti cardiovascolari in soggetti con AOP, esiste tuttavia la convergenza unanime di esperti che raccomandano il loro trattamento, e ciò sulla base della estrapolazione di risultati da studi su pazienti con altre forme di patologie cardiovascolari (1).

Bibliografia

1. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002;**112**:49-57.

7. Riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare: modifiche dello stile di vita

7.1. Astensione dal fumo

Come è stato in precedenza sottolineato, il fumo è il fattore di rischio più importante per lo sviluppo e la progressione dell'AOP. L'astensione dal fumo riduce rapidamente il rischio, anche se possono essere necessari 20 anni o più prima che scompaia del tutto (1). I pazienti con AOP devono pertanto essere incoraggiati ed aiutati in tutti i modi a smettere di fumare, anche ricorrendo a misure farmacologiche (nicotina, bupropione), ed esortati a non riprendere.

Bibliografia

1. Lifestyle measures to tackle atherosclerotic disease. *DTB* 2001;**39**:21-4.

7.2. Attività fisica riabilitativa

L'utilità dell'attività fisica riabilitativa basata sulla deambulazione è stata dimostrata dal 1966, quando il primo studio controllato e randomizzato sull'esercizio fisico in soggetti con AOP evidenziò un marcato miglioramento nella distanza percorsa (1). Gli obiettivi primari di questo studio e di altri successivi sono rappresentati dal tempo o distanza massimi di deambulazione e dal tempo o distanza massimi di deambulazione senza dolore, opportunamente misurati (2). Nei pazienti con *claudicatio*, l'attività fisica regolare (per 3-15 mesi), attuata sotto la direzione di fisioterapisti, aumenta l'autonomia di marcia senza dolore di 107-225 metri (3,4) e il tempo massimale di deambulazione di 6,5 minuti circa (5). Un miglioramento di grado maggiore sembra ottenersi quando i pazienti svolgono attività fisica al punto di dolore quasi massimale per più di 30 minuti per sessione, almeno tre volte la settimana per almeno sei mesi, con preferenza accordata alla deambulazione piuttosto che ad altri esercizi (4). Ciò viene consigliato anche dal *National Service Framework on Coronary Heart Disease* per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e il mantenimento di un buono stato di salute (6).

Esistono invece delle perplessità sul valore dell'attività eseguita senza supervisione di esperti, ma attuata solo su consiglio, nel migliorare l'autonomia di marcia dei pazienti con arteriopatia periferica (7).

Ai pazienti dovrebbe essere raccomandato di:

– camminare lentamente per massimizzare la distanza percorsa prima che insorga dolore;
– evitare traumi ai piedi che possano favorire ulcerazioni e infezioni cutanee (in particolare, in caso di pazienti con neuropatia diabetica);
– segnalare prontamente al proprio medico qualsiasi trauma ai piedi, dolore a riposo, o modificazioni marcate del colore o della temperatura della cute (8).

Il principale fattore che limita il successo della terapia fisica è la mancanza di motivazioni da parte del paziente; per tale ragione, i programmi più produttivi combinano sessioni regolari di esercizi fisici, attuati sotto il controllo diretto di esperti, con l'attività fisica svolta a domicilio.

Le condizioni che escludono la terapia basata sull'attività fisica sono: angina pectoris instabile; broncopneumopatia cronica ostruttiva debilitante; insufficienza cardiaca congestizia sintomatica; gravi manifestazioni di ischemia degli arti, quali gangrena o ulcerazione, che richiedono la rivascolarizzazione (9). Più che l'intensità dell'attività fisica, va sottolineata l'importanza della regolarità dell'esercizio, possibile ed utile anche in presenza di qualsiasi altra condizione di comorbidità (coronaropatia, diabete, ecc.)

Bibliografia

1. Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet* 1966;**2**:1093-6.
2. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002;**112**:49-57.
3. Girolami B et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;**159**:337-45.
4. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995;**274**:975-80.
5. Leng GC et al. Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
6. Department of Health. Coronary Heart Disease: National Service Framework (March 2000). Disponibile sul sito: http://www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm [Accessibilità verificata in luglio 2002].
7. Curie IC et al. Treatment of intermittent claudication: the impact on quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;**10**:356-61.
8. Managing peripheral arterial disease in primary care. *DTB* 2002;**40**(Suppl 1):S5-8.
9. Weitz JI et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996:**94**:3026-49.

7.3. Consigli dietetici e riduzione del peso

I consigli dietetici sono finalizzati alla prevenzione della progressione della malattia aterosclerotica e delle sue complicazioni. La dieta deve essere bilanciata ed includere meno grassi (in particolare acidi saturi), meno sale, cinque porzioni al giorno di frutta o vegetali, almeno due porzioni di pesce alla settimana (1). Nei pazienti obesi, anche la riduzione del peso può migliorare la distanza percorsa riducendo le richieste fisiologiche a livello cardiaco e dei muscoli degli arti inferiori.

Non esiste una dimostrazione adeguata per suggerire che additivi dietetici quali olio di pesce, aglio, vitamine antiossidanti, vitamine che abbassano i livelli plasmatici di omocisteina (ad esempio, acido folico) siano utili trattamenti dell'arteriopatia periferica (2-4).

Bibliografia

1. Lifestyle measures to tackle atherosclerotic disease. *DTB* 2001;**39**:21-4.
2. Jepson RG et al. Garlic for peripheral arterial occlusive disease. (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
3. Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication. (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
4. Tierney S et al. ABC of arterial and vascular disease. Secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000;**320**:1262-5.

7.4. Altre misure che riguardano lo stile di vita

Tutti i pazienti con AOP, specialmente se diabetici, devono essere istruiti sulla cura appropriata dei piedi (ad esempio, come tenerli puliti, tagliare correttamente le unghie), al fine di prevenire traumi ed infezioni. Ad essi si deve inoltre raccomandare di non indossare calzature che possano ulteriormente compromettere la circolazione arteriosa (1).

Bibliografia

1. Managing peripheral arterial disease in primary care. *DTB* 2002;**40**(Suppl 1):S5-8.

8. Il trattamento farmacologico

8.1. Controllo della glicemia

In presenza di diabete, sono di fondamentale importanza uno scrupoloso controllo della glicemia e il mantenimento di valori normali, essenziali per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari e di complicazioni lesive ai piedi.

Bibliografia

1. Managing peripheral arterial disease in primary care. *DTB* 2002;**40**(Suppl 1):S5-8.

8.2. Controllo della pressione arteriosa

Anche se gli effetti del trattamento antipertensivo sulla storia naturale della malattia aterosclerotica non sono stati valutati in modo specifico in pazienti con AOP, esiste un consenso unanime a supporto della terapia antipertensiva, se necessaria (1). Ad esempio, le linee-guida del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* includono l'arteriopatia periferica quale *marker* di malattia cardiovascolare (2) e suggeriscono nei pazienti con tale patologia il mantenimento di valori pressori al di sotto di 130/85 mmHg. Va tuttavia ricordato che, accentuando l'ischemia, il trattamento antipertensivo può causare *claudicatio* in pazienti precedentemente asintomatici.

La terapia di prima scelta dell'ipertensione in pazienti con AOP dovrebbe essere rappresentata da un tiazidico a basse dosi. Se la pressione arteriosa non è controllata con tale trattamento, può essere aggiunto un secondo farmaco, un ß1-bloccante selettivo (ad esempio, atenololo o metoprololo) oppure un calcio-antagonista diidropiridinico a lunga durata d'azione (3). Studi non controllati hanno suggerito che i ß1-bloccanti possono scatenare o peggiorare i sintomi di una AOP, ma tutto ciò non ha trovato conferma in trial controllati e randomizzati (4). Tutti i beta-bloccanti sono tuttavia controindicati in pazienti con grave AOP (ad esempio, con ischemia critica degli arti inferiori) ed è corretto interrompere una terapia con questi farmaci in coloro che presentano deterioramento dei sintomi dopo che se ne è iniziato l'impiego (3).

Controverso è l'utilizzo degli ACE-inibitori nella AOP. Secondo alcuni non dovrebbero essere impiegati, soprattutto nelle forme gravi della malattia, in quanto i pazienti presentano un'alta prevalenza di stenosi od occlusione dell'arteria renale (5). In tali soggetti aumenta pertanto il rischio di insufficienza renale.

In un trial recente (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), è stato evidenziato che il ramipril, un ACE-inibitore, riduce significativamente il tasso di mortalità cardiovascolare, di infarto del miocardio e di ictus (*end point* primari) in un'alta percentuale di pazienti ad elevato rischio di tali eventi (6). Ora, tra i 9.297 soggetti dello studio, 4.051 presentavano arteriopatia periferica e in essi fu osservata una riduzione di *end point* cardiovascolari primari simile a quella dei pazienti senza arteriopatia periferica, il che sta a dimostrare l'efficacia del ramipril nel ridurre il rischio di eventi ischemici fatali e non fatali in caso di arteriopatia periferica (1). I risultati dello studio non possono tuttavia essere spiegati sulla base dell'effetto del ramipril sulla pressione arteriosa, in quanto la maggioranza dei pazienti non presentava ipertensione alla linea di base dello studio e il decremento pressorio medio era stato di circa 2 mmHg. Va anche ricordato che le conclusioni sull'efficacia del ramipril osservate in questa ricerca sono state tratte con analisi di sottogruppo, e che il ruolo degli ACE-inibitori non è stato finora indagato in studi prospettici, randomizzati, nella sola popolazione con arteriopatia periferica. Questo tipo di studi sarebbe certamente utile prima di poter formulare precise raccomandazioni di trattamento (1).

Se si decide di somministrare un ACE-inibitore, la funzionalità renale dovrebbe essere attentamente monitorata prima e durante l'uso del farmaco (3).

Bibliografia

1. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002;**112**:49-57.
2. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;**157**:2413-46.
3. Managing peripheral arterial disease in primary care. *DTB* 2002;**40**(Suppl 1):S5-8.
4. Solomon SA et al. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ* 1991;**303**:1100-4.
5. Choudhri AH et al. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *BMJ* 1990;**301**:1197-8.
6. Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-53.

8.3. Terapia antiaggregante

La terapia con *acido acetilsalicilico* (ASA) può modificare la storia naturale della AOP, ritardandone la progressione e la necessità della rivascolarizzazione (1). L'effetto favorevole dell'ASA è molto probabilmente dovuto alla prevenzione o al ritardo della trombogenesi piastrinica sulla superficie della placca aterosclerotica, mentre non sembra sia in grado di influenzare la progressione dell'aterosclerosi (2). L'argomento più convincente per somministrare ASA in presenza di AOP è di prevenire la mortalità o la disabilità per ictus o infarto del miocardio: nonostante una prognosi sostanzialmente favorevole relativamente agli arti inferiori, va sempre ricordato che la *claudicatio* è un segno infausto di una aterosclerosi diffusa, che aumenta di due-tre volte la mortalità cardiovascolare rispetto ai soggetti della stessa età senza tale patologia (3).

Nella meta-analisi *Antiplatelet Trialists*, furono analizzati 31 studi randomizzati relativi a più di 29.000 pazienti con patologia vascolare: i risultati dimostrarono in modo convincente che una terapia a lungo termine con ASA riduceva significativamente la mortalità vascolare totale, così come ictus ed infarti del miocardio non fatali (4). In un successivo aggiornamento di questa meta-analisi, vennero presi in considerazione 174 studi randomizzati di terapie antiaggreganti in più di 100.000 soggetti; tra i pazienti ad alto rischio, il trattamento con ASA (75-325 mg al giorno), aveva dimostrato il suo effetto protettivo, riducendo l'infarto del miocardio e l'ictus non fatali di un terzo, e la mortalità per ogni causa vascolare di circa un sesto (5). L'efficacia dell'ASA è stata dimostrata anche in sottogruppi specifici di pazienti con insufficienza arteriosa periferica e ricostruzioni arteriose infrainguinali (5).

I pazienti dovrebbero essere informati che è improbabile che la terapia con ASA aumenti il percorso di marcia e che è attuata soprattutto per prevenire le complicazioni cardiovascolari.

La *ticlopidina* è un farmaco antiaggregante che ha dimostrato effetti favorevoli nell'AOP in quanto riduce i sintomi della *claudicatio*, aumenta la deambulazione e migliora l'ABPI (6,7).

È stata pure dimostrata una significativa riduzione della mortalità generale in pazienti con *claudicatio* trattati con ticlopidina rispetto a quelli trattati con placebo, dovuta ad una marcata diminuzione delle morti coronariche (8).

Nell'AOP la ticlopidina, 250 mg due volte al giorno, può essere considerata di seconda scelta, in alternativa all'ASA a basse dosi, in coloro che hanno manifestato gravi effetti indesiderati da ASA o hanno avuto eventi

cerebrovascolari, nonostante il trattamento antiaggregante con aspirina (9).

Va sempre ricordato che la ticlopidina può provocare effetti indesiderati di tipo ematologico anche molto gravi, quali neutropenia (in circa il 2,3% dei pazienti trattati) e porpora trombotica trombocitopenica (1:1600-5000 pazienti) (10).

Il *clopidogrel* è un antiaggregante piastrinico strutturalmente molto simile alla ticlopidina dalla quale differisce unicamente per la presenza nella sua molecola di un gruppo carbossimetilico (10). L'efficacia di tale farmaco è stata studiata mediante una ricerca comparativa denominata CAPRIE, che ha confrontato clopidogrel 75 mg al giorno con ASA 325 mg al giorno, somministrati a oltre 19.000 pazienti con malattia vascolare aterosclerotica accertata (ictus ischemico recente, infarto del miocardio, AOP sintomatica) (11). Questo studio ha evidenziato una differenza modesta nell'efficacia del clopidogrel vs ASA per quanto concerne l'evento principale misurato (ictus, infarto, morte vascolare), marginalmente significativa e inferiore rispetto alla stima di riduzione su cui era stato dimensionato il trial (incidenza di eventi per anno 5,32% gruppo clopidogrel vs 5,83% gruppo aspirina; riduzione rischio relativo dell'8,7%, IC 95%: 0,3÷16,5%; p=0,043). Ciò sta a significare che si potrebbe prevenire un evento vascolare ogni 196 pazienti trattati per un anno con clopidogrel anziché con ASA. Un vantaggio isolato è stato riscontrato nel sottogruppo di pazienti con AOP, anche se tale *end point* non rientrava nelle ipotesi su cui era stata disegnata la ricerca.

Sul piano degli effetti collaterali, il clopidogrel, similmente alla ticlopidina e all'ASA, può causare emorragia gastrointestinale ed è controindicato in pazienti con sanguinamento attivo (ad esempio, dovuto ad ulcera peptica). Dopo la sua commercializzazione, sono comparse in letteratura segnalazioni di porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitica-uremica, nefropatia membranosa, ecc. (10).

Se si confronta il costo/efficacia del clopidogrel vs ASA, l'impiego del primo è estremamente svantaggioso vista l'enorme differenza di prezzo tra i due farmaci: i costi per un anno di trattamento sono di 28,23 con 100 mg di ASA al giorno vs 1.085 con 75 mg di clopidogrel al giorno.

Bibliografia

1. Weitz JI et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;**94**:3026-49.
2. Hirsh J et al. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1992;**102**(Suppl 4):S327-36.
3. Clagett GP et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1992;**102**(Suppl 4):S516-28.
4. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988;**296**:320-31.
5. Antiplatelet Trialist' 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.
6. Arcan JC, Panak E. Ticlopidine in the treatment of peripheral occlusive arterial disease. *Semin Thromb Hemost* 1989;**15**:167-70.
7. Balsano F et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989;**114**:84-91.
8. Janzon L et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990;**227**:301-8.
9. Elenco delle Note aggiornate e revisionate dalla CUF. *BIF* 2/98:6-7.
10. Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari. *BIF* 2/2000:3-11.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329-39.

8.4. Terapia anticoagulante

Nei pazienti con AOP, la terapia anticoagulante non migliora la distanza di marcia, né riduce il tasso complessivo di mortalità o previene eventi cardiovascolari non fatali; può invece aumentare il rischio di eventi emorragici maggiori (1).

Alla terapia anticoagulante non si dovrebbe pertanto ricorrere di routine in caso di AOP, ma solamente quando si rendesse del tutto necessaria (ad esempio, quando è eseguito un impianto di *bypass*) (2).

Bibliografia

1. Cosmi B et al. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
1. Managing peripheral arterial disease in primary care. *DTB* 2002;**40**(Suppl 1):S5-8.

8.5. Terapia della dislipidemia

Non esistono studi specifici che abbiano indagato l'effetto della terapia ipocolesterolemizzante su morbidità e mortalità cardiovascolare in pazienti con AOP (1). La conclusione di una meta-analisi di studi randomizzati su 698 pazienti con arteriopatia periferica trattati con varie terapie è che la gravità della *claudicatio* era ridotta dal trattamento ipolipemizzante (2). In un'analisi di sottogruppo, lo studio 4S ha evidenziato che ad una riduzione della colesterolemia con simvastatina corrispondeva una riduzione del 38% del rischio di comparsa di *claudicatio* o di una sua progressione verso gli stadi più avanzati della malattia (3). Nonostante la carenza di studi specifici, a tutti i pazienti con AOP dovrebbe essere proposto un trattamento preventivo a lungo termine con una statina con l'obiettivo di abbassare il colesterolo totale al di sotto di 5 mmol/L, o del 20-25% qualunque sia il suo valore attuale (o portare le LDL a valori inferiori a 3 mmol/L o ridurle del 30%) (4-6). E questo perché l'AOP è quasi sempre una spia di aterosclerosi generalizzata, ad alto rischio di eventi cardiovascolari gravi.

Bibliografia

1. Tierney S et al. ABC of arterial and vascular disease. Secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000;**320**:1262-5.
2. Leng GC et al. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;**2**:CD00123 ELSEVIER.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**:1383-9.
4. Department of Health. Coronary Heart Disease: National Service Framework (March 2000). Disponibile al sito: http://www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (Accessibilità verificata in luglio 2002).
5. Statin therapy – what now? *DTB* 2001;**39**:17-21.
6. Boyle R. DoH explains thinking behind national service framework for coronary heart disease. *BMJ* 2000;**321**:1083.

8.6. Farmaci anticlaudicatio

Il farmaco ideale per il trattamento dell'AOP agli arti inferiori dovrebbe dilatare i vasi diretti e collaterali soltanto nelle zone ischemiche, senza ridurre la pressione arteriosa sistemica. Anche se ancora utilizzati, numerosi farmaci vasodilatatori[1] proposti per il trattamento dell'AOP non si sono dimostrati, in studi clinici, efficaci nell'aumentare il flusso di sangue negli arti inferiori portando a remissione dei sintomi (1). E ciò dipende dal fatto che le dimensioni dei vasi maggiori sono determinate dal processo aterosclerotico in atto e i vasi collaterali sono già di per sé massimamente dilatati (2). Nessuno dei farmaci vasodilatatori ha inoltre dimostrato di possedere azione selettiva sui vasi sclerotici, essendo piuttosto vero il contrario e cioè che sono i vasi indenni a risentire eventualmente di un'azione dilatante, con il rischio di un'ulteriore sottrazione di sangue dalla zona ipoperfusa ("furto").

Nei pazienti con AOP è stato riportato che la pentossifillina[2], un emoreologico, è in grado di migliorare la deformabilità eritrocitaria anomala (3,4), di ridurre la viscosità del sangue (5) e di diminuire la reattività piastrinica e l'ipercoagulabilità plasmatica (6). Su tale farmaco sono stati condotti numerosi studi clinici, in alcuni dei quali è apparso statisticamente più efficace del placebo nel migliorare la deambulazione, mentre in altri tale beneficio non è stato riscontrato (2). Nella maggior parte degli studi, anche i pazienti sottoposti a placebo hanno dimostrato un significativo miglioramento della distanza percorsa e questo fatto tende ad oscurare i benefici attribuibili al trattamento attivo (2). In base ad una revisione critica degli studi, si è giunti alla conclusione che il miglioramento reale della distanza percorsa attribuibile alla pentossifillina è spesso imprevedibile, può essere clinicamente non importante se paragonato agli effetti del placebo e, nella maggior parte dei pazienti, non giustifica la spesa (7). La pentossifillina può avere un ruolo in rari pazienti con *claudicatio* severa che non si impegnano a sufficienza o non rispondono all'attività fisica (2).

Altri farmaci risultati inefficaci nel trattamento dell'AOP sulla base dei risultati di studi clinici controllati e, in particolare della *claudicatio* e del dolore a riposo, sono suloctidil, nifedipina, supplementi a base di olio di pesce, e la terapia chelante con EDTA (acido etile diammino tetracetico) (2).

In definitiva, anche se i risultati di alcuni studi possono suggerire che taluni farmaci sono in grado di determinare un miglioramento più o meno significativo del percorso di marcia, i risultati sono di solito modesti e comunque sempre inferiori rispetto a quelli raggiungibili con l'attività fisica attuata sotto la direzione di esperti, che offre ulteriori benefici di prevenzione e a cui conviene sempre dare, quando possibile, la preferenza.

Bibliografia

1. Coffman JD. Drug therapy: vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1979;**300**:713-7.
2. Weitz JI et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;**94**:3026-49.
3. Ehrly AM. Improvement of flow properties of blood: a new therapeutical approach in occlusive arterial disease. *Angiology* 1976;**27**:188-96.
4. Angelkort B et al. Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin* 1979;**6**:255-8.
5. Johnson WC et al. Treatment of claudication with pentoxifylline: are benefits related to improvement in viscosity? *J Vasc Surg* 1987;**6**:211-6.
6. Angelkort B, Kiesewetter H. Influence of risk factors and coagulation phenomena on the fluidity of blood in chronic arterial occlusive disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1981;**156**:185-8.
7. Radack K, Wyderski RJ. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med* 1990;**113**:135-46.

9. Invio dallo specialista

I pazienti con improvviso peggioramento della sintomatologia (ad esempio, riduzione della distanza percorsa nella *claudicatio*) o segni di ischemia critica delle gambe dovrebbero essere prontamente inviati dallo specialista.

La rivascolarizzazione (mediante impianto di *bypass* o angioplastica) è di solito richiesta in pazienti con ischemia critica degli arti; tale trattamento può prevenire l'amputazione dell'arto e la conseguente disabilità.

L'intervento chirurgico è invece raramente indicato in pazienti con sola *claudicatio*, in quanto sono a basso rischio di amputazione maggiore nel futuro.▲

[1] **Buflomedil** (Buflan®, Buflocit®, Flomed®, Flupress®, Irrodan®, Loftyl®, Pirxane®); **Cicladelato** (Ciclospamol®); **Diidroergocristina** (Defluina®, Diertina®, Difluid®); **Naftidrofurile** (Praxilene®); **Papaverina** (Papaverina Houdè®); **Piribedil** (Trivastan®); **Raubasina** (Lamuran®); **Xantinolo nicotinato** (Complamin®, Vedrin®).

[2] **Pentossifillina** (Trental®).

DA RICORDARE

- ✓ L'arteriopatia obliterante periferica (AOP), di norma espressione di un processo aterosclerotico sistemico, non è sufficientemente riconosciuta quale fattore di rischio di eventi vascolari gravi: almeno il 60% delle persone con *claudicatio* sintomatica nell'arco di 10 anni decede per cardiopatia e quasi il 12% per ictus cerebrale.
- ✓ Morbidità e mortalità dei pazienti con AOP possono essere ridotte con una diagnosi precoce da parte del medico di medicina generale e con varie strategie di intervento.
- ✓ Il trattamento dell'AOP si pone in particolare tre obiettivi: ridurre i fattori di rischio importanti per la progressione dell'aterosclerosi sistemica; intervenire su sintomi specifici al fine di migliorare la capacità funzionale del paziente; prevenire le complicazioni agli arti inferiori.
- ✓ L'intervento medico dovrebbe comprendere consigli e trattamenti affinché il paziente smetta di fumare, svolga regolare attività fisica, modifichi l'alimentazione, riduca il peso se eccessivo, curi scrupolosamente i piedi.
- ✓ Il fumo è il fattore di rischio più importante per lo sviluppo e la progressione di AOP: smettere di fumare e non riprendere è l'imperativo prioritario per i pazienti con tale patologia.
- ✓ Sessioni di esercizi fisici di 30 minuti tre volte alla settimana, svolti con regolarità sotto la direzione di esperti, migliorano significativamente la deambulazione limitata dalla *claudicatio*.
- ✓ Gli interventi farmacologici dovrebbero essere innanzitutto finalizzati al controllo di altri fattori di rischio di AOP, quali diabete mellito, ipertensione e ipercolesterolemia.
- ✓ L'impiego degli antiaggreganti piastrinici, e in particolare di ASA a basse dosi, può modificare la storia naturale dell'AOP, ritardandone la progressione e la necessità di interventi di rivascolarizzazione, oltre a ridurre significativamente il rischio di infarto del miocardio e di ictus in pazienti ad alto rischio.
- ✓ I farmaci proposti per il trattamento della *claudicatio*, quali vasodilatatori periferici, reologici o dotati di altro meccanismo d'azione, non sembrano offrire benefici di grande utilità, e comunque la loro efficacia è sempre inferiore a quella ottenuta con l'attività fisica.

LA PAGINA DEL PAZIENTE

La malattia arteriosa periferica

Questa pagina sintetizza i principali messaggi contenuti nell'articolo precedente ed è stata pensata come strumento d'informazione per i pazienti. I lettori del BIF, medici e farmacisti, possono fotocopiarla e distribuirla agli utenti interessati.

Cos'è la malattia arteriosa periferica?

La malattia arteriosa periferica è una malattia che colpisce le arterie degli arti, in particolare delle gambe. Le arterie, come sappiamo, portano il sangue dal cuore a tutti i tessuti del corpo e, quando sono sane e funzionanti, hanno una parete liscia all'interno che consente al sangue di scorrere liberamente impedendo che si formino coaguli. Durante l'attività fisica, quando i muscoli necessitano di un maggior apporto di ossigeno, il cuore e le arterie aumentano il flusso di sangue per far fronte alla richiesta. La malattia arteriosa periferica origina in seguito alla formazione di depositi di grasso (denominati placche) sulle pareti delle arterie che portano il sangue alle gambe. Questo processo è anche chiamato aterosclerosi o indurimento delle arterie. Le arterie lentamente si restringono e possono anche ostruirsi a tal punto che il sangue non riesce più a scorrere liberamente, specialmente nelle gambe e nei piedi.

Quali sono i sintomi?

• All'inizio, la malattia arteriosa periferica non dà sintomi ma, peggiorando, può causare dolori e crampi ai polpacci o alle natiche quando si cammina o si passeggia, anche per periodi molto brevi. In certi casi il dolore è piuttosto intenso, tanto da impedire il cammino, ma si riduce e scompare con il riposo, per ritornare tuttavia quando si ricomincia a camminare. Si può provare anche indolenzimento o debolezza o senso di pesantezza alle gambe, senza dolore.

• Il dolore che si presenta quando si cammina e scompare con il riposo è chiamato, con un termine latino, *claudicatio intermittens*. Per capire come origina questo dolore alle gambe, si può fare un paragone con il motore di un'automobile: la benzina (il sangue) arriva al motore (i muscoli) se il tubo che la porta (le arterie) è pulito. Se questo tubo si restringe, il motore non ha problemi se gira al minimo, ma quando si schiaccia l'acceleratore (quando si cammina) la benzina non è sufficiente e il motore tende a spegnersi.

• Un altro sintomo è il raffreddamento della cute in specifiche aree delle gambe o dei piedi, o modificazioni di colore della cute.

• Si può provare senso di bruciore o di dolore ai piedi o alle dita dei piedi mentre si è a riposo e in particolare in posizione supina (questo è un segno di una malattia arteriosa periferica più grave).

• Possono verificarsi lesioni della dita e del piede che non si rimarginano rapidamente.

Quali sono i fattori di rischio?

• Il **fumo** è l'imputato numero uno della malattia arteriosa periferica, il fattore di rischio più importante, ancora più responsabile di questa malattia che di quella alle coronarie. Il fumo ostacola la cura della malattia. Chi è colpito da malattia arteriosa periferica deve assolutamente smettere di fumare, perché anche 1 o 2 sigarette al giorno possono ripercuotersi negativamente sul trattamento.

• I **pazienti diabetici** sono maggiormente soggetti alla malattia arteriosa periferica. Essi devono attuare uno scrupoloso controllo della glicemia e il mantenimento di valori normali, essenziali per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari e di complicazioni lesive ai piedi.

• L'incidenza della malattia arteriosa periferica aumenta con l'**età**, con una maggioranza di pazienti sintomatici oltre i 60 anni.

• Bisogna anche considerare la **predisposizione ereditaria**. Sono a maggior rischio di malattia arteriosa periferica coloro che hanno parenti prossimi affetti da malattie cardiache.

• L'**ipertensione** è un fattore di rischio perché danneggia la parete delle arterie.

Cosa deve fare chi è colpito da questa malattia?

La formazione delle placche nelle arterie, che sono all'origine della malattia arteriosa periferica, può spesso essere bloccata o addirittura regredire. Le persone colpite da questa malattia devono smettere di fumare quanto prima, svolgere con regolarità una serie di esercizi fisici, modificare l'alimentazione con una dieta povera di grassi e sale, ridurre il peso se eccessivo e abbassare la pressione del sangue. Nei casi più gravi di malattia arteriosa periferica occorre assumere regolarmente dei farmaci o anche ricorrere all'intervento chirurgico. Rivolgetevi ai vostri medici curanti che potranno sottoporvi ad una serie di esami per conoscere la vostra situazione e consigliarvi il migliore trattamento.▲

Bibliografia

1. Peripheral arterial disease (patient page). *JAMA* 2001;**286**:1406.

Si comunica l'avvenuta pubblicazione della I edizione di
Guida all'uso dei farmaci

Un formulario italiano scritto sulla base del
British National Formulary



Un'iniziativa del Ministero della Salute per guidare gli operatori sanitari ad un corretto impiego dei medicinali

Prevenzione del diabete: quando un migliore stile di vita è più efficace dei farmaci

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.
Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002;**346**:393-403.

Alcuni fattori di rischio di insorgenza del diabete di tipo 2, come la presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno e dopo carico orale di glucosio, il sovrappeso e uno stile di vita sedentario, sono potenzialmente reversibili. Lo studio del *Diabetes Prevention Program Research Group* è stato progettato per verificare se, modificando questi fattori con un programma di intervento sullo stile di vita è possibile ottenere un'efficacia comparabile a quella ottenuta con l'utilizzo della metformina per prevenire o ritardare lo sviluppo del diabete, e se i due interventi differiscano in efficacia.

Il campione dello studio era di 3.234 adulti ad alto rischio di diabete che sono stati assegnati per randomizzazione a tre gruppi di intervento: adozione di uno stile di vita standard più trattamento con metformina (850 mg due volte al giorno); adozione di uno stile di vita standard più trattamento con placebo; programma intensivo di modificazione dello stile di vita finalizzato ad una perdita di peso almeno del 7% e allo svolgimento di almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica.

I criteri di arruolamento prevedevano un indice di massa corporea (peso in kg diviso per il quadrato della statura in metri) di 24 o più, una glicemia a digiuno compresa tra 95-125 mg/dL, una glicemia di 140-199 mg/dL due ore dopo un carico di glucosio orale. L'età media dei partecipanti (68% donne) è risultata di 51 anni, pari a 34 è invece risultato il valore medio dell'indice di massa corporea.

Nel corso di un *follow-up* della durata media di 2,8 anni, l'incidenza di nuovi casi di diagnosi di diabete è risultata pari a 11 per 100 anni-persona[1] nel gruppo "placebo", 7,8 per 100 anni-persona nel gruppo "metformina" e 4,8 casi per 100 anni-persona nel gruppo "modificazione intensiva dello stile di vita". Rispetto al placebo, l'intervento sullo stile di vita ha ridotto l'incidenza del 58% (IC 95%: 48÷66%) e la metformina del 31% (IC 95%: 17÷43%). Questo tipo di risposte è risultato simile sia nei maschi che nelle femmine e in tutti i gruppi etnici partecipanti allo studio.

L'intervento sullo stile di vita è risultato significativamente più efficace del trattamento con metformina. Per prevenire un caso di diabete durante un periodo di tre anni, 6,9 persone dovrebbero partecipare al programma di intervento sullo stile di vita, e 13,9 dovrebbero ricevere metformina.

Conclusioni

È ormai noto da tempo che il diabete mellito di tipo 2, oltre che da predisposizione genetica, dipende in larga misura da fattori ambientali e comportamentali quali l'obesità, la sedentarietà, un'alimentazione eccessiva e qualitativamente inappropriata. Si calcola che da 124 milioni di soggetti diabetici presenti nel mondo nel 1997 si passerà, nel 2010, a più di 220 milioni e nel 2025 a circa 300 milioni. Il maggiore imputato di tale crescita viene individuato nelle rapide modificazioni delle abitudini di vita. Il diabete di tipo 2 deve pertanto essere considerato una malattia che, in buona parte, si può prevenire mediante la correzione dei principali fattori di rischio, in particolare con la riduzione dell'obesità, l'educazione alimentare e l'attività fisica. Va sempre ricordato che modificare questi fattori significa ridurre l'incidenza o ritardare l'insorgenza di una patologia che ha riflessi negativi sulla morbidità e la mortalità, soprattutto cardiovascolare, delle persone colpite, e che ha conseguenze economiche rilevanti sia a livello individuale che sociale.

Alcune indagini hanno dimostrato in modo ineccepibile l'utilità e l'efficacia della prevenzione fondata su una dieta controllata e un'attività fisica regolare. In particolare, uno studio finlandese del 2001 (1) ha accertato che la riduzione del peso, il miglioramento dell'alimentazione e l'aumento dell'attività fisica riducono del 58%, in quattro anni, il rischio di progressione del diabete. Infatti, a quattro anni dall'inizio dello studio, si è osservata un'insorgenza di diabete in circa il 10% dei soggetti nel gruppo che ha modificato il proprio stile di vita contro oltre il 20% del gruppo di controllo.

[1] Viene così definita una densità di incidenza e cioè il numero di eventi rapportati a tempo/persone di utilizzo.

Lo studio del *Diabetes Prevention Program Research Group* conferma che un programma intensivo di modificazione dello stile di vita e il trattamento con metformina hanno entrambi ridotto l'incidenza di diabete fra persone ad elevato rischio d'insorgenza. L'intervento intensivo sullo stile di vita è risultato clinicamente più utile del trattamento farmacologico, che, a sua volta, si è dimostrato più efficace del placebo. I risultati dello studio evidenziano ancora una volta i benefici tangibili che possono essere conseguiti con comportamenti adeguati, quali la riduzione del peso e l'attività fisica. Tali comportamenti possono risultare più efficaci dei farmaci.▲

Bibliografia

1. Tuomilehto J et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;**344**:1343-50.

Qual è il migliore approccio alla dispepsia nella medicina generale?

***Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies*.**
Spiegel BMR et al. *Gastroenterology* 2002;**122**:1270-85.

La dispepsia è un sintomo complesso comprendente dolore o fastidio cronico o ricorrente localizzato all'epigastrio, sempre oggetto di grande dibattito tra i gastroenterologi, in particolare per quel che concerne le modalità di trattamento. Gli autori di questo studio hanno utilizzato un modello di analisi decisionale sofisticata per testare quattro differenti strategie di *management* di tale patologia nella medicina primaria, in pazienti di età inferiore ai 45 anni senza sintomi allarmanti quali sanguinamento o perdita di peso. Un'analisi decisionale rappresenta un metodo quantitativo esplicito di confronto tra vari approcci ad un problema secondo un percorso ad albero. La strategia "vincente" è individuata come quella che apporta i benefici più elevati ai pazienti al costo più basso.

Le quattro strategie poste a confronto dagli autori dello studio sono:

1. Eseguire test sierologico per infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) in tutti i pazienti: negli Hp-positivi, attuare terapia eradicante e sottoporre i soggetti persistentemente sintomatici all'endoscopia; negli Hp-negativi, attuare un trattamento di sei settimane con un inibitore di pompa protonica, sottoponendo i *non responders* all'endoscopia.
2. Lo stesso che al punto 1, con l'eccezione di iniziare il trattamento con un inibitore di pompa protonica nei pazienti Hp-positivi che restano sintomatici (dopo eradicazione dell'Hp) prima di inviarli dall'endoscopista.
3. Iniziare un trattamento di sei settimane con un inibitore di pompa protonica in tutti i pazienti; sottoporre i soggetti *non responders* all'endoscopia.
4. Iniziare un trattamento di sei settimane con un inibitore di pompa protonica in tutti i pazienti; eseguire test per infezione da Hp nei *non responders* ed eradicare l'Hp nei positivi; sottoporre i soggetti persistentemente sintomatici all'endoscopia.

I risultati sono stati valutati a un anno, durante il quale i *responders* agli inibitori di pompa protonica hanno continuato a ricevere una terapia giornaliera con tali farmaci.

La prima strategia è risultata la meno efficace e la più costosa. La seconda massimizza l'efficacia al più basso costo con l'interposizione del trattamento con un inibitore di pompa dopo eradicazione dell'Hp nei pazienti che restano sintomatici: in tal modo alcuni di essi evitano l'endoscopia. A certe condizioni (ad esempio, consistente riduzione del prezzo degli inibitori di pompa, probabilità molto bassa di ulcera peptica), la terza strategia diventa la più vantaggiosa rispetto alle altre sul piano costo/efficacia. La quarta strategia è, come la seconda, tra le più efficaci con l'84% dei pazienti resi asintomatici, tuttavia, rispetto alla seconda, presenta un rapporto costo-efficacia meno favorevole. I risultati dell'analisi costo-efficacia delle quattro strategie sono riportati in Tabella 1.

Conclusioni

Questa analisi, che ha una sua validità una volta definito un *range* di presupposti ragionevoli, è degna di nota perché la strategia 1, la meno favorevole, è quella attualmente raccomandata dall'*American Gastroenterological Association*. Il messaggio che si evince da questi risultati analitici è che i pazienti dispeptici giovani, senza altri problemi di salute, dovrebbero in generale essere sottoposti ad un trattamento con inibitori di pompa protonica prima di essere sottoposti ad endoscopia.▲

Tabella 1. Risultati delle quattro strategie nel trattamento della dispepsia in medicina generale. Analisi costo-efficacia

	Costo per paziente trattato	Costo marginale[1]	Efficacia (% di pazienti asintomatici a un anno)	Efficacia marginale[2]	Costo-efficacia media ($ / asintomatici a un anno)	Costo-efficacia marginale[3]
I strategia	$ 1.902	–	75%	–	$ 2.535	–
II strategia	$ 1.660	–$ 222	84%	+9%	$ 1.996	Valore negativo
III strategia	$ 1.628	–$ 274	78%	+3%	$ 2.078	Valore negativo
IV strategia	$ 1.788	–$ 114	84%	+9%	$ 2.124	Valore negativo

[1] Costo per paziente trattato vs le attuali linee-guida
[2] Proporzione di pazienti asintomatici a un anno vs le attuali linee-guida
[3] Costo per ogni paziente asintomatico in più a un anno vs le attuali linee-guida

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* con una quadruplice terapia di breve durata

Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized controlled trial (MACLOR Study).
Treiber G et al. *Arch Intern Med* 2002;**162**:153-60.

L'*Helicobacter pylori* (Hp) è causa di ulcere gastroduodenali in oltre il 95% dei pazienti; per la sua eradicazione, la maggior parte delle linee-guida raccomanda una triplice terapia costituita da due antibiotici più un farmaco acido-soppressore, da attuarsi per almeno una settimana. Se eseguito correttamente, tale trattamento è considerato clinicamente efficace con tasso di eradicazione superiore al 90%. Il successo della terapia è comunque correlato ad una serie di variabili, che comprendono la durata della terapia, l'adesione del paziente e la resistenza agli antibiotici.

Un trattamento eradicante della durata inferiore a quella standard di una settimana con la triplice terapia potrebbe essere vantaggioso in termini di riduzione dei costi, di *compliance*, rispetto alla corretta terapia, e di effetti indesiderati.

Per testare il grado di efficacia e i fattori d'influenza di una nuova terapia di breve termine con quattro farmaci, è stato condotto, in Germania, uno studio sponsorizzato su 243 pazienti positivi all'Hp, assegnati per randomizzazione, entro 48 ore dall'endoscopia, a uno dei seguenti tre regimi a seconda dell'età, dello status di fumatori e della diagnosi:

trattamento per 5 giorni con 3 antibatterici e un inibitore di pompa: amoxicillina, 1 g due volte al giorno; claritromicina, 250 mg due volte al giorno; metronidazolo, 400 mg due volte al giorno; lansoprazolo, 30 mg due volte al giorno (gruppo L5);

- trattamento per 5 giorni con 3 antibatterici e un anti-H2: amoxicillina, 1 g due volte al giorno; claritromicina, 250 mg due volte al giorno; metronidazolo, 400 mg due volte al giorno; ranitidina, 300 mg due volte al giorno (gruppo R5);

- trattamento di 2 giorni con lansoprazolo, 30 mg due volte al giorno, immediatamente seguito da trattamento per 3 giorni con 3 antibatterici: amoxicillina, 1 g due volte al giorno; claritromicina, 250 mg due volte al giorno; metronidazolo, 400 mg due volte al giorno; lansoprazolo, 30 mg due volte al giorno (gruppo L3).

Lo studio è stato completato da 234 pazienti (su 243). In base ad una analisi *intention-to-treat*, l'eradicazione è stata confermata complessivamente nell'86,4% dei trattati: 89,2% nel gruppo L5 vs 81,2% nel gruppo L3 vs 88,8% nel gruppo R5; le differenze non si sono dimostrate significative. L'analisi di regressione logistica multipla ha evidenziato che i pazienti di età più giovane, con storia di malattia ulcerosa peptica, i fumatori, i resistenti al metronidazolo, quelli con basse concentrazioni seriche di ranitidina, con ceppi citotossina A (cagA)-negativi di Hp nella malattia ulcerosa peptica, e con altri ceppi infiammatori proteina-A-positivi, avevano maggiori probabilità di insuccesso della terapia eradicante.

Conclusioni

Questa quadruplice terapia di nuova impostazione finalizzata all'eradicazione dell'Hp appare efficace, sicura, ben tollerata e meno costosa di altre, e potrebbe rappresentare un'opzione in caso di pazienti di oltre 55 anni senza storia di malattia ulcerosa peptica. Oltre a ciò, i ceppi che sono sensibili a tutti gli antibiotici, quelli gene A-positivi citotossina-associati ed altri infiammatori proteina A-negativi potrebbero essere sensibili alla quadruplice terapia di breve termine. I pazienti con una sfavorevole combinazione di caratteristiche dovrebbero essere trattati per un minimo di 7 giorni.▲

Statine e neuropatia periferica

Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study.
Gaist D et al. *Neurology* 2002;**58**:1333-7.

La miopatia associata all'impiego di statine è un problema ben noto; meno conosciuto è invece quello della polineuropatia periferica che questi farmaci possono provocare. Uno studio danese caso-controllo recente conferma che la neuropatia da statine è un rischio possibile a cui prestare attenzione.

Lo studio è stato condotto in una regione della Danimarca con una popolazione di 465.000 residenti, i quali dispongono di codice sanitario individuale utilizzato per registrare ogni specifico atto medico. Ciò consente, tra l'altro, di individuare i residenti con una particolare affezione o quali farmaci ad essi siano stati prescritti. Gli autori dello studio hanno preso in considerazione tutti i pazienti in dimissione con diagnosi di polineuropatia; dopo aver escluso i soggetti con condizioni tipicamente predisponenti o associate a tale disturbo (diabete, alcolismo, insufficienza renale ed altre), hanno identificato i restanti casi di neuropatia periferica. La diagnosi si basava su criteri clinici e neurofisiologici.

Sono stati accertati, tra il 1994 e il 1998, 166 pazienti (età media 59 anni) con diagnosi per la prima volta di polineuropatia, di cui 35 certi, 54 probabili, 77 possibili. Tra questi 166 pazienti, 9 (5,4%) avevano avuto una precedente esposizione alle statine (8 erano ancora in trattamento), con una durata media di 2,8 anni. Sono stati fatti 4.150 controlli, identificando 66 soggetti (1,6%) che avevano fatto uso di statine (49 ancora in trattamento).

La correlazione tra impiego di statine e neuropatia periferica appare altamente significativa: per tutti i casi di neuropatia (*odds ratio*: 3,7; IC 95%: 1,8÷7,6) e ancor più per i casi di neuropatie definite (*odds ratio*: 14,2; IC 95%: 5,3÷38). I rischi sono apparsi più elevati nei pazienti in trattamento con questi farmaci per oltre due anni (*odds ratio*: 26,4; IC 95%: 7,8÷45,4). Gli autori dello studio stimano che vi sia un eccesso di neuropatia idiopatica ogni 2.200 anni–persona[1] di impiego di statine.

Conclusioni

Anche se i risultati di questo studio non provano in maniera conclusiva che le statine provochino neuropatie periferiche, tuttavia suggeriscono una correlazione fortemente probabile. Gli autori hanno condotto alcune differenti analisi per minimizzare i possibili *bias*, ma la correlazione resta evidente in ogni analisi. Anche se il rischio assoluto di neuropatia appare molto basso, è opportuno che i medici abbiano presente questa possibilità nel caso in cui un paziente in trattamento con una statina mostri sintomi di neuropatia. L'altro aspetto da tenere in considerazione è che le statine sono tra i farmaci più ampiamente utilizzati.

Come già riportato nel BIF 4-5/2001:194-201, gli ipolipemizzanti (con vendite per 15,5 miliardi di dollari) occupavano nel 2000 la seconda posizione nelle vendite di farmaci a livello mondiale; all'interno della categoria terapeutica, le statine rappresentavano i medicinali più venduti.
Coerentemente con quanto osservato a livello mondiale, anche in Italia negli ultimi anni l'uso delle statine è considerevolmente aumentato: nel 2001 tali farmaci hanno comportato una spesa di 596 milioni di Euro, con un incremento del 38% rispetto all'anno precedente.▲

[1] Viene così definita una densità di incidenza e cioè il numero di eventi rapportati a tempo/persone di utilizzo.

L'omeopatia non è di aiuto ai pazienti asmatici con allergia alla polvere di acaro

Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomised controlled clinical trial.
Lewith GT et al.*BMJ* 2002;**324**:520-3.

Questo studio clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco è stato condotto da ricercatori inglesi con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'immunoterapia omeopatica sulla funzione polmonare e sui sintomi respiratori in soggetti asmatici allergici all'acaro della polvere di casa. Duecentoquarantadue soggetti asmatici con test cutaneo positivo all'acaro, dopo 4 settimane di valutazione basale, sono stati sottoposti a rimedio omeopatico orale (polvere di acaro altamente diluita: 3 dosi nelle 24 ore) o a placebo, e sono stati seguiti per 16 settimane. Un totale di 202 pazienti hanno completato tutte le valutazioni cliniche.

Sono stati osservati miglioramenti significativi in entrambi i gruppi di studio nelle misure fondamentali di esito (FEV1, qualità della vita, umore), ma le differenze tra i due gruppi non sono apparse significative. Il trattamento omeopatico non è apparso migliore del trattamento con placebo.

Conclusioni

Questo studio sul trattamento omeopatico è uno tra i meglio disegnati apparso in letteratura. I suoi risultati non sono a supporto dell'impiego di una sostanza altamente diluita nel trattamento di pazienti asmatici con allergia alla polvere di acaro.▲

Farmaci antinfiammatori non steroidei e tossicità gastroinstestinale

***Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastrointestinal (GI) safety*.**
UK Medicines Control Agency. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2002;**28**:5. Disponibile sul sito: http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/currentproblems/cpapril2002.pdf (accessibiltà verificata in luglio 2002)

La *Medicines Control Agency* (MCA), organismo regolatorio inglese dei farmaci - facendo seguito ad una valutazione dei dati di segnalazione delle reazioni avverse mediante la *Yellow Card*, di studi epidemiologici e della letteratura - ha di recente pubblicato raccomandazioni aggiornate per un impiego attento e corretto dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS). I risultati della revisione sono conformi con quelli pubblicati nel 1994 dalla stessa agenzia relativamente al livello di rischio gastrointestinale (GI) di 7 FANS diversi dall'acido acetilsalicilico (ASA) (v. Tabella 1).

Tabella 1. Rischio di effetti avversi GI con FANS

FANS	Rischio	Commento
Azapropazone	Elevato	Farmaco a più alto rischio; prodotto di seconda linea nell'artrite reumatoide, spondilite anchilosante e gotta acuta (non in commercio in Italia)
Piroxicam Indometacina Ketoprofene Diclofenac Naprossene	Intermedio	Il piroxicam può associarsi a rischio maggiore rispetto agli altri FANS di questo gruppo
Ibuprofene	Basso	È il FANS a più basso rischio GI

Modificato da *Current Problems in Pharmacovigilance 2002* (1)

Quando le segnalazioni di perforazione/ostruzione, ulcerazione e sanguinamento da diclofenac, naprossene ed ibuprofene sono state analizzate in rapporto ai fattori di rischio, è stato evidenziato che il 71% dei pazienti aveva oltre 65 anni, il 28% era contemporaneamente in trattamento con ASA, il 6% con un altro FANS, e il 3% aveva già presentato una storia di eventi GI. Da parte della MCA è stato anche segnalato che il rischio di perforazione/ostruzione, ulcerazione e sanguinamento raddoppia quando l'ASA è somministrato assieme ad un altro FANS.

Anche se i risultati di studi clinici suggeriscono che gli inibitori selettivi della COX-2, rofecoxib e celecoxib, presentano una riduzione del rischio di eventi avversi GI rispetto agli altri FANS, le segnalazioni inviate alla MCA evidenziano che perforazione/ostruzione, ulcerazione e sanguinamento si possono manifestare anche con questi farmaci (v. Tabella 2).

Tabella 2. Numero di segnalazioni di eventi avversi da celecoxib e rofecoxib pervenute alla MCA fino al settembre 2001

	Rofecoxib	Celecoxib
Numero totale di reazioni avverse segnalate	2.491	743
Numero approssimativo di prescrizioni dal momento del lancio in commercio	2.000.000	500.000
Numero di eventi GI segnalati per 100.000 prescrizioni	62,3	53,2
Numero di perforazione/ostruzione, ulcerazione e sanguinamento GI segnalati per 100.000 prescrizioni	8,4	9

Modificato da *Current Problems in Pharmacovigilance 2002* (1)

Secondo la MCA, una segnalazione di una reazione avversa sospetta non significa che questa è stata necessariamente provocata dal farmaco. Nel valutare un rapporto causale devono essere tenuti in debita considerazione molti altri fattori, tra cui l'associazione temporale, il possibile contributo di altri farmaci, la malattia di base.

L'agenzia regolatoria inglese fornisce infine le seguenti indicazioni per un uso corretto dei FANS:

- in generale, dovrebbero essere scelti FANS come l'ibuprofene, a più basso rischio di perforazione/ostruzione, ulcerazione e sanguinamento GI;
- si dovrebbe iniziare con la somministrazione di FANS alla dose più bassa raccomandata;
- è del tutto sconsigliata la somministrazione contemporanea di più di un FANS orale;
- l'impiego di FANS non selettivi è controindicato in pazienti con precedente o attiva ulcerazione;
- gli inibitori selettivi dalla COX-2 sono controindicati in pazienti con ulcerazione peptica attiva;
- va evitato l'uso contemporaneo di un FANS con ASA a basse dosi.▲

Clopidogrel e sindrome coronarica acuta

Clopidogrel and acute coronary syndrome.
Drug and Therapeutics Bulletin, giugno 2002. Disponibile su http://www.which.net/health/dtb/content.html (accessibilità verificata in luglio 2002)

Il clopidogrel (PLAVIX® - Sanofi-Synthelabo & Bristol-Myers Squibb) blocca l'aggregazione piastrinica attraverso un'azione diversa da quella dell'aspirina. Nel Regno Unito, il clopidogrel è autorizzato per la prevenzione secondaria degli eventi aterosclerotici e a riguardo, il *Drug and Therapeutics Bulletin* (DTB) già tre anni fa era giunto alla conclusione che il clopidogrel "non offre nessun vantaggio utile rispetto all'aspirina" (1). Dopo la pubblicazione dello studio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) (2), che valutava l'utilizzo aggiuntivo di clopidogrel con aspirina in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza l'elevazione del segmento ST (angina instabile o infarto non onda Q), il clopidogrel è stato acclamato dalla stampa non specialistica come "la più grande svolta degli ultimi 20 anni" (3) I risultati dello studio CURE giustificano l'utilizzo di clopidogrel nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza elevazione ST (indicazione attualmente non autorizzata).

Conclusioni

I risultati dello studio CURE non forniscono alcuna evidenza che giustifichi l'utilizzo abituale di clopidogrel in aggiunta alla terapia convenzionale comprendente aspirina nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza elevazione ST. Il clopidogrel potrebbe avere un ruolo nel trattamento di pazienti selezionati ad alto rischio di sviluppare infarto miocardico o di morte (coloro con nuova ischemia o elevati indicatori cardiaci documentati da elettrocardiogramma). Tuttavia, il beneficio di un utilizzo a lungo termine in questo sottogruppo di pazienti potrebbe non essere vantaggioso. Per ogni 100 di questi pazienti, aggiungendo clopidogrel all'aspirina per 9 mesi, si prevengono 2 eventi di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o ictus mentre si causa 1 evento di sanguinamento di considerevole entità. È possibile che si ottenga un rapporto beneficio-rischio migliore da un impiego del farmaco a breve termine, tuttavia ciò non è chiaro dai dati attualmente di pubblico dominio. A meno che o fino a quando tali informazioni non saranno disponibili, la collocazione del clopidrogrel rimane incerta.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta selezionati per intervento coronarico percutaneo, il trattamento con un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa è ad oggi l'approccio raccomandato. In quei casi in cui l'inibitore della glicoproteina IIa/IIIb è controindicato, il trattamento con clopidogrel (indicazione attualmente non autorizzata) è probabilmente un'alternativa ragionevole.▲

Bibliografia

1. Clopidogrel and ticlopidine - improvements on aspirin? *DTB* 1999;**37**:59-61.
2. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494-502.
3. Meikle J. Heart drug is biggest breakthrough in 20 years. *Guardian* Thursday August 21, 2001.

FARMACOVIGILANZA

Dear Doctor Letter .....

Si pubblicano di seguito quattro "Dear Doctor Letter", recentemente inviate ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Si ricorda, inoltre, che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere all'Ufficio VI della Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza via fax, al numero 06 59943554.

1. Cefotetan disodico (APATEF®) e anemia emolitica

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

AstraZeneca in accordo con il Ministero della Salute, desidera informarLa che sono stati riportati, nel sistema nazionale di farmacovigilanza, alcuni casi di anemia emolitica in corso di terapia con Apatef® (cefotetan disodico, antibiotico, appartenente al gruppo delle cefamicine).

L'anemia emolitica è un evento indesiderato noto, seppure raro, in corso di terapia con cefalosporine, ed anche con Apatef®.

Apatef® è in commercio nel nostro paese dal 1986, per uso esclusivamente ospedaliero, e sono stati riportati 16 casi di anemia emolitica (di cui 5 ad esito fatale), a fronte di una esposizione di oltre 2 milioni di pazienti.

In alcuni casi l'insorgenza di anemia emolitica si è verificata in pazienti che avevano ricevuto il farmaco come profilassi chirurgica.

AstraZeneca, allo scopo di richiamare l'attenzione su una eventuale insorgenza di anemia emolitica in corso di terapia con Apatef®, ha già richiesto al Ministero della Salute di modificare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del relativo Foglio Illustrativo ai paragrafi Controindicazioni e Speciali avvertenze e precauzioni d'uso, che di seguito riportiamo.

Controindicazioni

Apatef® è controindicato nei soggetti con ipersensibilità verso i componenti del prodotto e/o verso sostanze chimiche correlate (cefalosporine o antibiotici).

2. Nimesulide

Le autorità sanitarie finlandesi hanno sospeso in data 18 marzo 2002 la commercializzazione della nimesulide a causa della segnalazione, dal 1 gennaio 1998, di 66 casi di danni epatici che hanno portato a due trapianti di fegato e ad un decesso.

Le analisi condotte sulle segnalazioni hanno messo in risalto che la sospetta insorgenza di una reazione epatica si è verificata dopo una media di 50,8 giorni dall'inizio del trattamento (il 27% dei casi è insorto entro 7 giorni, il 35% fra 8 e 29 ed il 38% dopo 30 giorni di trattamento).

La nimesulide è un antinfiammatorio non steroideo (FANS) correntemente utilizzato in più di 60 paesi dei quali 10 europei. L'Italia, in cui il farmaco è in commercio dal 1985, è tra i paesi che maggiormente utilizza la nimesulide; nel 2001 sono state vendute 25.573.224 confezioni (pari a 17,9 DDD per 1000 abitanti/die).

Dal 1985 ad agosto 2001, i sospetti eventi avversi da nimesulide segnalati a livello internazionale sono stati 1.104, di cui 195 (18%) di tipo epatotossico.

Fino al 31 marzo 2002, in Italia, sono state segnalate 27 sospette reazioni di tipo epatotossico.

Fra queste sono stati individuati 16 casi di epatite (di cui 2 fatali, per i quali il nesso di causalità è stato indicato "dubbio"), 4 casi di epatite colestatica, 4 casi di ittero epatocellulare e 3 casi in cui sono stati documentati aumenti degli enzimi epatici.

L'età media dei pazienti è risultata essere di 55,2 anni (con un minimo di 27 ed un massimo di 84).

La durata media della terapia, calcolabile solo in 24 casi, risulta di circa 20 giorni, con insorgenza sia dopo 150 giorni sia, in alcuni casi, dopo un solo giorno di assunzione.

Tra i casi valutati, il nesso di causalità è stato giudicato "molto probabile" in 2 casi, "probabile" in 10, "possibile" in 12, "dubbio" in 2 e "non classificabile" in 1.

Gli effetti avversi epatotossici sono previsti e descritti nella scheda tecnica dei prodotti contenenti nimesulide, nonché nel foglietto illustrativo che accompagna le confezioni.

Il meccanismo alla base dell'epatopatia da nimesulide è sconosciuto. Tuttavia è noto che il farmaco è estesamente metabolizzato nel fegato, in modo predominante in 4-idrossinimesulide .

Il danno epatocellulare indotto dalla nimesulide di norma si presenta istologicamente con necrosi centrolobulare, dove è più alta l'attività enzimatica del citocromo P450.

3. Ketorolac (TORADOL® e LIXIDOL®)

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore,

il ketorolac trometamina, principio attivo contenuto nelle specialità medicinali Toradol® e Lixidol® appartiene alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), la cui attività si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine. La tollerabilità con l'uso cronico non è stata studiata adeguatamente. Vi sono, tuttavia, lavori che

indicherebbero una maggiore gastrolesività del ketorolac rispetto agli altri FANS nell'uso cronico.

Roche e Recordati, su indicazione della Commissione Unica del Farmaco, *hanno limitato le indicazioni terapeutiche e modificato la posologia* del ketorolac armonizzandole con quelle degli altri paesi europei e degli USA.

Tali modifiche saranno oggetto di un decreto di prossima pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale.*

Con la presente Le vogliamo sottolineare che:

– l'uso del ketorolac non è indicato per il trattamento del dolore cronico o lieve;
– il farmaco sarà dispensato con *ricetta non ripetibile*;
– la forma iniettiva del farmaco è indicata *soltanto* per il trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo o del dolore da coliche renali; l'uso endovenoso del ketorolac è riservato agli ospedali e alle case di cura;
– la presenza di etanolo nelle formulazioni iniettabili ne controindica la somministrazione per via intratecale o epidurale.

4. Nefazodone cloridrato (RESERIL®)

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

Desideriamo informarLa su alcune modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della specialità medicinale Reseril, (nefazodone 100 e 200 mg) introdotte a seguito dell'osservazione di casi rari di grave danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica, ad esito fatale o che ha richiesto trapianto di fegato.

Negli USA è stata segnalata una frequenza di casi di insufficienza epatica grave ad esito fatale o che ha richiesto trapianto di fegato, pari a 1 caso su circa 250.000-300.000 anni/persona di trattamento che rappresenta un valore 3-4 volte superiore a quello atteso, per l'insufficienza epatica grave, nella popolazione generale non trattata.

Il tempo trascorso, perché il danno epatico si sia manifestato nei citati casi di insufficienza epatica fatali o che abbiano richiesto trapianto dell'organo, è variato da 2 settimane a 6 mesi di trattamento con il prodotto in oggetto.

Benché non ci siano evidenze che una malattia epatica preesistente aumenti la possibilità di sviluppare una insufficienza epatica, i parametri che risultano anormali all'inizio del trattamento possono complicare il controllo del paziente.

Pertanto, il trattamento con nefazodone non deve essere iniziato nei pazienti con malattie epatiche in fase attiva o con livelli basali delle transaminasi seriche elevati.

I pazienti devono essere istruiti a fare attenzione a segni e sintomi di disfunzione epatica (ittero, anoressia, disturbi gastrointestinali, malessere, ecc.) e a riportarli immediatamente a Lei.

Il trattamento deve essere immediatamente interrotto qualora compaiano segni e sintomi suggestivi di disfunzione epatica o evidenze di danno epatocellulare come ittero, urine scure, anoressia, nausea, dolori addominali, evidenze di danno epatocellulare e aumento delle transaminasi (> 3 volte i limiti superiori della norma). Di conseguenza, questi pazienti devono essere considerati ad aumentato rischio di danno epatico, e pertanto il trattamento con nefazodone non deve essere reintrodotto.

Potrà richiedere qualsiasi informazione sul nefazodone chiamando la Bristol-Myers Squibb S.p.A.▲

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

Questa rubrica intende portare all'attenzione dei lettori alcuni studi clinici 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.

Azitromicina: nessun beneficio nella bronchite acuta

Titolo

Azitromicina nel trattamento della bronchite acuta: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato

(Titolo originale: *Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial*)

Autori

Evans AT, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y

Husain S

Durairaj L

Rivista

Lancet 2002;**359**:1648-54.

Sponsor

Department of Medicine of Cook County Hospital

Conflitto di interessi degli autori dello studio

Non dichiarato

Problema clinico sollevato

Valutare mediante uno studio clinico opportunamente condotto se l'azitromicina sia più efficace della vitamina C nel trattamento della bronchite acuta.

Contesto e motivazione della ricerca

La bronchite acuta è una delle principali cause che induce a visita medica, la quale molto spesso si conclude con la prescrizione di antibiotici. Molti esperti disapprovano tale comportamento, fondamentalmente per tre motivi: documentazione sperimentale di utilità clinica degli antibiotici scarsa o conflittuale; mancanza di un razionale biologico valido, in quanto gli organismi patogeni della bronchite acuta sono, nelle maggior parte dei casi, dei virus; preoccupazione per il riflesso sociale dell'iperprescrizione di antibatterici, in quanto può provocare incremento delle resistenze.

L'azitromicina è un antibiotico ad ampio spettro, di facile impiego (una volta al giorno per 5 giorni) e con effetti avversi poco frequenti; per tale ragione è molto spesso prescritto nella bronchite acuta, anche se la sua utilità clinica non è nota. Lo studio è stato condotto proprio per valutare se l'azitromicina sia efficace nel trattamento di tale patologia.

Disegno dello studio

Studio randomizzato, doppio cieco, controllato verso placebo.

Popolazione studiata

Duecentoventi pazienti con diagnosi di bronchite acuta assegnati per randomizzazione a trattamento con azitromicina (N=112) o vitamina C (N=108).

Criteri di inclusione

Adulti con tosse della durata di 2-14 giorni (con o senza produzione di sputo) e bronchite acuta diagnosticata secondo criteri prefissati da medici ambulatoriali del *Cook County Hospital* di Chicago tra dicembre 1999 e marzo 2000.

Criteri di esclusione

Gravidanza; altre malattie infettive necessitanti di trattamento antimicrobico; patologia polmonare cronica (asma compresa) o trattamento in corso con broncodilatatori o glucocorticoidi; terapia con ACE-inibitori iniziata nelle quattro settimane precedenti; trattamento antibiotico nelle due settimane precedenti; necessità di ricovero ospedaliero; allergia a macrolidi, broncodilatatori, vitamina C; durata della tosse inferiore a due giorni o superiore a due settimane; qualsiasi caratteristica clinica indicante polmonite, compresi temperatura orale al di sopra di 38,9°C, ritmo respiratorio superiore a 25 per minuto, infiltrati o altre anormalità alla radiografia del torace.

Trattamento

I pazienti sono stati assegnati per randomizzazione ad uno dei due gruppi di studio: gruppo azitromicina o gruppo vitamina C. Sono state preparate confezioni contenenti 6 capsule di azitromicina 250 mg o 6 capsule di vitamina C 250 mg. Prima di lasciare l'ambulatorio, ogni paziente arruolato nello studio doveva assumere due capsule e continuare a domicilio il trattamento nei quattro giorni successivi prendendo al mattino, un'ora prima della colazione, una capsula di azitromicina o di vitamina C, a seconda del braccio di appartenenza. Complessivamente, ad ogni paziente sono stati somministrati, in cinque giorni, 1.500 mg di azitromicina o 1.500 mg di vitamina C.

A tutti i pazienti di entrambi i gruppi è stata permessa una terapia sintomatica standard aggressiva di provata utilità, costituita da: 240 ml di destrometorfano sciroppo, di cui assumere, se necessario, 10 ml ogni 6 ore durante il giorno e 15 ml al momento di coricarsi; una confezione di albuterolo con dispositivo inalante, somministrando due puff ogni 6 ore, se necessario. I pazienti erano stati istruiti a non prendere nessun altro medicinale durante il periodo dello studio.

Follow-up

Sette giorni

Eventi misurati

End point primario: qualità della vita correlata allo stato di salute al settimo giorno di *follow-up*.

End point secondario: ritorno alle attività giornaliere abituali al settimo giorno di *follow-up*.

Al terzo giorno (circa 48 ore dopo l'arruolamento), un assistente della ricerca ha telefonato ad ogni partecipante allo studio al fine di conoscere se fosse ritornato alle usuali attività lavorative, domiciliari, o scolastiche e per rivalutare la qualità della vita correlata allo stato di salute. Furono inoltre richieste informazioni su tutti i medicinali utilizzati e sui possibili effetti avversi. Al settimo giorno dall'inizio del trattamento, questa intervista è stata ripetuta.

Risultati

Dei 340 pazienti selezionati, 91 non erano eleggibili a causa di uno o più criteri di esclusione, mentre 29 hanno declinato l'invito a partecipare allo studio. Sono stati pertanto arruolati 220 soggetti: 112 nel gruppo azitromicina e 108 nel gruppo vitamina C. Il 96% dei pazienti del gruppo azitromicina e il 95% del gruppo vitamina C hanno assunto almeno cinque delle sei capsule previste dallo studio. Il 17% dei soggetti (31 su 220) non ha permesso la piena valutazione di tutti gli *outcome* dello studio.

Per quanto concerne la qualità della vita correlata allo stato di salute al settimo giorno di *follow-up* (*end point* primario), gli effetti del trattamento con azitromicina non hanno determinato differenze clinicamente significative rispetto al gruppo di confronto (0,03 [IC 95%: 0,20 ÷ 0,26]; p = 0,8).

L'89% dei pazienti del gruppo azitromicina (86/97) e la stessa percentuale del gruppo vitamina C (82/92) sono ritornati alle attività giornaliere entro il settimo giorno (*end point* secondario).

Alla fine del periodo di *follow-up*, sono stati segnalati effetti avversi da 24 pazienti su 97 (25%) del gruppo azitromicina e da 19 su 92 (21%) del gruppo vitamina C (p>0,2). Sono stati riportati più frequentemente diarrea (11 *vs* 6) e nausea (6 *vs* 4).

Conclusioni

Secondo gli autori dello studio, i risultati evidenziano che "l'azitromicina non è più efficace della vitamina C a basso dosaggio nel trattamento della bronchite acuta e, dato che non esiste dimostrazione che la vitamina C a basso dosaggio sia di qualche utilità, la conclusione è che l'azitromicina non arreca alcun beneficio e non dovrebbe essere prescritta ai pazienti con bronchite acuta".

L'azienda produttrice dell'azitromicina ha tenuto a sottolineare che molti casi di bronchite acuta sono provocati non da batteri ma da virus, sui quali non può agire né il macrolide, né alcun altro antibiotico. Tuttavia, l'azitromicina somministrata una volta al giorno è anche utilizzata per prevenire infezioni secondarie in pazienti colpiti da questa patologia. ▲

I farmaci di registrazione europea

Da una decina di anni, il percorso di registrazione dei farmaci passa sempre di più per un livello europeo in un contesto di armonizzazione internazionale. Nonostante persistano ancora alcune attribuzioni nazionali, la materia farmaceutica è stata disciplinata a livello comunitario ed esse sono soggette ad una normativa analoga in tutti i paesi dell'Unione Europea (UE). In altre parole, gli strumenti legislativi su cui ogni Paese europeo basa la valutazione di un dato medicinale sono comuni in tutti i Paesi dell'UE.

Di seguito è riportato un glossario utile a capire il funzionamento generale delle istituzioni europee in cui avviene la registrazione di un medicinale e il monitoraggio dello stesso dopo che è entrato in commercio.

Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

È l'atto che permette ad un'azienda farmaceutica di commercializzare un medicinale, specialità o generico, prodotto in modo industriale. Attualmente esistono nell'UE tre tipi di AIC: nazionale, europea secondo procedura centralizzata, europea per mutuo riconoscimento.

AIC nazionale

È rilasciata con decreto del Ministero della Salute, dopo esame ed approvazione del dossier di valutazione da parte della Commissione Unica del Farmaco. Il medicinale con AIC nazionale può essere commercializzato unicamente nel Paese in cui l'autorizzazione è stata accordata.

AIC europea secondo procedura centralizzata

La procedura centralizzata prevede un'unica AIC valida in tutta l'Unione Europea. Tale autorizzazione viene rilasciata con decisione della Commissione Europea, sulla base di una valutazione scientifica da parte dei comitati (essenzialmente, il CPMP) creati in seno all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA).

La procedura è obbligatoria per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici. È facoltativa per altre categorie di medicinali, in particolare quelli contenenti un'indicazione completamente nuova e che costituiscono un'importante innovazione, i nuovi medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, o quelli che contengono una nuova sostanza attiva la cui utilizzazione in una specialità medicinale non era autorizzata da nessuno Stato membro al 1° gennaio 1995.

Di norma questa AIC è valida per 5 anni.

AIC europea per mutuo riconoscimento

Tale procedura di AIC si basa sul principio del mutuo riconoscimento di un'autorizzazione nazionale da parte degli altri Stati membri.

L'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese dell'UE da un organismo nazionale competente (in Italia, il Ministero della Salute), su richiesta di un'azienda farmaceutica interessata. L'azienda può altresì richiedere l'estensione di tale autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più Stati dell'UE, sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco. Tale Stato è detto "di riferimento", in inglese *Reference Member State*, in quanto ha predisposto il rapporto di valutazione scientifica, che sarà sottoposto ad accettazione da parte degli altri Paesi dell'Unione. Tuttavia, uno Stato membro interessato può sollevare obiezioni qualora ritenga che vi siano fondati motivi per supporre che l'autorizzazione di un determinato medicinale possa costituire un rischio per la salute pubblica. Se alle obiezioni non è data risposta convincente da parte dell'azienda farmaceutica e persiste il disaccordo, può essere coinvolta l'EMEA a cui la materia viene trasferita affinché sia attivata una procedura di *arbitrato*. Il risultato di tale arbitrato sarà una decisione della Commissione indirizzata agli Stati membri interessati, che dovranno attuare le necessarie disposizioni.

Per evitare l'arbitrato, un'azienda farmaceutica può decidere di non commercializzare il medicinale nello Stato che ha sollevato obiezioni.

Nella Tabella 1 sono riportate le domande di AIC relative ai medicinali per uso umano contenenti nuove sostanze attive presentate secondo le procedure centralizzata e di mutuo riconoscimento dal 1995 al 2000.

Figura 1. Organigramma dell'EMEA

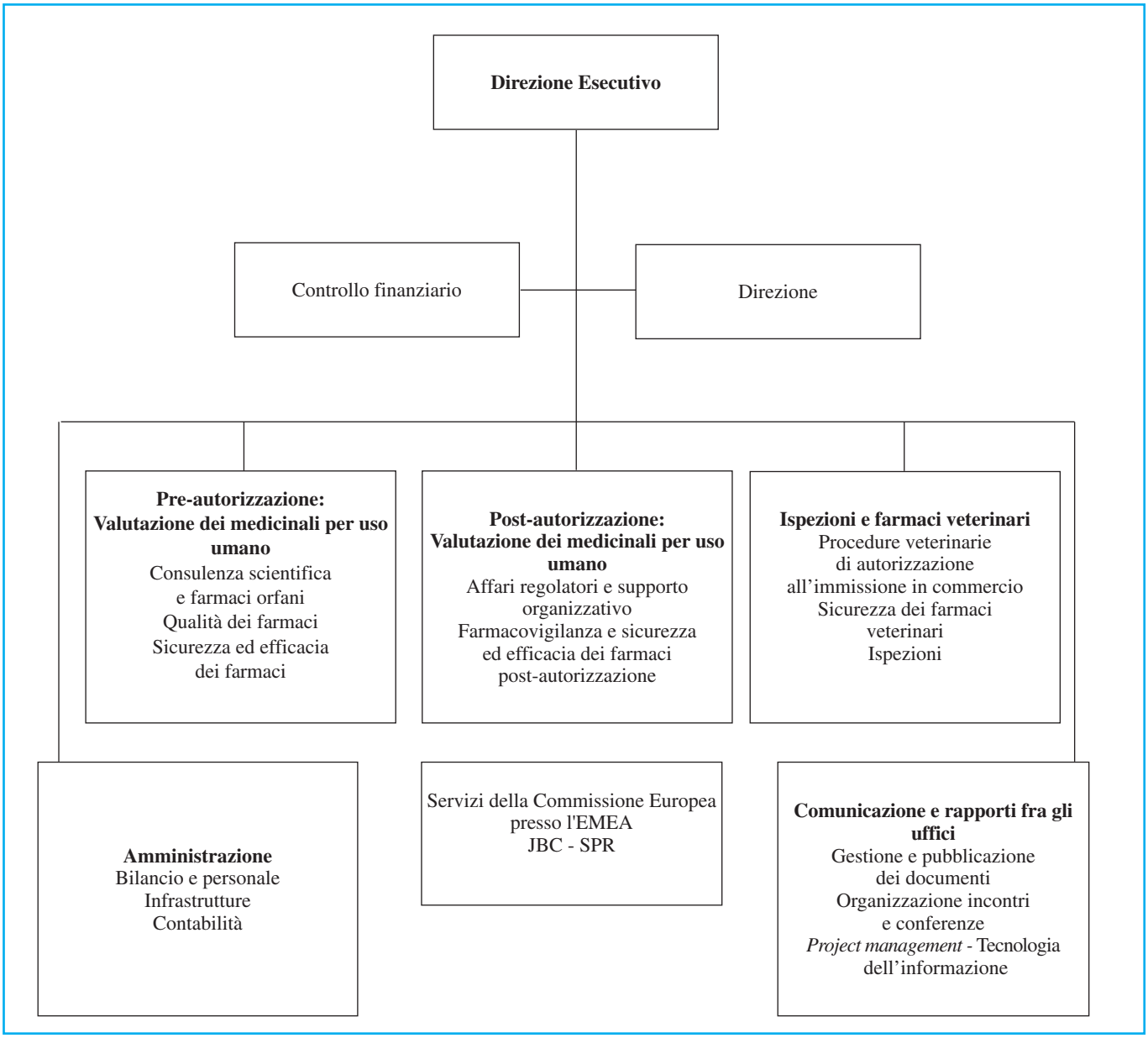


Tabella 1. Domande relative ai medicinali per uso umano contenenti nuove sostanze attive[1] presentate in applicazione della procedura centralizzata e della procedura di mutuo riconoscimento dal 1995 al 2000

Anno	Domande di autorizzazione mediante procedura centralizzata (%)	Domande di autorizzazione mediante procedura di mutuo riconoscimento (%)
1995	**8 (80%)**	**2 (20%)**
1996	15 (50%)	15 (50%)
1997	25 (49%)	26 (51%)
1998	26 (70%)	11 (30%)
1999	19 (61%)	12 (29%)
2000	20 (77%)	7 (23%)
Totale 6 anni	**113 (61%)**	**73 (39%)**

[1] Per una nuova sostanza attiva s'intende qualsiasi sostanza che, al 1° gennaio 1995, non entrava nella composizione di alcun medicinale autorizzato in uno degli Stati membri dell'UE.

Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali o EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*)

Istituita da un regolamento (CEE) nell'ambito della Direzione Generale per le Imprese del 1993, l'EMEA, che ha sede a Londra, ha avviato le proprie attività il 1° febbraio 1995. L'Agenzia coordina le risorse scientifiche degli Stati membri al fine di valutare e controllare i medicinali per uso umano e veterinario in tutta l'UE. Più specificamente, l'EMEA si propone di contribuire alla tutela e alla promozione della sanità pubblica e della salute degli animali:

– mobilitando le risorse scientifiche disponibili nell'UE al fine di garantire una valutazione di alta qualità dei prodotti medicinali, svolgendo un'attività di consulenza sui programmi di ricerca e sviluppo e fornendo informazioni utili e complete agli utenti e agli operatori sanitari;
– definendo procedure efficaci e trasparenti che consentano agli utenti di accedere tempestivamente a medicinali innovativi tramite un'unica AIC europea;
– controllando la sicurezza dei medicinali per uso umano e veterinario, in particolare mediante la creazione di una rete di farmacovigilanza e la definizione di limiti di sicurezza relativi ai residui consentiti negli animali destinati alla produzione alimentare;
– assicurando il coordinamento delle attività d'ispezione nel campo industriale dei medicinali, in particolare di quelle relative alla verifica del rispetto della buona prassi di produzione (GMP), di laboratorio (GLP) e cliniche (GCP) (v. Box 1).

BOX 1

Con l'espressione **Buona Prassi di Fabbricazione** (GMP, dall'inglese *Good Manufacturing Practice*) ci si riferisce ad un sistema di norme volte ad assicurare che i farmaci siano prodotti in modo coerente e controllato per garantire precisi standard di qualità e minimizzarne i rischi legati alla produzione secondo protocolli dettagliati, nonché sistemi che documentino la corretta applicazione delle procedure in ogni singola fase della produzione. La buona prassi di fabbricazione comprende tutti gli aspetti della produzione, dalle materie prime alle officine di produzione, le attrezzature utilizzate, la formazione del personale, il confezionamento, l'igiene del personale addetto ecc.

La **Buona Pratica Clinica** (GCP, dall'inglese *Good Clinical Practice*) si riferisce ad uno standard scientifico ed etico internazionale per la progettazione, conduzione, registrazione dei dati e pubblicazione delle sperimentazioni con esseri umani al fine di assicurare la tutela dei diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti che partecipano alla sperimentazione in base ai principi già sanciti dalla Dichiarazione di Helsinki.

La **Buona Prassi di Laboratorio** (GLP, dall'inglese *Good Laboratory Practice*) stabilisce una serie di norme e criteri per promuovere la qualità e la validità dell'elaborazione ed analisi dei dati provenienti dagli studi di laboratorio (non-clinici).

L'Agenzia fornisce inoltre consulenze scientifiche a società impegnate nella ricerca durante la fase di sviluppo di nuovi medicinali, anche sotto forma di linee-guida sui requisiti d'esame in materia di qualità, sicurezza ed efficacia.

L'EMEA non ha poteri decisionali, ma deve rendere disponibili valutazioni e pareri alle istituzioni europee, in particolare alla Commissione europea che autorizza le immissioni in commercio dei medicinali, e agli Stati membri (ad esempio, in materia di farmacovigilanza).

Infine, compito dell'EMEA è di mettere a disposizione degli operatori sanitari e dei cittadini dell'UE le medesime informazioni aggiornate nelle 11 lingue ufficiali dell'Unione. Il nome del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono pertanto gli stessi per tutti i cittadini, così come le indicazioni e le informazioni sul prodotto, di particolare importanza per gli operatori sanitari.

Due comitati scientifici sono incaricati di formulare i pareri dell'Agenzia sulle questioni riguardanti la valutazione dei medicinali: il Comitato per le specialità medicinali (CPMP) e il Comitato per i medicinali per uso veterinario (CVMP). L'EMEA dispone inoltre di gruppi di lavoro costituiti da esperti provenienti dai differenti Paesi dell'UE.

L'EMEA è sottoposta al controllo di un consiglio di amministrazione, composto da 34 membri, in rappresentanza di ciascun Stato dell'UE, del Parlamento europeo e della Commissione europea.

Il direttore esecutivo dell'EMEA dirige un segretariato di circa 200 persone, suddiviso in quattro unità, che fornisce sostegno tecnico e amministrativo ai comitati e ai gruppi di lavoro.

Nel 2001, il bilancio dell'EMEA è stato di 65.866.000 (previsioni per il 2002: 70.547.000), costituito per quasi l'80% da tasse e canoni pagati dalle industrie farmaceutiche per l'esame dei dossier sui loro medicinali. La quota relativa del contributo dell'UE al bilancio dell'EMEA si è ridotta costantemente nel corso degli anni: nel 1996 (fase di avviamento) la percentuale era pari a circa il 47%, nel 2001 meno del 23%.

Tuttavia, com'è stato osservato in un articolo recentemente pubblicato su *Lancet* (1), l'EMEA è di dimensioni notevolmente inferiori rispetto alla *Food and Drug*

Administration degli Stati Uniti, sebbene copra una popolazione pari a circa il doppio di quella statunitense. Se l'Unione Europea concedesse un contributo maggiore all'Agenzia, quest'ultima potrebbe svolgere anche attività di ricerca, verifica dei dati riportati dall'industria, potenziare le attività di farmacovigilanza, ecc., e inoltre le tasse e i canoni versati dall'industria farmaceutica costituirebbero una parte meno rilevante dei finanziamenti dell'Agenzia assicurandone l'indipendenza.

Comitato per le specialità medicinali ad uso umano o CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*)

Il CPMP è una delle commissioni consultive dell'EMEA. È composto da 30 esperti, due per ogni Stato dell'UE, scelti per la loro esperienza nella valutazione dei farmaci e nominati per un periodo di tre anni, rinnovabili. Essi sono tenuti ad operare quali esperti scientifici, non come rappresentanti politici dei loro Paesi d'origine.

Spetta al CPMP fornire un giudizio sulle domande di AIC dei medicinali ad uso umano secondo la procedura centralizzata. Tale organismo è pure consultato in caso siano necessarie procedure di arbitrato in corso di AIC europea per mutuo riconoscimento.

Il CPMP è coadiuvato da gruppi di esperti *ad hoc*, che si interessano in modo specifico di farmacovigilanza, qualità, efficacia, sicurezza dei farmaci, dei prodotti derivati dal sangue, di fitoterapici, ecc.

L'EMEA dispone infine di un'altra commissione, a cui spetta la responsabilità di svolgere la valutazione scientifica e di esprimere parere sui medicinali cosiddetti orfani. È il COMP o *Committee for Orphan Medicinal Products*.

Rapporto pubblico di valutazione europea o EPAR (*European Public Assessment Report*)

L'EPAR è un rapporto pubblicato dall'EMEA che rispecchia le conclusioni ed esplicita i motivi della valutazione favorevole del CPMP alla concessione dell'AIC per un dato medicinale. È un documento conciso che evidenzia i punti principali della discussione scientifica del CPMP da cui è scaturito il suo parere. Il contenuto dell'EPAR si basa su varie relazioni che si sono susseguite durante la procedura di valutazione centralizzata, risultanti dall'esame della domanda presentata dall'azienda farmaceutica, unitamente alla discussione scientifica nelle riunioni del CPMP. Solo le concessioni di AIC secondo la procedura centralizzata obbligano alla pubblicazione di un EPAR, mentre ciò non è richiesto per le autorizzazioni di mutuo riconoscimento, determinando così un limite di quest'ultimo tipo di procedura.

Durante tutto il periodo di validità dell'AIC di un medicinale, qualora siano apportate modifiche ai termini e alle condizioni originari di autorizzazione, l'EPAR deve essere aggiornato.

Ogni EPAR è costituito da otto documenti: sommario (*abstract*), presentazione delle confezioni autorizzate (*all authorised presentations*), foglio illustrativo (*all product information leaflets*), riassunto delle caratteristiche del prodotto (*all summary of product characteristics*), etichettatura (*all labelling*), discussione scientifica (*scientific discussion*), fasi seguite nella valutazione (*steps taken for assessment*), misure adottate dopo l'autorizzazione (*steps taken after authorisation*).

Il sommario, la presentazione delle confezioni autorizzate e l'informazione relativa al prodotto sono disponibili in tutte le lingue ufficiali dell'UE. La discussione scientifica e le fasi della procedura di valutazione prima e dopo l'AIC del medicinale sono riportate solo in lingua inglese. Gli EPAR dei medicinali registrati con procedura centralizzata (v. Box 2) sono tutti reperibili sul sito Internet http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/epar.htm#

BOX 2

Dal 1995 al maggio 2002, la Commissione europea ha autorizzato l'immissione in commercio di 217 specialità medicinali, corrispondenti a 160 principi attivi. Successivamente all'AIC, sono state ritirate dal commercio 11 specialità relative a 9 principi attivi, mentre altre 2, corrispondenti a 2 principi attivi, hanno avuto il decreto di sospensione. La Tabella 2 elenca i principi attivi e le corrispondenti specialità autorizzati e successivamente ritirati o sospesi dal commercio. Il ritiro dal commercio di una specialità può avvenire per motivi di sicurezza, ma anche su iniziativa dell'azienda titolare dell'AIC per motivi commerciali. La Tabella 3 riporta l'elenco dei principi attivi e delle corrispondenti specialità medicinali raggruppati per classe terapeutica secondo la classificazione ATC. Infine, la Figura 1 evidenzia la distribuzione percentuale dei principi attivi autorizzati dalla Commissione europea, raggruppati per area terapeutica secondo la classificazione ATC. Si osserva che sono gli antineoplastici-immunomodulatori e gli antimicrobici sistemici i principi attivi che, con il 22% entrambi, rappresentano le percentuali maggiori di prodotti registrati a livello centralizzato, seguiti dai prodotti ad uso ematologico (11%), dai prodotti per il sistema nervoso e ad uso genitourinario/ormoni sessuali (5%), ecc.

Tuttavia, a volte i farmaci non vengono approvati in modo unanime. In questo caso, le motivazioni dei giudizi negativi che sono stati espressi e che pure potrebbero risultare utili per una valutazione complessiva del farmaco, non vengono resi noti al pubblico. Rimane anche riservata la documentazione inerente le richieste di autorizzazione all'immissione in commercio che vengono ritirate da parte delle aziende farmaceutiche stesse dopo una valutazione preliminare tendenzialmente negativa del CPMP.

Per tutto il periodo di vita di un medicinale, il titolare dell'AIC ne ha la piena responsabilità. Nessuna modifica può essere apportata al prodotto, o al relativo confezionamento o agli stampati, senza l'autorizzazione dell'autorità regolatoria responsabile della concessione dell'AIC. Il titolare dell'autorizzazione, così come l'autorità sanitaria, devono tuttavia tenere in debita considerazione eventuali avanzamenti tecnici e scientifici e nuove conoscenze che ne possono migliorare qualità, efficacia e sicurezza. Pertanto, nel corso del periodo quinquennale di autorizzazione di un medicinale, possono talora essere richieste o imposte modificazioni o variazioni di tipo amministrativo o, ben più importanti, di tipo tecnico-scientifico al prodotto e agli stampati.

Sono chiamate *variazioni di tipo I* le variazioni di scarsa rilevanza delle AIC, quali il cambiamento di nome o di ragione sociale o indirizzo del titolare dell'autorizzazione, la sostituzione di un eccipiente, l'eliminazione di un colorante, l'aggiunta o l'eliminazione di un aroma, la modifica della forma del contenitore, la modifica della durata di validità dopo ricostituzione del medicinale, e numerose altre.

Sono dette *di tipo II* le variazioni di rilevanza maggiore, che possono riguardare una nuova indicazione, l'aggiunta/eliminazione di avvertenze e/o precauzioni d'uso, l'aggiunta/eliminazione di eventi avversi, l'eliminazione/aggiunta/sostituzione di uno o più eccipienti con modifica di biodisponibilità del principio attivo, e numerose altre.

Va sotto il nome di *Restrizione urgente per la sicurezza* (in inglese *Urgent Safety Restriction*) un'informazione che il CPMP impone al titolare dell'AIC, che deve raggiungere con la massima rapidità i prescrittori e gli utilizzatori del medicinale. È un'informazione che trae normalmente origine dai sistemi di farmacovigilanza nazionali ed europeo e che obbliga ad assumere temporanee restrizioni per motivi di sicurezza (controindicazioni, interazioni, avvertenze, ecc.) talora entro 24 ore, con modifiche alla scheda tecnica, al foglio illustrativo e alla scheda di allerta per il paziente.

Degli otto documenti che costituiscono l'EPAR, meritano un'annotazione particolare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o RCP, destinato agli operatori sanitari, e il Foglio illustrativo, utile prevalentemente ai cittadini.

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o RCP (*all summary of product characteristics o SPC*)

Definito anche la "carta d'identità del medicinale", l'RCP è la scheda tecnica che riassume lo stato delle conoscenze sul farmaco al momento della concessione dell'AIC e, successivamente, ad ogni revisione quinquennale o in caso di variazione di tipo I o II. Predisposto dall'azienda farmaceutica e depositato presso l'agenzia regolatoria interessata contemporaneamente alla richiesta di AIC, viene aggiornato se necessario.

L'RCP è strutturato secondo un modello prefissato: alla *Denominazione* del farmaco, fa seguito la *Composizione qualitativa e quantitativa*, la *Forma farmaceutica*, le *Informazioni cliniche* (indicazioni, posologia e modo di somministrazione, controindicazioni, speciali avvertenze e opportune precauzioni di impiego, interazioni, uso in gravidanza ed allattamento, effetti indesiderati, sovradosaggio, ecc.), le *Proprietà farmacologiche* (farmacocinetiche, farmacodinamiche), le *Informazioni farmaceutiche* (elenco eccipienti, incompatibilità, periodo di validità, conservazione) ed alcuni elementi di interesse amministrativo.

Foglio illustrativo (*all product information leaflets*)

È un documento che riprende le informazioni contenute nell'RCP, ma in una forma più semplice e in un linguaggio (che dovrebbe essere) comprensibile da parte degli utenti. È predisposto secondo una procedura dialogica a domanda-risposta: Cosa contiene questo medicinale? In che forma si presenta? Come agisce? Perché si usa? Quando non si deve usare? Quali precauzioni bisogna adottare nel corso della cura? Possono altri prodotti influenzare l'effetto del medicinale che state usando? Che cosa bisogna considerare durante la gravidanza e l'allattamento? Che cosa si deve fare in caso di sovradosaggio? E se si dimentica una somministrazione? ecc.

Numero europeo di AIC

Quando un medicinale ottiene la registrazione europea centralizzata, il suo codice o numero di AIC (che si ritrova, ad esempio, sulla confezione, nell'EPAR, ecc.) è costituito dai seguenti elementi:

- **lettere EU**, per European Union;
- **cifra 1 o 2**, a seconda si tratti di medicinale ad uso umano (1) o veterinario (2);
- **due cifre**, corrispondenti all'anno della prima autorizzazione (ad esempio, 99 per 1999);
- **tre cifre**, corrispondenti a un numero attribuito al medicinale;
- **tre cifre**, che caratterizzano ogni preparazione della serie autorizzata, variabile per numero di unità, dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione, ecc.

Ad esempio, EU/1/00/150/001 corrisponde all'AIC europea della specialità ad uso umano ACTOS® compresse 15 mg orale, blister in alluminio da 28 compresse, registrata nel 2000.

Per saperne di più:

- **http://www.emea.eu.int/** (accessibilità verificata in luglio 2002)
- **http://www.emea.eu.int/htms/human/opinion/opinion.htm** (accessibilità verificata in luglio 2002)
- **http://pharmacos.eudra.org/F2/register/alfregister.htm** (accessibilità verificata in luglio 2002)
- **http://europa.eu.int/inst-it.htm** (accessibilità verificata in luglio 2002)
- **http://europa.eu.int/eur-lex/it** (accessibilità verificata in luglio 2002)▲

Bibliografia

1. Garattini S, Bertelè V. Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. *Lancet* 2001; **358**:64-7.

Tabella 2. Medicinali con AIC europea successivamente ritirati o sospesi dal 1998 al 2002

Specialità	Principio attivo	Motivazione	Note
TRIACELLUVAX®	Vaccino combinato contro il tetano, la difterite e la pertosse acellulare	Decisione della ditta	Commercializzato soltanto in Italia
VITRASERT IMPLANT®	Ganciclovir	Decisione della ditta	Commercializzato in Italia in compresse e polvere per infusione
ROTASHIELD®	Vaccino contro il rotavirus	Decisione della ditta (casi di intussuscepzione)	Mai commercializzato nell'UE
ECHOGEN®	Dodecafluoropentano	Decisione della ditta	Mai commercializzato nell'UE
LIPROLOG®	Insulina lispro	Decisione della ditta	Tuttora commercializzata come Humalog®
TROVAN®	Trovafloxacina	152 gravi eventi epatici di cui 9 fatali o che hanno richiesto trapianto di fegato	Mai commercializzati in Italia
TURVEL®	Trovafloxacina		
TROVAN IV®	Alatrofloxacina		
TURVEL IV®	Alatrofloxacina		
ECOKINASE®	Reteplase	Decisione della ditta	Tuttora commercializzata come Rapilysin®
PRIMAVAX®	Vaccino difterite, tetano e epatite B	Decisione della ditta	
PYLORI CHEK®	Urea-C13	Decisione della ditta	
TASMAR®	Tolcapone	Epatotossicità	Sospeso in Italia dopo 2 mesi dall'AIC
ORLAAM®	Levacetilmetadolo	Aritmie	Mai commercializzato in Italia

Fonte: http://www.emea.eu.int/htms/human/withdraw/withdraw.htm (accessibilità verificata in luglio 2002).

Tabella 3. Medicinali con AIC europea centralizzata (1995 - maggio 2002) suddivisi per area terapeutica ATC

GRUPPO TERAPEUTICO E PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE
Gastro intestinale/metabolismo	
Orlistat (Xenical®)	Antiobesità
Insulina aspartato (NovoMix®, NovoRapid®)	Antidiabetici
Insulina glargina (Lantus®, Optisulin®)	
Insulina lispro (Humalog®)	
Insulina umana (Insuman®)	
Nateglinide (Starlix®, Trazec®)	
Pioglitazone (Actos®, Glustin®)	
Repaglinide (NovoNorm®, Prandin®)	
Rosiglitazone (Avandia®, Nyracta®, Venvia®)	
Agalsidasi alfa (Replagal®)	Altri farmaci del GI/metabolismo (aminoacidi, enzimi ed altri)
Agalsidasi beta (Fabrazyme®)	
Imiglucerasi (Cerezyme®)	
Mercaptamina bitartrato (Cystagon®)	
Sodio fenilbutirrato (Ammonaps®)	
Ematologia	
Clopidogrel (Iscover®, Plavix®)	Antitrombotici
Desirudina (Revasc®)	
Eptifibatide (Integrilin®)	
Fondaparina sodica (Arixtra®, Quixidar®)	
Lepirudina (Refludan®)	
Proteina C umana (Ceprotin®)	
Reteplase (Rapilysin®)	
Tenecteplase (Metalyse®, Tenecteplase B.I.®)	
Eptacog alfa (NovoSeven®)	Antiemorragici
Fattore IX coagulazione umano (Nonafact®)	
Moroctocog alfa (Refacto®)	
Nonacog alfa (Benefix®)	
Octocog alfa (Helixate NexGen®, Kogenate®)	
Darbepoetina alfa (Aranesp®, Nespo®)	Antianemici
Epoetina beta (Neorecormon®)	
Epoetina delta (Dynepo®)	
Cardiovascolare	
Dofetilide (Tikosyn®)	Terapia cardiaca

Segue:

GRUPPO TERAPEUTICO E PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE
Cardiovascolare	
Bosentan (Tracleer®)	Farmaci per l'ipertensione arteriosa polmonare
Irbesartan (Aprovel®, Karvea®)	Antagonisti dell'angiotensina II, da soli o in associazion
Irbesartan-Idroclorotiazide (Coaprovel®, Karvezide®)	
Telmisartan (Micardis®, Pritor®, Telmisartan B.I.®)	
Telmisartan-Idroclorotiazide (Bolusac Plus®, Micardis Plus®, Pritor Plus®)	
Dermatologia	
Becaplermina (Regranex®)	Cicatrizzanti
Imiquimod (Aldara®, Zartra®)	Farmaci per il trattamento delle verruche genitali
Eflornitina (Vaniqa®)	Antiirsutismo
Genito-urinario/ormoni sessuali	
Atosiban (Tractocile®)	Farmaci per il trattamento del parto prematuro
Coriogonadotropina alfa (Ovitrelle®)	Gonadotropine e stimolanti dell'ovulazione
Follitropina alfa (Gonal F®)	
Follitropina beta (Puregon®)	
Lutropina alfa (Luveris®)	
Raloxifene (Evista®, Optruma®)	Modulatori dei recettori degli estrogeni
Apomorfina cloridrato (Ixense®, Taluvian®, Uprima®)	Farmaci per le disfunzioni erettili
Sildenafil (Patrex®, Viagra®)	
ormoni	
Somatropina (NutropinAq®)	Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi
Cetrorelix (Cetrotide®)	Ormoni ipotalamici
Ganirelix (Orgalutran®)	Ormoni antiparatiroidei
Calcitonina di salmone (Forcaltonin®)	

Segue:

GRUPPO TERAPEUTICO E PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE
Antimicrobici sistemici	
Ertapenem (Invanz®)	Carbapenemi
Telitromicina (Ketek®, Levviax®)	Macrolidi
Caspofungina (Caspofungin®)	Antimicotici
Voriconazolo (Vfend®)	
Cidofovir (Vistide®)	Nucleosidi e nucleotidi
Ribavirina (Cotronak®, Rebetol®)	
Amprenavir (Agenerase®)	Anti HIV
Indinavir (Crixivan®)	
Lopinavir-ritonavir (Kaletra®)	
Nelfinavir (Viracept®)	
Ritonavir (Norvir®)	
Saquinavir (Fortovase®, Invirase®)	
Abacavir (Ziagen®)	
Abacavir - Lamivudina - Zidovudina (Trizivir®)	
Lamivudina - Zidovudina (Combivir®)	
Lamivudina (Epivir®, Zeffix®)	
Stavudina (Zerit®)	
Tenofovir disoproxil fumarato (Viread®)	
Efavirenz (Stocrin®, Sustiva®)	
Nevirapina (Viramune®)	
Palivizumab (Synagis®)	Immunoglobuline
Vaccino difterite, tetano, pertosse (Triacelluvax®)	Vaccini batterici e virali
Vaccino difterite, tetano, pertosse, epatite B	
(Tritanrix HepB®)	
Vaccino difterite, tetano, pertosse, epatite B ricombinante (Infanrix HepB®)	
Vaccino difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B (Infanrix Penta®)	
Vaccino difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, emofilo influenza tipo b	
(Hexavac®, Infanrix Hexa®)	
Vaccino emofilo b coniugato ed epatite B ricombinante (Procomvax®)	
Vaccino epatite A ed epatite B (Twinrix®)	
Vaccino epatite B triplo antigene ricombinante (Hepacare®)	
Vaccino epatite B ricombinante (HBVAXPRO®)	
Vaccino pneumococcico coniugato (Prevenar®)	

Segue:

GRUPPO TERAPEUTICO E PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE
Antineoplastici/immunomodulatori	
Alemtuzumab (MabCampath®)	Antineoplastici
Alitretinoina (Panretin®)	
Arsenico triossido (Trisenox®)	
Bexarotene (Targretin®)	
Capecitabina (Xeloda®)	
Citarabina (Depocyte®)	
Docetaxel (Taxotere®)	
Doxorubicina cloridrato (Caelyx®, Myocet®)	
Imatinib mesilato (Glivec®)	
Paclitaxel (Paxene®)	
Rituximab (Mabthera®)	
Temoporfina (Foscan®)	
Temozolomide (Temodal®)	
Topotecan (Hycamtin®)	
Trastuzumab (Herceptin®)	
Verteporfina (Visudyne®)	
Toremifene (Fareston®)	Antiestrogeni
Interferone alfa-2b (IntronA®, Viraferon®)	Immunomodulatori
Interferone alfacon-1 (Infergen®)	
Interferone beta-1° (Avonex®, Rebif®)	
Interferone beta-1b (Betaferon®)	
PegInterferone alfa-2b (PegIntron®, ViraferonPeg®)	
Tasonermina (Beromun®)	
Anakinra (Kineret®)	Immunosoppressivi
Basiliximab (Simulect®)	
Daclizumab (Zenapax®)	
Etanercept (Enbrel®)	
Infliximab (Remicade®)	
Leflunomide (Arava®)	
Micofenolato mofetil (Cellcept®)	
Sirolimus (Rapamune®)	
Tacrolimus (Protopic®, Protopy®)	

Segue:

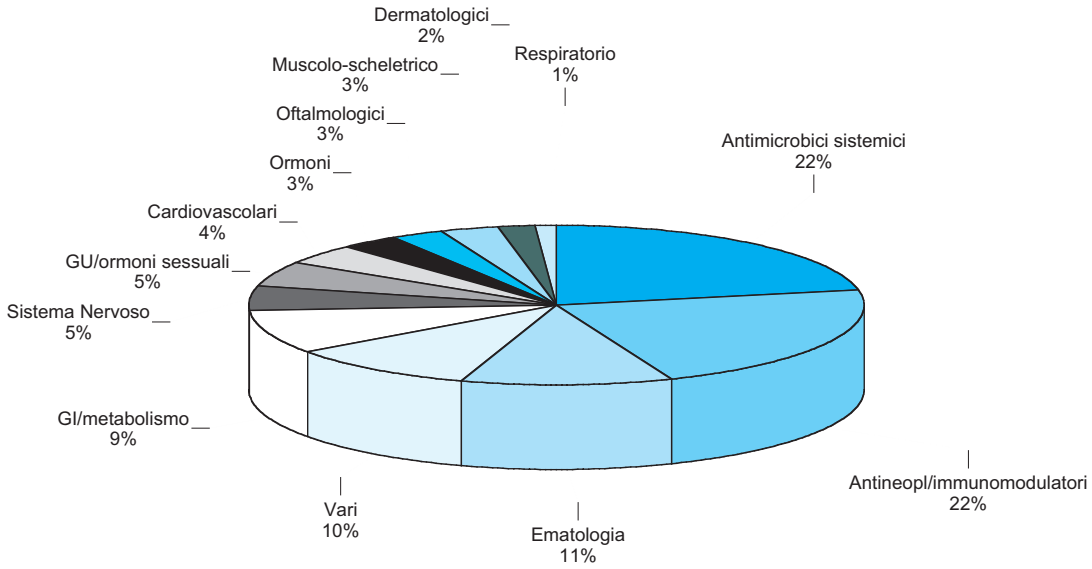
GRUPPO TERAPEUTICO E PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE
Muscolo-scheletrico	
Parecoxib (Dynastat®, Rayzon®, Xapit®)	FANS
Tossina botulinica tipo B (Neurobloc®)	Miorilassanti
Acido ibandronico (Bondronat®, Bonviva®, Destara®)	Bifosfonati
Acido zoledronico (Zometa®)	
Proteina osteogenica 1 umana (Osteogenic Protein 1 Howmedica I.S.R.L.®)	Sostituti artificiali dell'osso
Sistema nervoso	
Levetiracetam (Keppra®)	Antiepilettici
Entacapone (Comtan®, Comtess®)	Antiparkinson
Pramipexolo (Daquiran®, Mirapexin®, Sifrol®)	
Olanzapina (Olansek®, Zyprexa®, Zyprexa Velotab®)	Antipsicotici
Zaleplon (Sonata®, Zerene®)	Ipnotici e sedativi
Memantina (Ebixa®, Memantine M.P.GmbH®)	Anti demenzia
Rivastigmina (Exelon®, Prometax®)	
Riluzolo (Rilutek®)	Farmaci per pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica
Respiratorio	
Desloratadina (Aerius®, Allex®, Azomyr®, Neoclarityn®, Opulis®)	Antistaminici sistemici
Ossido nitrico (Inomax®)	Farmaci per neonati affetti da insufficienza respiratoria ipossica
Oftalmologici	
Fomivirsen (Vitravene®)	Antivirali oftalmici
Bimatoprost (Lumigan®)	Preparati antiglaucoma e miotici
Brinzolamide (Azopt®)	
Travoprost (Travatan®)	
Emedastina (Emadine®)	Antiallergici

Segue:

GRUPPO TERAPEUTICO E PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE
Vari	
Deferiprone (Ferriprox®)	Antidoti
Rasburicase (Fasturtec®)	
Sevelamer (Renagel®)	
Tireotropina alfa (Thyrogen®)	Diagnostici
Urea-C13 (Helicobacter test INFAI®, Pylobactell®)	
Mangafodipir (Teslascan®)	Mezzi di contrasto per risonanza magnetica
Octafluoropropano (Optison®)	Mezzi di contrasto per ultrasonologia
Zolfo esafluoruro (SonoVue®)	
Anticorpo anti melanoma (Tecnemab-K-1®)	Radiofarmaci diagnostici
Arcitumomab (CEA-Scan®)	
Depreotide (NeoSpect®)	
Ioflupane (DatScan®)	
Sulesomab (Leukoscan®)	
Votumumab (HumaSPECT®)	
Samarium [153Sm] lexidronam pentasodio (Quadramet®)	Radiofarmaci terapeutici

Fonte: http://www.emea.eu.int (accessibilità verificata in luglio 2002).

Figura 1. Medicinali con AIC europea centralizzata suddivisi per area terapeutica ATC*



* Le percentuali riportate fanno riferimento al n. di principi attivi

Principi e responsabilità della professione medica

Premessa per i lettori del BIF

*La "Carta della Professionalità Medica" pubblicata in italiano e per i medici italiani in questo numero del BIF è apparsa in inglese contemporaneamente (fatto davvero insolito) su Annals of Internal Medicine (2002;***136:***243-6) e su The Lancet (2002;***359***:520-2). A testimonianza dell'importanza del documento, Harold C. Sox, Editor degli Annals, scrive: "Spero che in futuro guarderemo alla sua pubblicazione come a un punto di svolta della medicina"; e Richard Horton, Editor di Lancet: "Se ogni medico che legge la Carta scrivesse una lettera, inviasse un commento, o ponesse una domanda, la voce della medicina non sarebbe ridotta al silenzio o manipolata tanto facilmente".*

La novità assoluta della Carta è dunque la vasta portata internazionale, con il progetto di raggiungere tutti i medici, per stimolare un dibattito sulla base di un documento condiviso. Ma perché un dibattito è così urgente? Perché, da una parte, il rapporto medico-paziente è corroso da un eccessivo economicismo, ed è mortificato da una fretta di natura quasi meccanica. Ma non basta. Occorre anche aprire il grande angolare sul contesto nel quale avviene l'incontro tra medico e paziente e quindi sulla società e su alcuni dei suoi mali. Infine perché, sempre come commenta Horton, "caos linguistico e confusione concettuale hanno caratterizzato la gestione della medicina nell'ultimo decennio".

Così nella Carta, che si articola in tre principi e dieci responsabilità, si ritrovano radici antiche, ippocratiche, come il primo principio della centralità del benessere del paziente. Ma già il secondo principio, quello dell'autonomia del paziente, ha una storia assai più recente e pone le basi perché i pazienti ricevano onestamente tutte le informazioni necessarie prima di dare il proprio consenso ad un trattamento. Infine, l'ultimo dei tre principi riguarda la giustizia sociale e fa riferimento al ruolo della professione nel promuovere un'equa distribuzione delle risorse sanitarie.

Da questi principi emergono le dieci responsabilità del medico. Anche in questo caso, alcune di esse sono antiche come quella di mantenere un rapporto corretto con i pazienti o l'altra, sempre più minacciata, di rispettarne la riservatezza.

Altre sono assolutamente nuove e riflettono nuovi scenari internazionali. Tra esse la più importante è quella che obbliga i medici ad affrontare e risolvere eventuali conflitti d' interesse fra la propria posizione professionale e accademica e il mondo pervasivo delle industrie sanitarie.

Sta infatti progressivamente emergendo dal dibattito internazionale che la maggior parte delle più importanti linee-guida terapeutiche sono scritte da esperti con non dichiarati conflitti d'interesse rispetto alle industrie produttrici di farmaci il cui uso è raccomandato dalle stesse linee-guida. Altrettanto grave è il problema dei conflitti d'interesse nella direzione di molte riviste scientifiche, che ricoprono un ruolo cruciale nel garantire un'informazione dei medici scientificamente fondata e obbiettiva. In sostanza il complesso medico-industriale sta erodendo molta della credibilità della medicina dei nostri giorni, con una strategia assolutamente miope che potrebbe non giovare neanche all'industria farmaceutica, giustificando un crescente scetticismo sul suo ruolo di prezioso patrimonio della nostra società a tecnologia avanzata.

La rilevanza degli obbiettivi e la consistenza dei rischi a cui è esposta la moderna medicina hanno motivato le lunghe giornate di lavoro nel redigere la Carta, durante le quali si è cercato sopra ogni cosa di trovare un linguaggio comune, semplice ed essenziale, che riflettesse ciò che ci rendeva simili, smussando tutto ciò che ci rendeva dissimili. È stata un'esperienza bellissima e stimolante per tutti, nata da quell'ottimismo della volontà di cui la Carta è espressione.

La speranza è che ogni medico senta come sua la Carta e la diffonda, nell'urgenza di una medicina migliore.

Alberto Malliani
(Università degli Studi di Milano - Presidente SIMI)

La Carta della Professionalità Medica

Oggigiorno i medici si sentono frustrati dai cambiamento che, in quasi tutti i sistemi sanitari dei Paesi industrializzati, mettono in pericolo la natura stessa e i valori della professionalità medica. Gli incontri tenutisi tra la European Federation of Internal Medicine, l'American College of Physicians-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM), e l'American Board of Internal Medicine (ABIM) hanno confermato che i medici provenienti da diverse realtà sanitarie hanno opinioni simili riguardo alla professionalità. È opinione condivisa che l'impegno della medicina verso il paziente sia minacciato da forze esterne rappresentate dai cambiamenti in atto nella nostra società.
Negli ultimi tempi e in molti Paesi si è fatta sentire la necessità di un rinnovato senso di professionalità che promuova la riforma dei sistemi sanitari. Accettando la sfida, alla fine del 1999 la European Federation of Internal Medicine, la Fondazione ACP-ASIM e la fondazione ABIM hanno unito le forze per avviare il Progetto sulla Professionalità Medica (www.professionalism.org). Queste tre organizzazioni hanno affidato ad alcuni membri il compito di sviluppare una Carta che contemplasse una serie di principi ai quali i medici possono e devono ispirarsi. La Carta sostiene l'impegno dei medici volto ad assicurare che i sistemi sanitari e i professionisti che vi lavorano continuino ad operare sia per il benessere del paziente che in conformità ai principi fondamentali della giustizia sociale. Inoltre la Carta è stata concepita in modo tale da essere applicabile alle diverse culture e ai diversi sistemi politici.

Preambolo

La professionalità è la base del contratto tra medicina e società. Essa impegna il medico ad anteporre ai suoi gli interessi dei pazienti, a fissare e mantenere standard di competenza e integrità e a offrire alla società consulenza esperta su questioni di salute. I principi e le responsabilità della professionalità medica devono essere ben chiari sia alla professione sia alla società. Essenziale al contratto è la fiducia del pubblico nei medici, la quale dipende dall'integrità dei singoli individui e dell'intera categoria.

Oggi la professione medica si trova ad affrontare l'esplosione tecnologica, i cambiamenti delle forze di mercato, i problemi legati all'erogazione dei servizi sanitari, il bioterrorismo e la globalizzazione. Di conseguenza i medici trovano sempre più difficile tener fede alle proprie responsabilità verso i pazienti e la società. In queste circostanze diventa sempre più importante riaffermare i principi e i valori fondamentali ed universali della professionalità, ideali che ogni medico deve perseguire.

Sebbene in tutto il mondo la professione medica sia integrata nelle diverse culture e tradizioni nazionali, i suoi membri condividono il ruolo di guaritori, le cui origini risalgono ad Ippocrate. Senza dubbio la professione medica si trova ad affrontare complicate forze pubbliche, legali, e di mercato. Inoltre, date le diverse forme di pratica medica e di erogazione dei servizi, i principi generali possono essere espressi in modi più o meno complessi. Ciò nonostante emergono tematiche comuni che costituiscono le basi di questa Carta e trovano la loro espressione in tre principi fondamentali e in un insieme di responsabilità professionali.

Principi fondamentali

Il principio della centralità del benessere dei pazienti. Questo principio si basa sull'impegno ad operare nell'interesse del paziente. L'altruismo alimenta la fiducia, che svolge un ruolo chiave nella relazione medico-paziente. Pertanto, le forze di mercato, le pressioni sociali e le esigenze amministrative non devono compromettere questo principio.

Il principio dell'autonomia dei pazienti. I medici devono rispettare l'autonomia dei pazienti fornendo loro, in completa onestà, le conoscenze necessarie per poter prendere decisioni informate riguardo al trattamento. Le scelte dei pazienti devono essere rispettate, a meno che queste non siano in disaccordo con la pratica etica ed implichino richieste di trattamento inappropriato.

Il principio della giustizia sociale. La professionalità medica è tenuta a promuovere la giustizia all'interno del sistema sanitario, ivi inclusa l'equa distribuzione delle risorse disponibili. I medici dovrebbero impegnarsi attivamente affinché in ambito sanitario venga eliminata qualsiasi forma di discriminazione, sia essa basata su razza, genere, condizione socioeconomica, religione o qualsiasi altra categoria sociale.

Le responsabilità professionali

Impegno alla competenza professionale. I medici devono tenersi costantemente aggiornati in quanto è loro responsabilità mantenere il livello di conoscenze mediche e di competenze cliniche e organizzative necessarie per offrire un'assistenza di qualità. Più in generale, l'intera professione deve cercare di verificare che tutti i suoi membri siano competenti e che i medici abbiano a disposizione i meccanismi appropriati per raggiungere questo obiettivo.

Impegno all'onestà verso i pazienti. I medici devono fare in modo che i pazienti ricevano onestamente tutte le informazioni necessarie, prima di dare il proprio consenso per una cura e dopo che la stessa sia avvenuta. Ciò non significa che i pazienti debbano essere coinvolti in ogni minima decisione tecnica, ma che debbano avere le conoscenze per poter decidere del corso della terapia. Inoltre i medici dovrebbero riconoscere che, nel processo di cura, a volte si possono commettere errori che nuocciono ai pazienti. In questi casi è necessario informare immediatamente gli interessati, altrimenti verrebbe compromessa la fiducia dei pazienti e della società. Rendere noti gli errori medici ed analizzarne le cause è utile per sviluppare appropriate strategie di prevenzione, migliorare le procedure e, allo stesso tempo, risarcire adeguatamente le parti lese.

Impegno alla riservatezza riguardo al paziente. Per guadagnarsi la fiducia e la confidenza dei pazienti è necessario tutelare adeguatamente la riservatezza delle

informazioni da loro fornite. Ciò vale anche per i colloqui che hanno luogo con le persone che agiscono a nome del paziente, nei casi in cui non sia possibile ottenere il suo consenso. Tener fede all'impegno della riservatezza è oggi più pressante che mai, dati l'impiego diffuso di sistemi informatizzati per compilare i dati dei pazienti e la crescente accessibilità all'informazione genetica. Tuttavia i medici riconoscono che, in certe occasioni, il loro impegno alla riservatezza debba cedere il passo a considerazioni più importanti d'interesse pubblico (ad esempio, quando i pazienti mettono in pericolo altre persone).

Impegno a mantenere un rapporto corretto con i pazienti. Date la vulnerabilità e la dipendenza intrinseche alla condizione di paziente occorre evitare certi tipi di relazione. In particolar modo i medici non dovrebbero mai sfruttare i pazienti per scopi sessuali, per profitto economico personale, o per qualsiasi altro scopo privato.

Impegno a migliorare la qualità delle cure. I medici devono adoperarsi affinché la qualità delle cure migliori costantemente. Questo impegno non implica soltanto assicurare competenza clinica ma anche collaborazione con altri professionisti per ridurre l'errore medico, aumentare la sicurezza dei pazienti, minimizzare l'utilizzo eccessivo delle risorse sanitarie e ottimizzare gli esiti della cura. I medici devono partecipare attivamente allo sviluppo di strumenti per una migliore misurazione della qualità delle cure e all'applicazione ordinaria di tali misure per valutare la prestazione dei singoli individui, delle istituzioni e delle strutture sanitarie. I medici, a titolo personale e attraverso le relative associazioni professionali, devono assumersi la responsabilità di partecipare alla creazione e all'implementazione di meccanismi atti a promuovere e migliorare la qualità delle cure.

Impegno a migliorare l'accesso alle cure. Per la professionalità medica l'obiettivo dei sistemi sanitari è fornire standard di cura adeguati ed uniformi. A livello individuale e collettivo i medici devono impegnarsi a favore di un'equa assistenza e, all'interno del proprio sistema sanitario, adoperarsi per eliminare le barriere che ne limitano l'accesso in base all'istruzione, leggi, risorse finanziarie, area geografica e discriminazione sociale. Per perseguire equità e giustizia ogni medico deve promuovere la salute pubblica e la medicina preventiva, così come il bene della comunità, senza curarsi dei propri interessi personali o di quelli della professione.

Impegno ad un'equa distribuzione delle risorse limitate. I medici sono chiamati a soddisfare le necessità dei singoli pazienti e, allo stesso tempo, a fornire cure mediche in base ad una gestione oculata delle limitate risorse cliniche. A questo proposito dovrebbero impegnarsi a collaborare con altri medici, ospedali e finanziatori per sviluppare criteri di cura "costo-efficacia". La responsabilità professionale del medico verso un'appropriata allocazione delle risorse consiste nell'evitare scrupolosamente test e procedure superflue, poiché la fornitura di servizi non necessari non solo espone i propri pazienti a danni e spese evitabili, ma riduce anche le risorse a disposizione degli altri.

Impegno alla conoscenza scientifica. Buona parte del contratto tra medicina e società si basa sull'integrità e sull'utilizzo appropriato delle conoscenze scientifiche e della tecnologia. I medici hanno il dovere di sostenere i principi della scienza, promuovere la ricerca, creare nuove conoscenze ed assicurarne un utilizzo appropriato. La professione è responsabile dell'integrità di queste conoscenze basate su prove scientifiche e sull'esperienza del medico.

Impegno a conservare la fiducia, affrontando i conflitti d'interesse. I medici professionisti e le organizzazioni di cui fanno parte hanno molte occasioni nelle quali compromettere le loro responsabilità professionali, perseguendo guadagni privati o vantaggi personali. Questo accade soprattutto quando il medico o l'organizzazione stabiliscono rapporti di lavoro con aziende, quali i produttori di apparecchiature mediche, le compagnie di assicurazione e le ditte farmaceutiche. I medici hanno l'obbligo di riconoscere, rendere pubblici e affrontare i conflitti d'interesse che si presentano nello svolgimento dei loro compiti ed attività professionali. Dovrebbero essere resi noti i rapporti tra l'industria e gli *opinion leader,* specialmente quando questi ultimi determinano i criteri per la conduzione e l'interpretazione dei trial clinici, per la stesura di editoriali o linee-guida terapeutiche, o per ricoprire il ruolo di direttori di riviste scientifiche.

Impegno nei confronti delle responsabilità professionali. Come membri di una professione ci si aspetta che i medici collaborino per massimizzare la cura dei pazienti, si rispettino reciprocamente e partecipino al processo di autoregolamentazione che implica, tra l'altro, trovare rimedi e adottare azioni disciplinari nei confronti di quei membri che non abbiano aderito agli standard professionali. La professione dovrebbe inoltre stilare le procedure da seguire per stabilire questi standard e diffonderli nella comunità medica di oggi e di domani. I medici, in quanto individui e membri di una collettività, hanno il dovere di partecipare attivamente a questo processo, rendendosi disponibili alla valutazione interna e accettando la supervisione esterna dei vari aspetti della loro prestazione professionale.

Riassunto

In quasi tutte le culture e società la pratica medica dell'era moderna si trova ad affrontare sfide senza precedenti. Queste sfide riguardano le crescenti disparità tra i legittimi bisogni dei pazienti, le risorse disponibili alla loro soddisfazione, la maggiore dipendenza dei sistemi sanitari dalle forze di mercato e la tentazione dei medici di rinunciare al loro tradizionale impegno verso il benessere e l'interesse dei pazienti. Per tener fede al contratto sociale della medicina in questi tempi turbolenti crediamo che i medici debbano riaffermare la loro attiva dedizione ai principi della professionalità. Ciò richiede non solo impegno personale per il benessere dei pazienti, ma anche sforzi collettivi volti a migliorare il sistema sanitario per il benessere della società. Lo scopo della Carta della Professionalità Medica è proprio quello di incoraggiare tale dedizione a promuovere iniziative e linee d'azione che abbiano valore e portata universali.▲

Orfani sì, ma ricchi!

Per farmaco orfano si indica generalmente un medicinale potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma che non ha un mercato molto ampio in quanto destinato a pochi pazienti.
Incentivare lo sviluppo di un nuovo farmaco vuol dire investire delle risorse economiche e quando non si ottiene un guadagno le industrie farmaceutiche non investono volentieri i loro capitali. Sebbene talvolta i ricercatori riescano ad individuare prodotti in grado di curare una patologia rara, questi medicinali rimangono spesso ad uno stadio embrionale di sviluppo perché mancano di attrattiva commerciale. Il costo dello sviluppo di un farmaco equivale oggi a centinaia di milioni di dollari e dalla scoperta di un principio attivo alla sua commercializzazione passano di solito diversi anni. Purtroppo, un farmaco utile per la cura di una malattia rara, spesso non soddisfa la possibilità di recuperare a pieno le spese di sviluppo da parte delle aziende farmaceutiche. Per compensare le ristrettezze del mercato cui il farmaco fa riferimento e rendere comunque utile per l'industria lo sviluppo di tali composti, le aziende farmaceutiche interessate vengono sostenute e incentivate dagli organismi regolatori tramite privilegi fiscali ed economici.
Di seguito vengono riportati alcuni esempi di medicinali orfani e dei prezzi con cui essi vengono commercializzati in diversi paesi europei.

I farmaci destinati a malattie rare beneficiano di uno speciale processo regolatorio e di speciali condizioni di mercato, che includono un supporto scientifico nello sviluppo del farmaco, ridotti costi della pratica di valutazione presso l'EMEA (*European Medicine Evaluation Agency*), sconti fiscali e dieci anni di esclusività sul mercato (1). Tutte queste particolari condizioni intendono compensare le ristrettezze del mercato cui il farmaco fa riferimento e rendere comunque vantaggioso per l'industria farmaceutica lo sviluppo di tali farmaci. Alla luce di tanti privilegi il prezzo di questi farmaci risulta spesso sorprendentemente elevato. Questo anche in considerazione del fatto che la documentazione a sostegno dei farmaci orfani è meno completa rispetto a quella che accompagna i farmaci destinati a malattie più comuni, tanto che c'è sempre il rischio di consentirne la commercializzazione senza che vi sia una soddisfacente conoscenza della loro qualità, efficacia e sicurezza.

Per illustrare questa situazione si fanno qui alcuni esempi presi a caso tra i farmaci approvati e commercializzati nell'Unione europea, senza per questo voler far riferimento specifico a questo o quel particolare farmaco né ad alcuna ditta in particolare. Quelli presentati qui sono solo esempi di una situazione diffusa, di cui l'opinione pubblica dev'esser consapevole e rispetto ai quali le autorità regolatorie devono adottare contromisure adeguate. Gli esempi riportati non si riferiscono necessariamente a farmaci con riconoscimento ufficiale di stato orfano, riconoscimento che rappresenta una novità relativamente recente in Europa.

Anche se richiede frequenti infusioni endovenose a causa della breve emivita, la **Proteina C** (PC) concentrato, di derivazione plasmatica e di recente approvazione, rappresenta un naturale rimedio per la *purpura fulminans* e le necrosi cutanee indotte da dicumarolici in pazienti con grave deficienza congenita della Proteina C (2). La forma eterozigote, clinicamente manifesta di tale difetto ha una prevalenza di 1/16.000-1/36.000 nella popolazione generale. La forma asintomatica può esser presente in 1 individuo ogni 200. Sono pochissimi i casi di omozigosi finora riportati (2).

In Francia, Germania e Italia si è riusciti a concordare un prezzo inferiore (1,98-1,99 € per unità) a quello praticato nel Regno Unito (3,01 €/U). Ciò nonostante, servono 50.000 € (75.000 € nel Regno Unito) per trattare un solo episodio di *purpura fulminans*, sempre assumendo che per trattare un neonato sia sufficiente una confezione da 500 unità al giorno - diciamo - per 50 giorni (sei-otto settimane sono in genere necessarie per guarire le lesioni cutanee).

Tale costo dev'esser considerato nel giusto ambito. La ditta che oggi produce e commercializza la Proteina C Concentrato non aveva alcuna intenzione di sviluppare questo farmaco e per anni ha provveduto a distribuirlo per uso compassionevole. È stata proprio l'esperienza maturata in 60 di questi pazienti (solo 22 con difetto omozigote o doppio-eterozigote e addirittura 20 senza diagnosi certa) a spingere la ditta a chiedere l'autorizzazione al commercio. Secondo una sommaria valutazione dei clinici che l'hanno utilizzato, il farmaco pare abbia migliorato tutti e 16 i quadri di *purpura fulminans* e di necrosi cutanea, ma soltanto tre degli altri 15 eventi trombotici. Nessuno studio è stato realizzato per definire la dose e nessuna raccomandazione sul dosaggio può esser dedotta dai dati di farmacocinetica disponibili.

L'EMEA ammise che il profilo di beneficio-rischio del prodotto non era del tutto definito, ma ammise anche che la ditta non avrebbe potuto produrre migliori evidenze dell'efficacia del prodotto. L'autorizzazione fu concessa "in via eccezionale", *under exceptional circumstances* secondo il gergo regolatorio, e solo per i casi gravi per cui il farmaco è indicato. In cambio la ditta s'impegnò a fornire ulteriori informazioni attraverso studi prospettici in pazienti con grave difetto di PC: di fatto, come spesso avviene in questi casi, (alla metà del 2002) questo non è ancora avvenuto.

Questa rievocazione dei fatti solleva due interrogativi: uno riguarda il costo di produzione industriale del farmaco in questione; l'altro riguarda il rapporto di costo-efficacia del prodotto. Un simile prezzo è determinato dal costo del plasma umano o dall'estrazione di PC dal plasma? Di certo, non sono i costi di ricerca e sviluppo a gravare tanto sul prezzo del farmaco, dato che i dati spe-

rimentali non sono nemmeno sufficienti per suggerirne le condizioni ottimali di utilizzo. È vero che l'azienda da molto tempo già forniva la Proteina C Concentrato per uso compassionevole; tuttavia, anche la popolazione di pazienti in causa ha investito in prima persona nella sperimentazione del farmaco e nella produzione dei dati che oggi ne consentono la commercializzazione.

Su quali basi le autorità nazionali possono valutare il rapporto costo-efficacia di nuovi prodotti il cui profilo beneficio-rischio è presunto ma ancora non dimostrato, e assumere una ragionevole politica di allocazione delle risorse disponibili? Si può negare a neonati gravemente ammalati un trattamento potenzialmente efficace a causa del suo alto costo? Chi si avvantaggia maggiormente di questa situazione d'incertezza scientifica e di disagio etico?

Anche due galattosidasi-alfa umane ricombinanti sono state approvate "in via eccezionale" dall'Emea: un'**agalsidasi-alfa,** prodotta dall'ingegneria genetica in una linea cellulare umana (3), e un'**agalsidasi-beta,** ricavata da cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia genetica (4). Queste agalsidasi sono destinate a sostituire l'alfa-galattosidasi A, la cui carenza determina, in pazienti affetti da malattia di Fabry, l'accumulo eccessivo di glicosfingolipidi, principalmente nei reni, cuore e sistema nervoso, causandone la morte prematura tra i 30 e i 50 anni d'età. La malattia di Fabry è un raro disturbo genetico legato al cromosoma x con una prevalenza stimata cha va da 1 su 40.000 a 1 su 117.000 (5). Agalsidasi alfa (1 fiala, 3,5 mg) è stata messa in commercio per la prima volta in Germania al prezzo di 1.949,20 € e nel Regno Unito a 1.995,90 €; agalsidasi beta (1 fiala, 35 mg) è stata commercializzata al prezzo di 3.890,27 € in Svezia, 3.900,00 € nel Regno Unito, 5.000,99 € in Germania e 4.082,02 € in Norvegia. In Italia sono stati concordati prezzi leggermente inferiori: 1.833,42 € per agalsidasi alfa e 3.666,84 € per agalsidasi beta. Ciò nonostante, ai dosaggi raccomandati (3,4) il costo annuale della terapia da effettuarsi per tutta la vita dei 500 pazienti (stimati per difetto) in Italia supererebbe i 190.000 € per ciascuna delle due agalsidasi.

Sono necessarie a questo punto alcune considerazioni. L'adozione di questi farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale era dovuta al fatto che non vi era nessun trattamento disponibile per la malattia di Fabry: una malattia grave che porta i pazienti a morte prematura. Tuttavia, non vi era nessuna dimostrazione reale di un effetto a lungo termine sulla sopravvivenza e/o sulla qualità della vita con l'eccezione dei dati sulla diminuzione o stabilizzazione del dolore neuropatico. Le prove di efficacia si basavano su risultati surrogati quali la riduzione dell'accumulo di sfingolipidi nei tessuti bersaglio, il miglioramento della funzione renale e la riduzione della massa cardiaca: elementi che suggeriscono soltanto un miglioramento delle condizioni cliniche.

Poiché le prove di efficacia sono limitate e l'ingegneria genetica dovrebbe fornire prodotti più convenienti rispetto a quelli di sintesi o di origine estrattiva, è improbabile che i prezzi delle agalsidasi si basino ragionevolmente sui costi di sviluppo e produzione. Non sono questi, con ogni probabilità, i principali elementi determinanti del costo dei farmaci. Sono le spese di marketing ad avere un ruolo fondamentale. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle due agalsidasi erano in concorrenza feroce persino quando si trattava di fornire i loro prodotti per uso compassionevole, prima che questi fossero adottati dai servizi sanitari nazionali. Tale concorrenza pre-marketing non avrebbe avuto ragion d'essere, se già non si fosse previsto un mercato altamente remunerativo.

Non sono necessarie sottili analisi farmacoeconomiche per concludere che i prezzi proposti per questi farmaci non sono accettabili per un Servizio Sanitario Nazionale in termini di costo-efficacia. Volendo essere ottimisti, supponiamo che il trattamento prolunghi realmente la sopravvivenza in modo considerevole, diciamo dai previsti 50 ai 60 anni; supponiamo pure che la diagnosi sia effettuata (e che il trattamento inizi) intorno ai 25 anni di età. Il paziente dovrebbe essere trattato per 35 anni ad un costo complessivo di circa 6.650 milioni di euro, pari a circa 650.000 euro per ogni anno di vita in più, un valore che va oltre qualsiasi standard comunemente ritenuto accettabile.

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che causa lisi di linfociti B e T, fissando l'antigene CD52, una glicoproteina di membrana espressa praticamente in tutti i casi di leucemia linfocitica (CLL) e nella maggior parte dei casi di linfoma non-Hodgkin (NHL). Il prodotto è stato pertanto indicato nei pazienti affetti da CLL cronica già trattati con farmaci alchilanti, ma che non hanno raggiunto una risposta sufficiente alla fludarabina. CLL è una malattia rara: ha un'incidenza di 1,8-3,0 su 100.000 (6).

Sebbene l'attività sui linfociti T causi una preoccupante depressione immunitaria, l'attività specifica di alemtuzumab su CD52 dovrebbe preservare altri precursori della linea cellulare nel midollo osseo. Ciò potrebbe rappresentare un vantaggio rispetto alla chemioterapia tradizionale. Tuttavia, il potenziale vantaggio, in termini di efficacia e sicurezza, non è stato dimostrato in sperimentazioni cliniche controllate: la valutazione dell'efficacia clinica si basava sui dati ricavati da 157 pazienti trattati in studi non comparativi di fase II.

Soltanto due studi in pazienti B-CLL hanno raggiunto l'*end point* inizialmente proposto di una percentuale di risposta completa o parziale ≥ 30%; il terzo studio, che includeva anche pazienti NHL, non ha dato lo stesso risultato. L'obiettivo dell'azienda, di un'indicazione ristretta non soddisfaceva gli interessi dei pazienti. Questi avrebbero richiesto una migliore definizione della collocazione in terapia di alemtuzumab in relazione ad altri farmaci comunemente utilizzati nel contesto clinico proposto e in stadi più precoci di B-CLL.

Il prezzo di una confezione per una settimana di trattamento fu fissato a poco più di 1.300,00 € in Italia, simile a quello applicato in Germania (1.305,00 €) e più basso di quello del Regno Unito (1.366,55 €). Il costo di

un ciclo di otto settimane (la maggior parte delle risposte si evidenzia dopo 4-12 settimane di trattamento) è di circa 10.500 € che, stranamente, rappresenta più del doppio del costo di un ciclo di fludarabina, il trattamento di prima scelta commercializzato dalla stessa azienda.

L'elenco potrebbe continuare (7). Ma questi esempi sono sufficienti per suggerire alcune considerazioni che, pur tratte dall'esperienza su farmaci orfani, possono estendersi anche a molti farmaci che orfani non sono.

I prodotti medicinali somigliano a qualsiasi altro prodotto immesso sul mercato nel senso che il loro prezzo per lo più dipende dalla percezione del bisogno che il mercato ha di questi prodotti. A differenza delle altre merci, tuttavia, il costo dei farmaci non sembra essere in correlazione con la loro qualità (farmaceutica e clinica). Chi vorrebbe provare, o addirittura pagare, un'automobile con un nuovo sistema frenante mai collaudato?

Sembra che le aziende fissino i prezzi senza nessuna apparente base razionale. Il fatto che le trattative con le autorità nazionali diano spesso luogo a sconti pari a un quarto o ad un terzo del prezzo proposto inizialmente indica quanto possa essere arbitrario quel prezzo. Nonostante lo sconto, tuttavia, il prezzo concordato consente utili indebiti, perché derivati da prodotti che spesso non soddisfano completamente i bisogni dei pazienti. Sembra che i servizi sanitari nazionali non abbiano alternativa, se non quella di rimborsare questi farmaci a qualsiasi costo senza avere il potere di ottenere risposte migliori a quesiti sul loro valore clinico.

Si vorrebbero qui proporre alcune soluzioni:

1. Dovrebbe essere rivolta maggiore attenzione a quello che servizi sanitari nazionali pagano. Il valore clinico dei prodotti disponibili dovrebbe essere l'unico criterio-guida. Un diverso comportamento delle agenzie regolatorie non gioverebbe ai pazienti, poiché servirebbe soltanto a incoraggiare la convinzione delle aziende farmaceutiche che documentazioni incomplete e dubbie prove di efficacia consentano comunque l'accesso al mercato. Bisognerebbe concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio solo quando vi sia informazione sufficiente sul profilo di beneficio-rischio di un farmaco e sulla sua collocazione in terapia. Le approvazioni "in via eccezionale" richiedono ulteriori studi clinici che, pur inizialmente concordati tra ditte e autorità regolatoria, spesso poi non sono considerati attuabili, o addirittura non etici, per prodotti che sono già stati autorizzati. Come accade per l'esclusività di dieci anni sul mercato di un farmaco orfano, che viene meno quando un prodotto concorrente dimostra di essere diverso da quello da cui ha avuto origine, tutti i farmaci autorizzati "in via eccezionale" dovrebbero essere sostituiti non appena un farmaco di confronto si dimostra più efficace o più sicuro: invece queste autorizzazioni possono mantenere il loro status "eccezionale" indefinitamente.

2. Lo sviluppo di prodotti medicinali di interesse pubblico primario può richiedere la collaborazione delle autorità sanitarie in termini di consulenza scientifica, supporto logistico, clinico e finanziario. Un'agenzia centralizzata europea, come l'Emea, potrebbe assolvere questo compito in modo migliore rispetto alle singole autorità nazionali. Tale agenzia, che dovrebbe essere finanziata dalla Commissione Europea, dovrebbe sostenere studi clinici indipendenti, quelli che mirano a rispondere a interrogativi di interesse pubblico, ma di nessun interesse per l'industria. L'agenzia dovrebbe anche promuovere la ricerca metodologica per assicurare risultati affidabili, in questi gruppi, spesso piccoli, di pazienti. Bisognerebbe anche trovare un modo per seguire coorti con una malattia rara nella fase post-marketing. In cambio del supporto metodologico e finanziario per lo sviluppo e la sorveglianza dei loro prodotti, le aziende dovrebbero concordare anticipatamente con le autorità regolatorie il costo del prodotto finale.

3. Il prezzo proposto dovrebbe essere documentato in modo trasparente nei dossier registrativi. I costi dichiarati dovrebbero essere valutati da esperti, e il prezzo proposto dovrebbe essere negoziato e stabilito centralmente. Tutti questi aspetti dovrebbero essere resi pubblici in una sezione *ad hoc* del *European Public Assessment Report.* Le autorità nazionali possono già oggi decidere indipendentemente se ammettere o no quel prodotto alla rimborsabilità (8). Ciò che è importante è che il costo di riferimento per la trattativa sia soggetto a valutazione così come lo sono qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto, e sia uniforme in tutta Europa.

4. Le associazioni di pazienti e consumatori dovrebbero essere informate sui limiti clinici e sull'impatto economico dei farmaci. La consapevolezza dell'opinione pubblica in merito aiuterebbe le autorità nazionali a negoziare con le aziende farmaceutiche i costi e l'assunzione di impegni per la ricerca futura sul prodotto, e scoraggerebbe atteggiamenti e pretese economiche che potrebbero nuocere all'immagine pubblica delle aziende.▲

Bibliografia

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities L 018 , 22/01/2000 p. 0001 – 0005.
2. European Public Assessment Report on Ceprotin. http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/ceprotin/ceprotin.htm (accessibilità verificata in luglio 2002).
3. European Public Assessment Report on Replagal. http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/replagal/replagal.htm (accessibilità verificata in luglio 2002).
4. European Public Assessment Report on Fabrazyme. http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/fabrazyme/fabrazyme.htm (accessibilità verificata in luglio 2002)
5. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000;**58**:925-43.
6. European Public Assessment Report on MabCampath. http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/mabcampath/mabcampath.htm (accessibilità verificata in luglio 2002)
7. Garattini S, Bertele' V. Efficacy, safety and cost of new anti-cancer drugs: a survey. *BMJ* 2002, in corso di stampa.
8. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. Official Journal of the European Communities No L 22 of 9.2.1965, p.369.

L'uso degli antibiotici soggetti a Nota in Italia

In questa rubrica si riporta una sintesi del rapporto sull'uso degli antibiotici con Nota in Italia, redatto a cura dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) su incarico della Sottocommissione di Farmacovigilanza della CUF[1].
Per maggiori approfondimenti, il rapporto completo è disponibile su internet all'indirizzo www.sanita.it/farmaci/note_informative/Antibiotici/default.asp (accessibilità verificata in luglio 2002).

1. Premessa

Nell'ambito della costante attività di monitoraggio dei farmaci in commercio, in Italia è stato riscontrato un uso degli antibiotici superiore alla media europea.

Se si considera che tale categoria di farmaci è tra quelle a maggior rischio di uso inappropriato, in termini di indicazioni, individuazione della sostanza di prima scelta, dosaggi e via di somministrazione, si comprende come il problema di un utilizzo allargato sia di grande rilevanza.

Che vi sia un notevole uso improprio è testimoniato sia da studi *ad hoc* sia dalla grande variabilità prescrittiva evidenziata in studi internazionali. Recentemente è stato pubblicato un confronto sull'uso degli antibiotici nei Paesi dell'Unione Europea (1), dal quale emergono differenze rilevanti in termini di consumi e terapie di scelta. Si passa dalle 9 Dosi Definite Die (DDD)[2] per 1000 abitanti die dell'Olanda alle 37 della Francia; l'Italia, con 24 DDD per 1000 abitanti die, si colloca in una posizione medio-alta. Inoltre, riguardo alle sostanze prescritte, in alcuni Paesi si dà largo spazio ai macrolidi, mentre in altri si prediligono le penicilline.

Al fine di razionalizzare l'uso degli antibiotici, la CUF è intervenuta introducendo delle Note alla prescrizione delle formulazioni iniettabili; tuttavia, rimane in Italia un largo consumo di questi farmaci accompagnato parallelamente da numerose e frequenti segnalazioni di reazioni avverse. La Sottocommissione di Farmacovigilanza della CUF ha quindi ritenuto opportuno procedere all'elaborazione di un rapporto sull'uso degli antibiotici con Nota[3] al fine di focalizzare l'attenzione della classe medica su un uso più razionale ed appropriato dei suddetti farmaci, anche in considerazione della sempre maggiore rilevanza assunta dall'aumento dell'insorgenza delle resistenze legate al loro uso.

Le Note limitative della prescrizione di antibiotici sono tre: la 55, la 55-bis e la 56. Va però precisato che la gran parte della spesa per antibiotici con Nota rientra nella Nota 55.

Inoltre, a partire dal 24 febbraio 2001, a seguito della revisione delle Note attuata con il Decreto 22/12/2000 (v. anche *BIF 5*-6/2000), il numero di principi attivi inclusi nella Nota 55 è aumentato: rispetto al 2000, sono entrati nella Nota anche cefonicid, cefuroxima, ceftezolo e cefmetazolo (v. Box 1). Di conseguenza, come si dirà meglio in seguito, i dati degli anni 2000 e 2002 non sono immediatamente confrontabili.

2. Sintesi del metodo

Nelle analisi sono state usate diverse fonti di dati. Per i consumi nazionali sono stati utilizzati in primo luogo i dati disponibili presso l'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali del Ministero della Salute: i dati relativi all'uso nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono stati forniti da Federfarma, mentre per i farmaci acquistati privatamente dai cittadini si è fatto riferimento ai dati messi a disposizione dall'IMS Health. Per gli approfondimenti sulle caratteristiche degli utilizzatori e sui modelli di prescrizione si è invece fatto ricorso ai dati dei sistemi regionali di monitoraggio delle prescrizioni.

A tale scopo sono stati presi in esame i dati della regione Umbria, la quale, oltre ad aver attivato un sistema di monitoraggio con un buon livello di qualità dei dati, presenta valori complessivi di consumo dei farmaci simili alla media nazionale.

Per descrivere l'uso degli antibiotici sono stati utilizzati i dati di spesa, le confezioni prescritte e le DDD; ciascuna confezione contribuisce in base al numero di DDD contenute, e ciò consente di confrontare le quantità prescritte di antibiotici diversi.

Nell'analisi degli utilizzatori sono state calcolate prevalenze d'uso, intese come proporzione della popolazione che ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici in un dato intervallo di tempo.

Coerentemente con lo scopo del lavoro, sono state condotte analisi specifiche sugli antibiotici soggetti a Nota CUF: si tratta di sostanze considerate a maggior rischio di uso allargato o improprio, e/o da riservarsi solo al trattamento di casi particolarmente selezionati nei quali altri antibiotici non sono utilizzabili.

---

[1] *L'uso degli antibiotici con nota in Italia*, redatto a cura di Giuseppe Traversa*, Clara Bianchi*, Roberto Da Cas* e Mauro Venegoni** (*Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica/ISS; ** Ospedale Fatebenefratelli –Milano).

[2] Le Dosi Definite Die (DDD) rappresentano la quantità di farmaco necessaria per una giornata di terapia, nell'indicazione principale, nell'adulto.

[3] L'elenco degli antibiotici soggetti a nota CUF è riportato in Tabella 1.

3. Dati di spesa e di consumo

Negli anni 2000 e 2001 la spesa per antibiotici a carico del SSN è stata, rispettivamente, di 1,4 e 1,5 miliardi di euro, pari al 13 e al 14% della spesa farmaceutica territoriale a carico del SSN .

In termini di DDD, viene confermato per l'Italia il dato riportato nello studio pubblicato su *Lancet* (1): sono state infatti prescritte circa 25 DDD per 1000 abitanti die, delle quali 3 acquistate direttamente dai cittadini. Gli antibiotici con Nota, nel 2001, sono stati responsabili del 25% della spesa per antibiotici e del 3,5% delle DDD.

Come già rilevato, il dato del 2000 non è immediatamente confrontabile con quello del 2001, in quanto il numero dei principi attivi inclusi nella Nota 55 è aumentato dopo la revisione delle Note del febbraio 2001, tuttavia, se il confronto viene effettuato sull'insieme degli antibiotici inclusi in Nota nel 2001, si osserva che, fra il 2000 e il 2001, l'uso complessivo in termini di spesa si è ridotto del 13%. Tale riduzione è dovuta principalmente alla diminuzione di prescrizione del cefonicid, dopo il suo inserimento in Nota 55; fra gli antibiotici compresi in quest'ultima Nota, la sola sostanza per la quale si verifica un incremento nel 2001 rispetto al 2000 è il ceftriaxone (v. Tabella 1).

Tabella 1. La prescrizione di antibiotici con Nota nel 2001 e confronto con il 2000 (SSN)

	Spesa		
	Migliaia di	**%***	**Δ 2001/2002**
55			
Ceftriaxone	129.250	37,3	6%
Cefonicid ^	82.574	23,9	-36%
Ceftazidima	56.384	16,3	-4%
Cefodizima	29.769	8,6	-15%
Cefepime	14.294	4,1	-5%
Piperacillina	12.225	3,5	-16%
Cefotassina	9.799	2,8	-12%
Piperacillina+Tazobactam	8.507	2,5	-10%
Cefuroxima^	1.454	0,4	-50%
Ceftizoxima	1.195	0,3	-8%
Ticarcillina+Acido clavulanico	257	0,1	-12%
Mezlocillina	213	0,1	-13%
Ceftezolo^	99	0,0	-44%
Cefamandolo	45	0,0	-34%
Cefmetazolo^	43	0,0	-46%
Cefoperazone	16	0,0	-35%
Carbenicillina	0	0,0	
Totale	**346.124**		**-14%**
55 *bis*			
Netilmicina	8.900	51,0	-6%
Amikacina	3.843	22,0	1%
Tobramicina	2.553	14,6	-13%
Gentamicina	2.157	12,4	1%
Totale	**17.453**		**-5%**
56			
Teicoplanina	10.567	69,4	12%
Imipenem+Cilastatina	3.206	21,1	11%
Aztreonam	813	5,3	2%
Rifabutina	637	4,2	-1%
Totale	**15.222**		**11%**
Totale (55, 55 bis e 56)	***378.799***		***-13%***

* Le percentuali sono calcolate sul totale della Nota di riferimento; ^ sostanze incluse nelle Note a partire dal 24 febbraio 2001
Fonte: Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali

4. La variabilità regionale

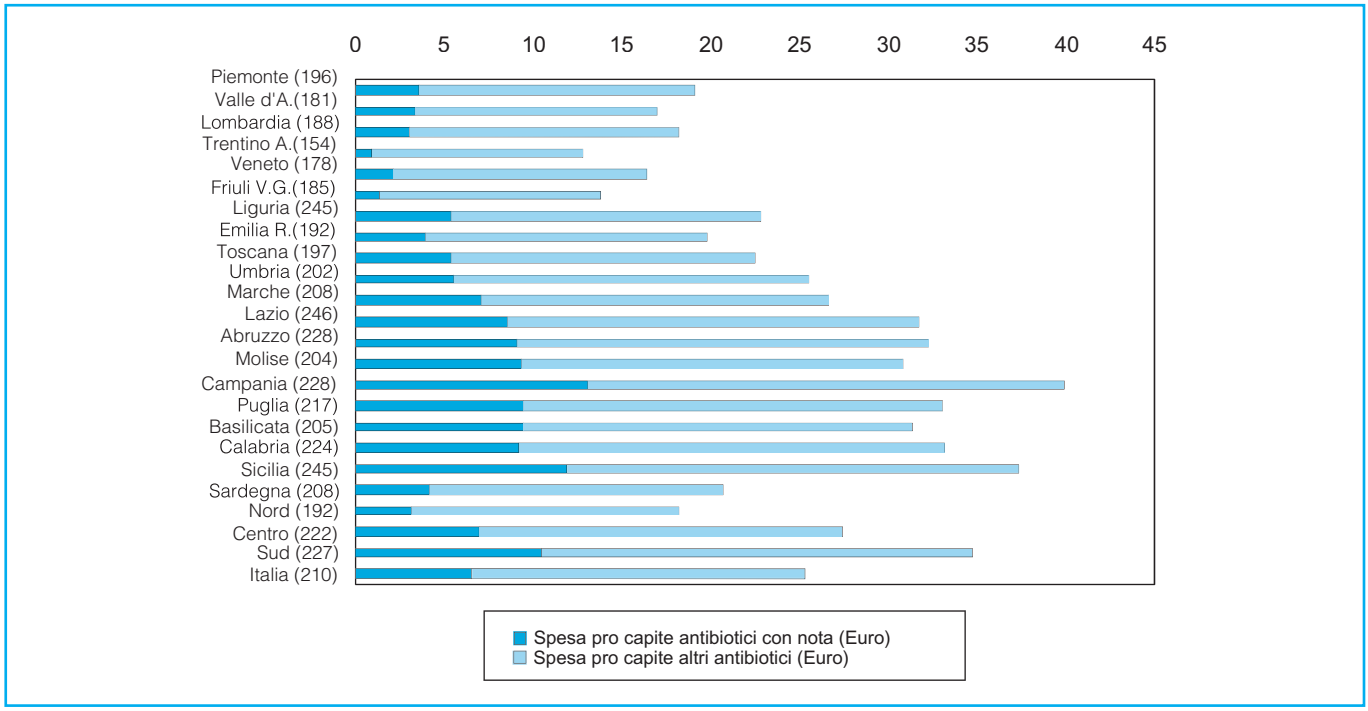
Fra le categorie di farmaci maggiormente prescritte, gli antibiotici rappresentano quella con la maggiore variabilità regionale. In proporzione, sul totale della spesa per farmaci, si passa dal 7,5% del Friuli Venezia Giulia al 17,5% della Campania, a fronte di una media nazionale del 12,4%. Questo corrisponde, in termini assoluti, ad una spesa pro capite, rispettivamente, di 13,9 e 39,9 euro, a fronte della media italiana pari a 26 euro (v. Tabella 2 e Figura 1).

Tabella 2. Variabilità regionale nella spesa pro capite per antibiotici rimborsati dal SSN (anno 2001)

	Totale Note (55, 55 bis e 56)		Altri antibiotici		Totale antibiotici	
	Spesa pro capite *	% su antibiotici	Spesa pro capite *	% su antibiotici	Spesa pro capite *	% su tot. farmaci
Piemonte	3,6	18,3	15,5	81,7	19,0	9,7
Valle d'Aosta	3,4	20,0	13,6	80,0	17,0	9,4
Lombardia	3,0	16,3	15,2	83,7	18,2	9,7
Trentino-Alto Adige	0,9	8,3	11,9	91,7	12,8	8,3
Veneto	2,1	12,2	14,3	87,8	16,4	9,2
Friuli-Venezia Giulia	1,3	12,5	12,5	87,5	13,9	7,5
Liguria	5,4	24,3	17,4	75,7	22,8	9,3
Emilia-Romagna	3,9	20,3	15,9	79,7	19,8	10,3
Toscana	5,4	23,8	17,1	76,3	22,5	11,4
Umbria	5,5	23,8	20,0	76,2	25,5	12,6
Marche	7,1	25,6	19,6	74,4	26,6	12,8
Lazio	8,5	26,8	23,2	73,2	31,7	12,9
Abruzzo	9,1	29,3	23,2	70,7	32,2	14,1
Molise	9,3	30,0	21,5	70,0	30,8	15,1
Campania	13,0	32,5	26,9	67,5	39,9	17,5
Puglia	9,5	28,9	23,6	71,1	33,0	15,2
Basilicata	9,5	31,6	21,9	68,4	31,4	15,3
Calabria	9,2	27,9	24,0	72,1	33,2	14,8
Sicilia	11,9	32,1	25,4	67,9	37,3	15,2
Sardegna	4,2	20,6	16,5	79,4	20,8	10,0
Nord	3,1	16,7	15,1	83,3	18,2	9,5
Centro	7,0	25,4	20,4	74,6	27,5	12,4
Sud	10,5	30,0	24,3	70,0	34,8	15,3
Italia	6,5	25,2	19,5	74,8	26,0	12,4

** La spesa pro capite è pesata per tener conto della diversa distribuzione per età e sesso della popolazione*

Figura 1. Variabilità regionale nella spesa pro capite per antibiotici rimborsati dal SSN (anno 2001)



NOTA: i numeri riportati tra parentesi accanto al nome delle regioni indicano la relativa spesa pro capite per tutti i farmaci, espressa in Euro.

In termini di dosi, rispetto alla media nazionale di 22,7 DDD/1000 abitanti die, si passa dalle 13,6 DDD/1000 abitanti die del Friuli Venezia Giulia alle 35,5 della Campania.

Un livello di variabilità decisamente maggiore si osserva per gli antibiotici con Nota, per i quali si passa dalle 0,1 DDD/1000 abitanti die del Friuli e del Trentino Alto Adige alle 2,0 della Campania, a fronte della media italiana pari a 0,8 (v. Tabella 3).

Si deve osservare che la prescrizione di antibiotici con Nota non sostituisce la prescrizione di altri antibiotici, e quindi innanzitutto delle forme orali. Al contrario, vi è una correlazione positiva molto marcata: all'aumentare dell'uso complessivo di antibiotici aumenta l'uso di antibiotici con Nota, e viceversa (v. Figura 3).

Tabella 3. Variabilità regionale nelle DDD/1000 abitanti die per antibiotici rimborsati dal SSN (anno 2001)

	Totale Note (55, 55 bis e 56)		Altri antibiotici		Totale antibiotici	
	DDD/1000 ab.die	% su antibiotici	DDD/1000 ab.die	% su antibiotici	DDD/1000 ab.die	% su tot. farmaci
Piemonte	0,4	2,4	16,6	97,6	17,0	2,8
Valle d'Aosta	0,4	2,3	16,8	97,7	17,2	2,8
Lombardia	0,3	1,6	18,5	98,4	18,8	3,0
Trentino-Alto Adige	0,1	0,7	14,3	99,3	14,4	2,6
Veneto	0,2	1,1	17,2	98,9	17,4	2,8
Friuli-Venezia Giulia	0,1	0,7	13,5	99,3	13,6	2,2
Liguria	0,5	3,1	15,8	96,9	16,3	2,4
Emilia-Romagna	0,4	2,3	16,7	97,7	17,1	2,7
Toscana	0,7	3,7	18,3	96,3	19,0	2,9
Umbria	0,6	2,7	22	97,3	22,6	3,3
Marche	0,8	3,9	19,6	96,1	20,4	3,1
Lazio	1,0	3,9	24,7	96,1	25,7	3,4
Abruzzo	1,0	4,0	23,9	96,0	24,9	3,7
Molise	1,0	4,3	22,1	95,7	23,1	3,9
Campania	2,0	5,6	33,5	94,4	35,5	4,8
Puglia	1,2	4,0	28,5	96,0	29,7	4,2
Basilicata	1,3	4,9	25,3	95,1	26,6	4,2
Calabria	1,1	3,7	28,3	96,3	29,4	3,9
Sicilia	1,7	5,4	29,6	94,6	31,3	4,1
Sardegna	0,5	2,6	18,7	97,4	19,2	2,7
Nord	0,3	1,8	17,1	98,2	17,4	2,8
Centro	0,8	3,7	21,7	96,3	22,5	3,2
Sud	1,5	4,7	28,8	95,3	30,2	4,1
Italia	0,8	3,5	21,9	96,5	22,7	3,4

** La spesa pro capite è pesata per tener conto della diversa distribuzione per età e sesso della popolazione*

5. Caratteristiche degli utilizzatori

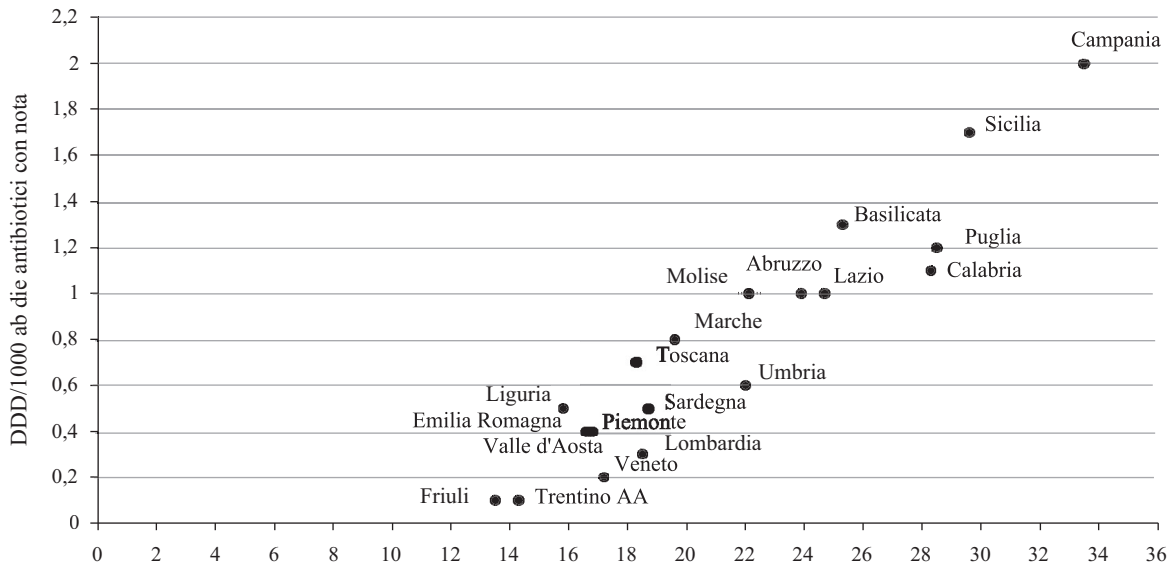
Per effettuare approfondimenti sulle caratteristiche degli utilizzatori (prevalenza d'uso, età e sesso), e sugli specifici *pattern* di prescrizione è necessario basarsi sui dati dei sistemi regionali di monitoraggio delle prescrizioni, nei quali sono disponibili dati disaggregati fino alla singola ricetta. Nella stesura del rapporto qui sintetizzato, è stato utilizzato a tal fine il sistema di monitoraggio disponibile presso la Regione Umbria[4], che è attivo con un buon livello di qualità dei dati a partire dal 1994.

Relativamente all'uso per classi di età e sesso della popolazione, i dati disponibili mostrano una prevalenza d'uso relativamente stabile per il complesso degli antibiotici; nel corso del 2001 oltre il 40% della popolazione dell'Umbria ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici. Se l'analisi si restringe agli antibiotici che rientrano nella Nota 55 è evidente invece un notevole incremento della prevalenza al crescere dell'età.

All'interno della Nota 55 gli utilizzatori dei 3 antibiotici più frequentemente prescritti (ceftriaxone, cefonicid e ceftazidima) sono simili per quanto riguarda l'età mediana (71 anni) e il rapporto maschi/femmine.

Spostando l'attenzione sulle attitudini prescrittive, si osserva che, salvo pochissime eccezioni (rappresentate dalla spectinomicina e dalla benzilpenicillina), il numero medio di confezioni per prescrizione è costantemente superiore a 5, cioè molto vicino al numero massimo di 6 confezioni prescrivibili all'interno di una ricetta; tale uniformità è indipendente dal tipo di sostanza e quindi dalla DDD. Inoltre è piuttosto uniforme anche il numero di prescrizioni effettuate allo stesso assistito nella stessa giornata.

Figura 3. Consumo regionale di antibiotici con Nota per livello di consumo del resto degli antibiotici, Italia 2001



6. Commenti

L'analisi dei dati ha evidenziato un uso elevato degli antibiotici con Nota nel 2001; sono state infatti prescritte oltre 31 milioni di confezioni, con una media (stimata sui dati della Regione Umbria) di 11,2 confezioni per utilizzatore. Tali dati fanno stimare in circa 3 milioni di persone gli utilizzatori di antibiotici a livello nazionale.

Esaminando la prescrizione degli antibiotici soggetti a Nota, si evince un uso molto ampio, non adeguatamente contenuto o ridotto dalle Note stesse, e questo dato viene confermato anche dalla notevole variabilità regionale (v. sopra, Tabella 3). È comunque presente un forte *trend* geografico: la media delle regioni del Nord è 0,3 DDD/1000 abitanti die, quella delle regioni del centro è 0,8, mentre quella delle regioni del Sud è 1,5.

La più frequente prescrizione nel Sud non può essere spiegata dall'eventuale acquisto privato nelle regioni del Nord – assai limitato per questa categoria di farmaci – né dalle caratteristiche demografiche, visto che la popolazione del Sud è più giovane rispetto a quella delle regioni del Nord. Inoltre, non essendo tale differenza coerente né con la plausibilità epidemiologica, né con gli indicatori epidemiologici di malattia, i picchi di prescrizione al Sud e la stessa media nazionale indicano l'inappropriatezza di una consistente parte della prescrizione. Si noti che lo stesso livello d'uso delle regioni del Nord è superiore a quello di molti stati del Nord Europa (1).

Un ulteriore indizio di prescrizione potenzialmente inappropriata è dato dalla sostanziale uniformità del numero di confezioni prescritte per ciclo terapeutico, indipendentemente dal fatto che si tratti di antibiotici da somministrarsi in un'unica dose giornaliera o con plurisomministrazione.

Va rilevato, inoltre, che in Italia i tassi di prescrizione degli antibiotici, con Nota e complessivi, sono inferiori nelle regioni del centro-nord che da più tempo hanno attivato sistemi di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche e programmi di formazione permanente dei medici. Se da un lato, quindi, la prescrizione degli antibiotici soggetti a Nota mostra una diffusa inappropriatezza, va anche sottolineato che la stessa utilità delle Note è fortemente legata alla presenza, a livello regionale, di programmi permanenti di intervento culturale e di verifica della qualità della prescrizione.

È opportuno ricordare, inoltre, che per gli antibiotici (come per gli altri farmaci) il beneficio terapeutico è sempre associato ad un potenziale rischio di reazioni avverse. Di conseguenza la correttezza della prescrizione diviene fondamentale, poiché l'uso improprio espone i pazienti a rischi non giustificabili.▲

Bibliografia

1. Cars O et al. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001,**357**:1851-3.

[4] Dall'archivio delle prescrizioni sono state estratte tutte le prescrizioni di antibiotici avvenute nel 2000 e nel 2001; le caratteristiche demografiche degli utilizzatori sono state acquisite attraverso un collegamento con l'archivio degli assistibili.

BOX 1

Gli antibiotici con nota

Si riporta un estratto del testo delle Note relative agli antibiotici, in vigore dal 24 febbraio 2001. Il testo integrale, completo delle "Motivazioni e criteri applicativi" e dei riferimenti bibliografici, già pubblicato sul BIF 5-6/2000:20-2, è disponibile anche sul sito internet del Ministero della Salute all'indirizzo www.sanita.it/farmaci/query/notecuf.asp

Nota 55

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:
- trattamento iniettivo di infezioni moderate e serie delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari o setticemie.

Principi attivi: Carbenicillina; Cefamandolo; Cefmetazolo; Cefonicid; Cefotetan (*); Cefotixina (*); Ceftezolo; Cefurossima; Mezlocillina; Piperacillina; Piperacillina + Tazobactam; Ticarcillina + Ac. Clavulanico.

- trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici particolarmente nei pazienti defedati o immunocompromessi.

Principi attivi: Carbenicillina; Cefepime; Cefodizima, Cefoperazone; Cefotaxima; Ceftazidima; Ceftizoxima; Ceftriaxone; Mezlocillina; Piperacillina; Piperacillina + Tazobactam; Ticarcillina + Ac. Clavulanico.

(*): I medicinali a base di cefotetan e cefoxitina, nelle formulazioni somministrabili per via intramuscolare, saranno riclassificati in classe A con nota 55.

Nota 55-bis

Classe A, per criticità d'uso limitatamente alla seguente indicazione:
- gravi infezioni da microrganismi difficili resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti defedati o immunocompromessi.

Principi attivi: Amikacina; Gentamicina; Netilmicina; Tobramicina

Nota 56

Classe A, limitatamente al trattamento prescritto in ambito ospedaliero.
Principi attivi: Aztreonam; Imipenem + Cilastatina; Rifabutina; Teicoplanina.
Il Registro USL è abolito

Per una migliore lettura dei dati presentati nel precedente rapporto, la Redazione del BIF ha prodotto una sintesi dei principali studi condotti sull'utilizzo degli antibiotici in Italia negli ultimi dieci anni. Gli studi sono stati estratti dai database bibliografici Medline e Embase, con aggiornamento ad agosto 2002.
Come si può notare, le varie analisi, seppur talvolta diverse per disegno dello studio e popolazione analizzata, sono concordi nel documentare un marcato sovrautilizzo di questi farmaci nel nostro Paese e una prescrizione largamente inappropriata da parte dei medici italiani.
La notevole variabilità emersa nei modelli prescrittivi degli antibiotici riflette un'inadeguata conoscenza delle linee-guida al riguardo e conferma, in tal senso, le considerazioni e i dati già esposti nel precedente articolo.

Autore, anno (Ref.)	Caratteristiche dello studio	Tipo di popolazione	Tipo di antibiotici	Principali risultati
Boccazzi et al. 2002 (1)	Studio nazionale prospettico sulle prescrizioni di 100 pediatri di base	Popolazione pediatrica: 1.111 pazienti ambulatoriali affetti da infezioni delle alte vie respiratorie	Intera categoria	Farmaci maggiormente prescritti: cefalosporine (38% dei casi), penicilline (34,3%), macrolidi (26%). Si riscontra la necessità di un più attivo processo di educazione sanitaria per migliorare il processo diagnostico-prescrittivo dei pediatri di base
Palombi L et al. 2002 (2)	Analisi delle prescrizioni di 80 MMG uniformemente distribuiti sul territorio italiano	Pazienti ambulatoriali (6.866) con ulcera peptica o dispepsia non ulcerosa	Terapia eradicante (TE) con antibiotici	Secondo gli AA i medici italiani hanno correttamente prescritto TE in pazienti con ulcera peptica, ma questo tipo di intervento è ancora sotto-utilizzato
Cazzato T et al. 2001 (3)	Studio osservazionale prospettico sull'uso generale dei farmaci in pediatria di base, condotto mediante questionari compilati in un giorno indice per un periodo di tre mesi nel 1998	Popolazione pediatrica: 9.917 pazienti di 35 pediatri del Sud Italia. 6.417 pazienti sotto i 12 anni hanno ricevuto 8.805 prescrizioni di farmaci (non solo di antibiotici)	Intera categoria	I 2/3 delle prescrizioni sono state relative a farmaci per il sistema respiratorio o antibiotici. Malattie più comunemente diagnosticate: faringotonsillite acuta, tosse ed otite media acuta. Le prescrizioni si sono discostate dalle linee-guida, mostrandosi spesso inappropriate e non "evidence-based"
Resi D et al. 2001 (4)	Analisi delle prescrizioni per DDD e ciclo terapeutico (*record linkage*)	Pazienti della città di Ravenna (350.000 abitanti)	Antibatterici per uso sistemico	I dati considerati nello studio forniscono stime diverse dell'esposizione agli antibiotici. L'analisi combinata delle DDD e del ciclo terapeutico può offrire informazioni più affidabili
Esposito S et al. 2001 (5)	Analisi delle prescrizioni ospedaliere	Popolazione pediatrica (613 bambini di età compresa tra i 2 e i 14 anni ospedalizzati per bronchite acuta, dispnea sibilante, polmonite)	Intera categoria	Sono stati notati: uso eccessivo e prescrizione largamente inappropriata
Borgnolo G et al. 2001 (6)	Analisi delle prescrizioni (*record linkage*)	Popolazione pediatrica (140.630 bambini italiani fino a 15 anni di età residenti in Friuli V. Giulia nel 1998)	Intera categoria	Prescrizione largamente inappropriata, con elevati livelli sia in termini di n. di cicli terapeutici sia in termini di n. di pazienti destinatari delle prescrizioni. Queste ultime sono state particolarmente elevate soprattutto per la fascia d'età 3-6 anni. Farmaci maggiormente prescritti: cefalosporine (29%) , macrolidi (27%) e penicilline ad ampio spettro (24%)
Vaccheri A et al. 2000 (7)	Analisi dei questionari compilati da 131 MMG italiani, reclutati su base volontaria tra 181 medici contattati in Emilia Romagna e Umbria	Pazienti ambulatoriali in cura presso MMG. Casi riportati di infezione: 7.095 (77% infezioni delle vie aeree; 11% infezioni urinarie)	16 differenti gruppi di antibiotici	Alti livelli di uso inappropriato. Elevate percentuali di casi trattati con antibiotici: 97% per le infezioni urinarie, 93% per le infezioni delle basse vie aeree e 54% per le infezioni delle alte vie aeree. Farmaci maggiormente prescritti: penicilline ad ampio spettro per le infezioni delle alte vie respiratorie (36%), macrolidi e cefalosporine per quelle delle basse vie respiratorie (entrambi 27%), fluorochinoloni per le infezioni urinarie (46%)

Segue

Autore, anno (Ref.)	Caratteristiche dello studio	Tipo di popolazione	Tipo di antibiotici	Principali risultati
Bassetti M et al. 2000 (8)	Analisi delle prescrizioni ospedaliere (consumo e spesa)	Popolazione pediatrica ospedalizzata presso l'ospedale Gaslini di Genova nel periodo 1993-95	Intera categoria	È stato osservato un aumento della spesa per agenti antibatterici, nonostante una diminuzione del costo giornaliero degli antibiotici e dell'uso degli antivirali, degli antimicotici e degli antiparassitari. È stato altresì evidenziato un notevole aumento d'uso di glicopeptidi e carbapenemi soprattutto nel campo dell'onco-ematologia e della cura intensiva
Venanzi CL et al. 1999 (9)	Studio prospettico in 4 giorni indice in un campione di 84 ospedali italiani	Pazienti ospedalieri	Antibiotici parenterali per la profilassi chirurgica: 90,9% monoterapia, 9,1% combinazioni di 2 o 3 antibiotici	Rispetto alle linee-guida scelte dagli AA. come termine di confronto (*The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1996 e *The Australian Guidelines* 1998-99), si sono osservati: – durata della somministrazione eccessiva; – uso spesso inappropriato (antibiotici non raccomandati somministrati al 70% dei pazienti); – costo medio della profilassi per paziente notevolmente superiore a quello definito in via teorica nelle linee-guida
Mazzaglia G et al. 1999-1998 (10-12)	Tre analisi condotte per mezzo di questionari compilati dai MMG per ogni intervento terapeutico conclusosi con una prescrizione di antibiotici. L'indagine si è focalizzata su: *a)* infezione delle basse vie aeree; *b)* uso parenterale; *c)* otite media	Popolazione adulta (96.630 pazienti) assistita da 76 MMG di 25 città siciliane	49 molecole e 6 diverse associazioni di 2 antibiotici	Farmaci più frequentemente prescritti: *a)* cefalosporine (55%), penicilline (11,7%), fluorochinoloni (11,4%), macrolidi (10,1%) e combinazioni di penicilline e inibitori della beta-lattamasi (7,9%); *b)* macrolidi (azitromicina 8,8%, claritromicina 8,3%), penicilline (amoxicillina 7%, amoxicillina + acido clavulanico 8,4%), cefalosporine di III gen. (cefixima 5,5%, ceftriazone 5,1%); *c)* cefalosporine (44,%), macrolidi (26%), penicilline ad ampio spettro (16%), combinazioni di penicilline e inibitori della beta-lattamasi (11,4%). È stata riscontrata una marcata variabilità nei modelli prescrittivi che riflette mancanza di disponibilità o di conoscenza di linee-guida al riguardo
Migliori GB et al. 1998 (13)	Trattamento della tubercolosi (TB): analisi prospettica basata sulla revisione sistematica delle cartelle cliniche delle strutture sanitarie della zona oggetto d'indagine	109 casi di TB in un'area del Nord Italia	Farmaci per il trattamento della tubercolosi	È stato osservato che: 1) la maggior parte dei regimi di trattamento sono potenzialmente adeguati e sono stati somministrati nel dosaggio giusto; 2) gli effetti collaterali concordano con la letteratura; 3) l'incidenza di resistenza al farmaco è bassa
Trevisani L et al. 1997 (14)	Analisi di questionari compilati da MMG e suddivisi in due parti, una riguardante il trattamento con antibiotici della bronchite acuta, l'altra il trattamento delle complicazioni da bronchite cronica	123.000 pazienti assistiti da 118 medici di una ASL di Ferrara, che hanno riscontrato 8.200 casi di bronchite acuta e 2.400 di complicazioni da bronchite cronica durante la stagione invernale	Per il trattamento della bronchite acuta: penicilline e macrolidi. Per la cura delle complicazioni da bronchite cronica: chinoloni e macrolidi	I risultati suggeriscono un uso eccessivo degli antibiotici (soprattutto di quelli più costosi), non giustificabile dal punto di vista clinico e che comporta costi molto elevati

Segue

Autore, anno (Ref.)	Caratteristiche dello studio	Tipo di popolazione	Tipo di antibiotici	Principali risultati
Gruppo di studio progetto SETIG 1997 (15)	Studio articolato in 2 fasi			
	a) Sorveglianza prospettica basata sui dati raccolti in apposite schede compilate negli ospedali partecipanti allo studio	*a)* Pazienti ospedalieri (1.159) affetti da infezioni gravi ricoverati in 79 ospedali di 18 regioni italiane, per un totale di 141 reparti	*a)* Intera categoria. Il 43% dei pazienti inizia un trattamento con un solo farmaco, il 57% con una politerapia	*a)* Le cefalosporine e i carbepenemici sono stati i gruppi più usati come monoterapia in tutti i tipi di infezione, mentre le associazioni sono state diverse e molto variabili
	b) Sorveglianza retrospettica dei dati di consumo di antibiotici "indice" prima-dopo l'immissione in commercio di un nuovo carbapenemico (meropenem). L'analisi è stata condotta su dati raccolti con apposite schede in un campione di ospedali	*b)* Popolazione ospedaliera di 43 ospedali italiani, molti dei quali partecipanti anche alla fase *a)*	*b)* Dati di consumo raccolti per 17 antibiotici "indicatori" di patologia infettiva grave, equivalenti al meropenem dal punto di vista terapeutico	*b)* Si è osservato in generale un aumento dei consumi, non determinato solo dall'aggiunta del meropenem. In particolare l'aumento ha riguardato: ceftriaxone, cefotaxime, teicoplanina, amikacina, pefloxacina e ciprofloxacina. L'indagine evidenzia, inoltre, che la variabilità è l'aspetto principale nell'ambito del trattamento antibiotico
Huchan GJ et al. 1996 (16)	Analisi delle prescrizioni dei MMG condotta contemporaneamente in Italia, Francia, Germania, Spagna e Regno Unito	2.056 pazienti di 605 MMG europei	Antibiotici di prima linea per le infezioni delle basse vie respiratorie acquisite in comunità	Sono emerse differenze nella prescrizione antibiotica da parte dei MMG dei vari Paesi europei, in parte spiegabili con le differenze nei sistemi sanitari e nelle fonti di informazione a disposizione dei MMG. Farmaci più prescritti: – in Italia: cefalosporine di III generazione; – in Francia e Regno Unito: penicilline; – in Germania: tetracicline; – in Spagna: macrolidi
Guglielmo L et al. 1993 (17)	Analisi su questionari compilati dai medici per un periodo di 6 mesi	Pazienti ospedalieri (1.609) di 26 reparti di medicina e 8 reparti di geriatria in 24 ospedali di cura intensiva in Veneto	63 agenti antimicrobici per la cura di polmonite, esacerbazioni da malattia polmonare ostruttiva cronica, e infezioni delle vie urinarie	I risultati rivelano un uso eccessivo degli antibiotici ad ampio spettro e una forte variabilità nei regimi terapeutici utilizzati dai diversi ospedali per il trattamento della stessa malattia. I farmaci più utilizzati sono stati cefalosporine di III generazione (24,6%), fluorochinoloni (15,4%), aminopenicilline (15%) e ureidopenicilline (9,7%). Il trattamento, inoltre, sembra basarsi più sull'opinione del medico curante e sulle abitudini locali piuttosto che su criteri obiettivi

Bibliografia

1. Boccazzi A et al. The decision-making process in antibacterial treatment of pediatric upper respiratory infections: a national prospective office-based observational study. *Int J Infect Dis* 2002:**6**:103-7.
2. Palombi L et al. Do primary care physicians underprescribe antibiotics for peptic ulcer disease? Report from an Italian research network. *J Fam Pract* 2002;**51**:265.
3. Cazzato T et al. Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;**57**:611-6.
4. Resi D et al. The therapeutic course as a measure complementary to defined daily doses when studying exposure to antibacterial agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;**57**;177-80.
5. Esposito S et al. The Mowgli Study Group. Use of antimicrobial agents for community-acquired lower respiratory tract infections in hospitalised children. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2001;**20**:647-50.
6. Borgnolo G et al. Antibiotic prescription in Italian children: a population-based study in Friuli Venezia Giulia, north-east Italy. *Acta Pediatrica* 2001;**90**:1316-20.
7. Vaccheri A et al. Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;**56**:417-25.
8. Bassetti M et al. Use of antibiotics in an Italian children's hospital, 1993-1995; clinical and economic considerations. *Int J Antimicrob Agents* 2000;**14**:33-7.
9. Venanzi CL et al. AIRONE project and antibiotical prophylaxis in surgery. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1999;**13**:144:52.
10. Mazzaglia G et al. Prescribing habits of general practitioners in choosing an empirical antibiotic regimen for lower respiratory tract infections in adults in Sicily. *Pharmacological Research* 1999;**40**:47-52.
11. Mazzaglia G et al. Infectious diseases in general practice and antibiotic prescription. Observational study in Sicily. *Recenti Progressi in Medicina* 1998;**89**:356-60.
12. Mazzaglia G et al. Pattern of antimicrobial drug prescribing and prescriptive behaviour for acute otitis media among physicians in Sicily. *Pharmacological Research* 1998;**37**:421-6.
13. Migliori GB et al. Surveillance of tuberculosis treatment prescription in Italy. The Varese TB Study Group. *Monaldi Arch Chest Disease* 1998;**53**:37-42.
14. Trevisani L et al. Antibiotics in acute bronchitis and exacerbations of chronic bronchitis: what is general practitioners' habit? *Chest* 1997;**111**:1788-9.
15. Gruppo di studio progetto SETIG: Sorveglianza Epidemiologica dei Trattamenti delle Infezioni Gravi (SETIG). *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1997;**11**:269-99.
16. Huchon GJ et al. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Resp J* 1996:**9**:1590-5.
17. Guglielmo L et al. Antibiotic prescribing patterns in Italian hospital inpatients with pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and urinary tract infections. *Ann Pharmacotherapy* 1993;**27**:18-22.

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
(Da compilarsi a cura del medico o farmacista)

N.B. È OBBLIGATORIA SOLTANTO LA COMPILAZIONE DEI SEGUENTI CAMPI: 2; 4; 7; 8; 12; 22

1 INIZIALI DEL PAZIENTE	2 ETÀ	3 SESSO	4 DATA D'INSORGENZA DELLA REAZIONE	5 ORIGINE ETNICA	6 CODICE MINISTERO SANITÀ:

7 DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI*

* NOTA: SE IL SEGNALATORE È UN FARMACISTA, RIPORTI SOLTANTO LA DESCRIZIONE DELLA REAZIONE AVVERSA, SE È UN MEDICO ANCHE L'EVENTUALE DIAGNOSI.

8 GRAVITÀ DELLA REAZIONE

MORTE ☐

HA PROVOCATO O HA PROLUNGATO L'OSPEDALIZZAZIONE ☐

HA PROVOCATO INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE ☐

HA MESSO IN PERICOLO LA VITA DEL PAZIENTE ☐

9 ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI

10 ESITO:

RISOLTA ☐

RISOLTA CON POSTUMI ☐

PERSISTENTE ☐

MORTE:

DOVUTA ALLA REAZIONE AVVERSA ☐

IL FARMACO POTREBBE AVER CONTRIBUITO ☐

NON DOVUTA AL FARMACO ☐

SCONOSCIUTO ☐

11 SPECIFICARE SE LA REAZIONE È PREVISTA NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

SI ☐ NO ☐

COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA FARMACO E REAZIONE

INFORMAZIONI SUL FARMACO

12 FARMACO (I) SOSPETTO (I)
(NOME SPECIALITÀ MEDICINALE (*)

A)

B)

C)

* NEL CASO DI PRODOTTI BIOLOGICI INDICARE IL NUMERO DEL LOTTO

13 LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE DEL FARMACO?

SI ☐ NO ☐

14 DOSAGGIO GIORNALIERO (I)	15 IN VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16 DURATA DELLA TERAPIA DAL / AL
A)	A)	A)
B)	B)	B)
C)	C)	C)

17 RIPRESA DEL FARMACO

SI ☐ NO ☐

RICOMPARSA DEI SINTOMI

SI ☐ NO ☐

18 INDICAZIONI PER CUI IL FARMACO È STATO USATO

19 FARMACO (I) CONCOMITANTE (I) E DATA (E) DI SOMMINISTRAZIONE

20 CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI

21 LA SCHEDA È STATA INVIATA ALLA:

AZIENDA PROD. ☐ USL ☐

DIR SANITARIA ☐

MINISTERO DELLA SANITÀ ☐

INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE

22 FONTE:

OSPEDALIERO ☐

MEDICO DI BASE ☐ FARMACISTA ☐

SPECIALISTA ☐ ALTRO ☐

23 NORME ED INDIRIZZO DEL MEDICO O FARMACISTA - N.UMERO ISCRIZIONE ORDINE PROFESSIONALE - PROVINCIA

24 DATA DI COMPILAZIONE

25 FIRMA

26 CODICE USL

27 FIRMA RESPONSABILE

INFORMAZIONI SULLA DITTA FARMACEUTICA	
NOME E INDIRIZZO	FONTE DELLA SEGNALAZIONE STUDIO CLINICO LETTERATURA PERSONALE SANITARIO
NUMERO DI REGISTRO	
DATA IN CUI LA SEGNALAZIONE È PERVENUTA ALL'IMPRESA	TIPO DI RAPPORTO: INIZIALE SEGUITO DI ALTRO RAPPORTO
DATA DI QUESTO RAPPORTO	

Note sulla compilazione della scheda di segnalazione

- Il campo N. 6 (codice Ministero della Sanità) non va compilato dal sanitario che segnala, ma dall'Ufficio competente del Ministero della Sanità.

- Per ciò che attiene il campo N. 7, la descrizione della reazione deve essere il più ampia possibile e non limitarsi a pochi termini, cioè la descrizione dell'evento avverso dovrebbe, per quanto possibile, non coincidere con la diagnosi.

- Il campo N. 8 è stato inserito come obbligatorio in quanto, dato che da alcune segnalazioni originano poi interventi incisivi per la salute pubblica, è di fondamentale importanza conoscere il livello di gravità della reazione stessa. Ovviamente, se la segnalazione si riferisce a reazioni non gravi il segnalatore può scegliere se scrivere non grave o non applicabile, sbarrare l'intero campo, o semplicemente lasciarlo in bianco.

- Il campo N. 11 è anch'esso importantissimo, in quanto la menzione o meno della reazione avversa nel foglio illustrativo, e di conseguenza nella scheda tecnica permette al Ministero della Sanità di classificare tale reazione come inaspettata o meno. Ciò è particolarmente utile nel caso vada avviata una procedura d'urgenza di variazione degli stampati. Sempre in questo stesso campo è riportata la richiesta di commenti sulla possibile relazione tra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza della reazione avversa. In questo caso è opportuno rispondere dopo aver compiuto opportune verifiche (consultazione degli stampati e di testi scientifici, follow up, esami di laboratorio).

- Il campo N. 21 serve soprattutto ad evitare le duplicazioni in caso la scheda sia stata spedita a più destinatari (Azienda USL, Industria Farmaceutica, etc.).

- Il campo N. 27 va firmato dal responsabile del servizio farmacovigilanza della USL dopo che questi ha controllato la congruità della segnalazione stessa. In caso la segnalazione risultasse mancante di elementi importanti, è auspicabile che il responsabile suddetto si adoperi per acquisirne il più possibile.

- Per quanto riguarda il retro della scheda si fa presente che esso va compilato dall'Azienda titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, e non da chi riporta né dalla USL.