

# bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XIII - N. 4 2006

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

## EDITORIALE

- 145 Le regole sui farmaci trovano  
un codice unico

## PANORAMI E PERCORSI

- 147 Ricerca indipendente. L'AIFA riparte
- 151 Il Prontuario Farmaceutico Nazionale  
2006

## AGGIORNAMENTI

- 154 Doping: soluzione o inganno chimico?

## FARMACOVIGILANZA

- 161 Analisi dei segnali:  
cabergolina e valvulopatie cardiache
- 164 Analisi dei segnali:  
pregabalin
- 166 Intossicazione da vitamina D:  
il caso clinico di una bambina

## 169 Dear Doctor Letter

- *Importanti indicazioni e informazioni di sicurezza su dolasetron mesilato (Anzemet®), tamsulosin (Omnice® e Pradif®), gadodiamide (Omniscan®), tipranavir (Aptivus®), bosentan (Tracleer®)*

## ROASTBIF

- 171 Il cioccolato. Alimento o trattamento?

## DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

- 175 ACE-inibitori e rischio teratogeno

## BENE, BRAVO, BIF!

- 180 Associazioni dei pazienti e aziende  
farmaceutiche insieme sul web

## STRUMENTI DEL MESTIERE

- 184 L'uso delle banche dati biomediche:  
PubMed

## PAROLE IN CROCE

- 188 Farmacogenetica



MINISTERO DELLA SALUTE  
AIFA - AGENZIA ITALIANA  
DEL FARMACO



# **bollettino d'informazione sui farmaci**

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

Direttore responsabile  
**Nello Martini**

Direttore scientifico  
**Antonio Addis**

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

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

Segreteria di Redazione  
**Monica Pirri**

Redazione editoriale  
**Il Pensiero Scientifico Editore**  
Via Bradano 3/c, 00199 Roma  
Tel. 06 862821  
Fax 06 86282250  
pensiero@pensiero.it  
www.pensiero.it  
Responsabile: Manuela Baroncini

Stampa  
**Istituto Poligrafico  
e Zecca dello Stato**

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

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

Questo numero è stato chiuso in ottobre 2006.

**Comunicazioni  
e osservazioni  
al Bollettino  
dovranno essere  
inoltrate presso:**

Redazione  
Bollettino d'Informazione  
sui Farmaci  
Agenzia Italiana  
del Farmaco  
Ministero della Salute  
Via della Sierra Nevada, 60  
00144 Roma  
Fax 06 59784657

[bif@aifa.gov.it](mailto:bif@aifa.gov.it)  
[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

A questo numero, oltre ai componenti del comitato scientifico e della redazione, hanno contribuito:  
B. Andreola, R. Bortolus, C. Brutti,  
S. Callegaro, L. Caprino, R. Cuscito,  
L. Da Dalt, L. De Fiore,  
E. Donnarumma, S. Giampaoli,  
S. Licata, C. Macchiarulo,  
F. Mannino, E. Matarangolo,  
I. Pagano, G. Pimpinella, P. Rossi,  
P. Russo, S. Ruggeri, L. Sagliocca,  
L. Sottosanti, C. Tomino,  
G. Traversa, N. Vanacore,  
M. Venegoni, T. Zangardi

[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

**Le comunicazioni relative a variazioni di indirizzo dovranno essere inoltrate utilizzando  
l'apposita scheda di variazione dei dati anagrafici presente nella rivista**

# Le regole sui farmaci trovano un codice unico

## Un codice italiano dei farmaci

**I**l recente recepimento della Direttiva 2004/27/EC ha rappresentato una grande opportunità per revisionare tutte le leggi relative al settore farmaceutico in vigore in Italia, consentendo di stabilire un "Codice Italiano dei farmaci per uso umano".

Questo processo ha inizialmente condotto ad integrare, chiarire ed eliminare ridondanze tra le leggi esistenti. Alcune disposizioni sono state meglio esplicate e rese più comprensibili, e altre sono state aggiornate e allineate agli attuali requisiti.

Nonostante il formale recepimento nella legislazione italiana della direttiva non sia stato particolarmente complicato, è difficile valutare oggi quale sia il reale impatto. Quest'ultimo potrà essere evidente solo fra diversi anni.

Un esempio di importante cambiamento è la cosiddetta "Clausola Bolar" (Bolar Clause) sui generici: si tratta di consentire la presentazione di nuove domande prima della scadenza del periodo di esclusiva commercializzazione di un prodotto e dovrebbe avere un impatto favorevole sulla spesa pubblica aumentando la disponibilità di generici senza per questo causare danno alle imprese innovative.

Si hanno grandi aspettative anche per la clausola "Eurogeneric" che consente l'autorizzazione dei generici in uno stato membro sulla base del dossier di un "originator" approvato in un altro stato membro.

Alcune disposizioni in realtà non hanno modificato in modo radicale la situazione italiana in quanto erano già, del tutto o in parte, in vigore nella legislazione nazionale.

È questo il caso dei requisiti di conformità alle GMP (norme di buona pratica di fabbricazione) per i principi attivi, che sono in vigore in Italia dal 1991.

Un altro esempio è la disponibilità di informazioni sui farmaci per le persone non vedenti: in Italia tutti i farmaci rimborsati dal SSN riportavano già il nome ed il dosaggio in codice *Braille*.

Alcune disposizioni necessiteranno di tempo per essere completamente attuate, dati i problemi tecnici da affrontare. È questo il caso di uno dei più importanti cambiamenti introdotti in tutta Europa dalla nuova legislazione: la trasparenza. Le nuove direttive pongono le basi legali per assicurare un processo trasparente durante tutta la vita di un farmaco. Ciò non significa che tale ob-

iettivo sarà raggiunto immediatamente, ma è stato avviato un processo che potrà dare risultati positivi in breve tempo, portando ad un miglioramento della conoscenza di tutti i settori farmaceutici, comprese le fasi relative all'autorizzazione e alla sorveglianza dei nuovi principi attivi e dei generici, e quelle di farmacovigilanza.

## Il punto su informazione, promozione, terapie non convenzionali, AIC...

Un problema incontrato durante la trasposizione della "pharmaceutical review" nella legislazione italiana, come in molti altri paesi membri, è stato il fattore tempo. A causa della complessità e della numerosità dei provvedimenti, la nuova legislazione è stata completamente attuata soltanto nella primavera di quest'anno (2006).

Nonostante le considerevoli opportunità offerte dalla nuova normativa, rimangono irrisolti diversi problemi.

Tra le questioni più importanti vi è quella di riuscire a fornire informazioni obiettive ai pazienti. La proposta di assegnare questo compito alle aziende farmaceutiche non è stata accettata dalle autorità legislative comunitarie. Questo perché, per una questione così delicata, l'imparzialità è di importanza primaria. Si tratta di una chiara conferma di una scelta esplicita che vieta la promozione diretta al paziente; bisogna però tener presente che la stessa legislazione contiene già un provvedimento

che prevede che la Commissione Europea faccia una proposta sulla questione dell'informazione al paziente. È chiaro quindi che il discorso non è chiuso.

Un altro tema importante è rappresentato dalle terapie non convenzionali quali i prodotti a base di erbe medicinali e gli omeopati. Le nuove direttive hanno preso delle decisioni riguardo l'armonizzazione dei requisiti

**“Le nuove direttive pongono le basi legali per assicurare un processo trasparente durante tutta la vita di un farmaco”**

d'autorizzazione e dei criteri di valutazione, ma i risultati effettivi dovranno essere rivalutati in futuro.

La nuova legislazione attribuisce alla Commissione il compito di promuovere l'armonizzazione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (SmPC) di medicinale autorizzato con procedure diverse nei paesi UE. Anche in questo caso si tratta di un progresso importante rispetto al passato, ma la questione legata alla disomogeneità di indicazioni e raccomandazioni contenute nel SmPC è lontana da una risoluzione, e richiede attenzione e nuove proposte.

Numerosi segnali provenienti dal mercato farmaceutico, come la diminuzione di nuove richieste di autorizzazione, e l'aumento di farmaci "me too" indicano che le aziende dell'UE hanno problemi nel lanciare sul mercato prodotti innovativi. Questo fenomeno può essere legato a molti fattori. Una ragione (certamente negativa) è la tendenza a voler ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio nel più breve tempo possibile. Ciò scoraggia le aziende ad investire negli studi chimici e farmaco-tossicologici a lungo termine necessari per lo sviluppo di terapie innovative. Allo stesso tempo, numerosi Stati membri non investono molte risorse economiche nella ricerca, lasciandone il carico finanziario al solo settore privato.

A causa delle limitate risorse disponibili, non è facile trovare una soluzione immediata al problema, ma un primo passo dovrebbe essere una migliore allocazione delle risorse stesse. La prima strada da seguire è sicuramente una rigorosa selezione per finanziare studi che fanno sperare risultati promettenti. Inoltre dovrebbero essere migliorati gli standard qualitativi di valutazione dei prodotti tramite procedure centralizzate. Aumentare la disponibilità di nuovi prodotti medicinali per i cittadini UE non significa accelerare il processo di autorizzazione diminuendo l'accuratezza della valutazione.

### Una questione cruciale: la sicurezza dei farmaci

Il sistema di farmacovigilanza stabilito dalla legislazione europea è in teoria completo e capace di risolvere problemi di sicurezza dei farmaci. Nella pratica, però, il processo decisionale è davvero molto lento e difficile. A questo proposito sarebbe altamente auspicabile l'istituzione di una Commissione per la Sicurezza e la Farmacovigilanza indipendente come il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) o la Commissione per i Farmaci Orfani.

Al momento, il Pharmacovigilance Working Party è un gruppo con scarso potere decisionale. Ogni argomento di discussione deve essere riportato al CHMP o alle autorità nazionali, che sono poi gli stessi organi che autorizzano il prodotto medicinale.

Il processo valutativo dovrebbe assomigliare di più al processo autorizzativo, con una scadenza temporale entro cui prendere decisioni e (perché no?) facendo pagare alle aziende una somma per la valutazione. In questo modo, le valutazioni di farmacovigilanza diventerebbero più costose e richiederebbero un intenso lavoro, ma sarebbero considerate più seriamente.

L'EMA coordina il lavoro in maniera efficace per quanto riguarda i prodotti centralizzati, tuttavia nell'UE il numero di prodotti nazionali e di mutuo riconoscimento è ancora molto elevato. La maggior parte di questi prodotti è la stessa nei diversi Stati membri, ma finora è stato fatto ben poco per evitare duplicazioni o armonizzare il profilo di sicurezza negli Stati. La condivisione del lavoro per la valutazione degli PSUR (Rapporti periodici sulla sicurezza) è ancora in una fase iniziale.

È necessario ancora un grande impegno per velocizzare la procedura di valutazione della sicurezza dei farmaci, per evitare il duplicarsi degli sforzi e armonizzare il profilo di sicurezza dei medicinali nell'UE.

La proposta di condurre studi post-marketing è certamente positiva per avere una conoscenza reale del profilo del farmaco nella pratica clinica. Tuttavia, ciò non deve rappresentare un alibi per l'autorizzazione di prodotti non ancora ben definiti. Gli studi post-autorizzativi devono essere complementari ad un rigoroso processo autorizzativo pre-marketing, senza sostituirsi a quest'ultimo.

Anche in questo caso, è molto importante una stretta collaborazione tra la Comunità, le autorità nazionali e le aziende farmaceutiche per condividere l'impatto sulle risorse umane e finanziarie derivanti dal disegno, la performance e l'analisi dei risultati degli studi.

Il nuovo codice comunitario arriva giusto in tempo per partecipare a quell'intenso dibattito che sta attualmente animando le agenzie regolatorie nazionali ed internazionali.

Gli sforzi ed i progressi per agevolare l'accesso ai nuovi farmaci in termini di tempi di autorizzazione, trasparenza e semplificazione delle procedure sono evidenti. Sarebbe auspicabile che questi sforzi fossero in qualche modo misurabili anche in termini di guadagno in salute pubblica. 

# Ricerca indipendente. L'AIFA riparte

*Dopo il primo bando di concorso dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), concluso con l'approvazione di 54 protocolli di studio<sup>1</sup>, l'AIFA va avanti nella promozione della ricerca indipendente e pubblica il bando 2006 per l'assegnazione di finanziamenti per progetti di ricerca sui farmaci.*

*Si tratta di un'iniziativa di particolare rilievo nel campo della ricerca clinica che ha riscosso notevole interesse e apprezzamento per le finalità che essa si pone.*

*La promozione della ricerca indipendente rappresenta uno dei compiti e degli obiettivi strategici attribuiti all'AIFA dalla legge istitutiva, col fine di favorire la produzione di conoscenze che contribuiscano a trovare risposte rilevanti per la salute pubblica, in aree destinate a rimanere marginali. Una particolare attenzione è rivolta alle patologie abitualmente escluse dalla ricerca commerciale perché di limitato interesse per il mercato (malattie rare), e alle popolazioni maggiormente esposte a rischio di problemi di compliance o di aumentata frequenza di eventi avversi (bambini, donne in gravidanza, anziani con polipatologia), in cui è frequente l'uso off-label dei farmaci.*

*Esistono poi aspetti fondamentali per definire il profilo beneficio-rischio di un farmaco che la ricerca commerciale non ha interesse ad approfondire; in particolare, la valutazione dell'efficacia relativa tra farmaci con la stessa indicazione d'uso e gli effetti a lungo termine misurati con outcome clinici rilevanti.*

*Le tre aree di ricerca e i temi specifici del bando sono stati scelti dalla Commissione per la Ricerca e lo Sviluppo (CRS)\* dell'AIFA, considerando la rilevanza clinica dei problemi e le conoscenze ritenute necessarie per migliorare l'appropriatezza d'uso e le decisioni a livello regolatorio.*

*Anche quest'anno, la ricerca indipendente sui farmaci è resa possibile grazie all'istituzione di un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali effettuate dalle aziende farmaceutiche<sup>2</sup>.*

## Il bando 2006 per la ricerca indipendente

Alla luce dell'esperienza acquisita e del quadro di riferimento nel quale l'AIFA ha operato finora, l'Agenzia ha recentemente pubblicato il nuovo bando per la ricerca indipendente sui farmaci.

Le tappe seguite nella definizione del nuovo bando sono sovrapponibili a quelle predisposte nel 2005 (figura 1).

La presentazione delle lettere di intenti da parte dei ricercatori partecipanti è avvenuta entro il 30 settembre 2006, esclusivamente per via telematica, attraverso il sito web dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)).

Dopodiché, è previsto un doppio livello di valutazione delle proposte. La prima fase di valutazione è effettuata dalla CRS sulle lettere di intenti pervenute. Ai responsabili scientifici dei progetti selezionati viene poi richiesto di presentare un progetto di studio completo che è valutato da

commissioni indipendenti composte da esperti stranieri e italiani (*study session*).

## Le aree di ricerca del bando 2006

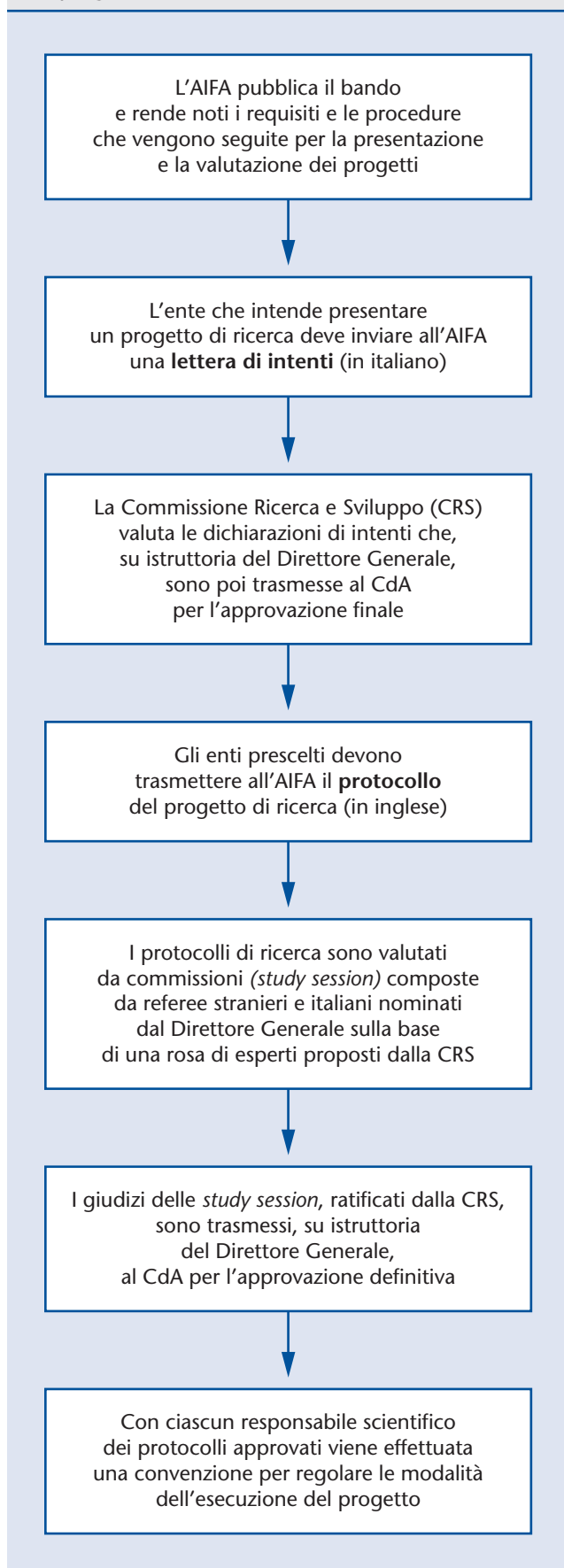
I progetti di ricerca proposti devono attenersi alle tematiche delle tre aree di seguito descritte.

Dal punto di vista operativo, favorire l'attivazione di progetti che rientrino in una delle aree descritte si traduce nella promozione di ricerche in settori che:

- a) soffrono di una cronica carenza d'interesse di mercato, per esempio per la (relativa) rarità delle popolazioni coinvolte e perché i farmaci non sono più coperti da brevetto;
- b) coincidono con grandi popolazioni e problemi che per la loro estensione possono avere implicazioni importanti a livello di salute pubblica e di sostenibilità economica;

\*La CRS è una delle Commissioni consultive previste dal regolamento di organizzazione e di funzionamento dell'AIFA che ha come proprio fine quello di supportare l'Agenzia nella promozione della ricerca scientifica a carattere pubblico e traslazionale nei settori strategici dell'assistenza, e favorire gli investimenti di soggetti privati sul territorio nazionale.

**Figura 1** – Le fasi del processo di selezione e valutazione dei progetti AIFA.



- c) riguardano popolazioni che di norma sono escluse dagli studi sull'efficacia e sicurezza dei farmaci, quali ad esempio neonati e bambini, donne in gravidanza, grandi anziani;
- d) sono penalizzate dalla carenza in Italia di fondazioni e istituzioni interessate a finanziare studi sul farmaco.

**AREA 1. Farmaci orfani per malattie rare o farmaci per sottogruppi di pazienti non responder**

1. Valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall'EMA.
2. Valutazione del profilo beneficio-rischio nei trattamenti off-label delle malattie rare.
3. Valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci in pazienti non-responder nei confronti delle terapie standard.

Quest'area è destinata ai progetti riguardanti i farmaci orfani già approvati o che abbiano ricevuto una designazione dall'EMA, ai farmaci già disponibili in commercio, con particolare attenzione ai farmaci generici o il cui brevetto sta per scadere, nei confronti dei quali l'industria farmaceutica non ha interesse a sviluppare conoscenze per indicazioni aggiuntive "di nicchia" nel trattamento di malattie rare. Per la terza tematica di quest'area possono essere considerati progetti su farmaci indirizzati a piccole sottopopolazioni di pazienti refrattari alle terapie standard e nei cui confronti non vi sia l'interesse dell'industria ad approfondire le conoscenze. Per tutte le tematiche, nonostante la relativa rarità delle condizioni cliniche oggetto dello studio, la ricerca deve di norma essere di tipo comparativo, con un gruppo di controllo preferibilmente concorrente.

**AREA 2. Confronto fra farmaci e fra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN**

1. Strategie terapeutiche per ottimizzare il trattamento dell'ictus cerebrovascolare.
2. Strategie terapeutiche di trattamento per il diabete di tipo II che includano il confronto fra diversi ipoglicemizzanti orali disponibili.
3. Strategie terapeutiche per il trattamento di pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) complicata da scompenso cardiaco.

4. Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma bronchiale.
5. Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con farmaci oncologici con target antitumorale specifico.
6. Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con anestetici generali e miorilassanti in chirurgia.
7. Strategie terapeutiche di trattamento per i pazienti in dialisi.
8. Strategie terapeutiche per la prevenzione delle fratture osteoporotiche.
9. Strategie terapeutiche di trattamento del dolore in pediatria.
10. Strategie terapeutiche di ottimizzazione del trattamento con farmaci cardiovascolari in pediatria e neonatologia.

Quest'area si riferisce strettamente a studi randomizzati e controllati di fase III o IV. Gli studi devono riguardare solo farmaci presenti in fascia A e H ed esaminare il profilo beneficio-rischio comparativo di singoli farmaci o di strategie farmacologiche. I confronti possono comprendere oltre all'utilizzo di farmaci anche interventi non farmacologici. Verrà data priorità agli studi rivolti a pazienti complessi e/o fragili (ad es. bambini ed anziani), anche a causa della numerosità ed eterogeneità dei trattamenti ricevuti e all'impiego, dove compatibile con il razionale dello studio, di farmaci che non abbiano protezioni brevettuali, o farmaci vicini a perdere il brevetto o a basso costo.

### **AREA 3. Studi di farmacoepidemiologia sul profilo beneficio-rischio dei trattamenti e studi sull'impatto di strategie di miglioramento dell'appropriatezza delle cure**

1. Studi sull'utilizzo di psicofarmaci nei bambini e negli adolescenti.
2. Studi sul trattamento con farmaci antipsicotici dei disturbi del comportamento dei pazienti con demenza.
3. Studi sui trattamenti farmacologici nella donna in gravidanza e nella preparazione farmacologica ad interventi di fecondazione assistita.
4. Valutazione del profilo beneficio-rischio nel trat-

tamento con bifosfonati.

5. Studi sugli interventi di profilassi o terapia dell'epatite virale cronica B.
6. Studi sui trattamenti farmacologici per la cefalea cronica.
7. Studi sull'impiego dell'albumina e delle immunoglobuline nella pratica clinica.
8. Studi sull'utilizzo dei trattamenti farmacologici combinati in pazienti anziani con patologie multiple.
9. Studi di valutazione dell'impatto di interventi e progetti d'informazione al pubblico, e/o alle associazioni di pazienti, sull'aderenza ai trattamenti raccomandati, sull'appropriatezza d'uso e sulla spesa farmaceutica.

Quest'area riguarda esclusivamente studi di farmaci in commercio di uso diffuso e/o crescente, motivati soprattutto da esigenze di approfondire le conoscenze sui rischi e rivalutarne il profilo beneficio-rischio. Quest'area riguarda inoltre studi mirati a valutare l'impatto di strategie atte a promuovere l'appropriatezza nell'uso dei farmaci. A differenza delle proposte presentate nell'area 2, gli studi potranno avere, in relazione alle caratteristiche del problema in studio, sia un disegno sperimentale randomizzato che osservazionale. Particolare attenzione sarà posta nel favorire studi rivolti a pazienti complessi e/o fragili (ad es. bambini ed anziani), anche a causa della numerosità ed eterogeneità dei trattamenti ricevuti. Per quanto riguarda più specificamente gli studi per il miglio-

ramento dell'appropriatezza, questi dovranno essere disegnati per permettere una valutazione dell'impatto degli interventi (per esempio, con controlli concorrenti o con valutazione "prima-dopo") con indicatori non solo di processo ma, quando possibile, anche di esito clinico e/o soggettivo.

Nell'identificare i temi di ricerca proposti per il bando 2006, e nella selezione che viene operata sui progetti presentati, sono utilizzati i seguenti criteri di valutazione:

- validità scientifica, al fine di selezionare, all'interno dei progetti che rispondono ai requisiti sopraindicati, i progetti valutati con più elevato merito scientifico;

---

**“Il programma di ricerca indipendente promosso dall'AIFA può fornire un contributo rilevante alle conoscenze cliniche proprio per la sua peculiarità”**

---

- importanza dei risultati per il Servizio Sanitario Nazionale, al fine di ottenere conoscenze aggiuntive utili nel guidare la pratica clinica;
- ricadute dei risultati per le attività regolatorie dell'AIFA, per fornire un contributo conoscitivo aggiuntivo nelle decisioni riguardanti soprattutto la rimborsabilità dei farmaci e le "note" sui limiti del loro impiego;
- carenza d'interesse commerciale per il tema di ricerca, al fine di concentrare le risorse disponibili in aree con conoscenze più limitate, ma con ricadute potenzialmente rilevanti per la salute dei cittadini.

In questa direzione, il programma di ricerca indipendente promosso dall'AIFA può fornire un

contributo rilevante alle conoscenze cliniche proprio per la sua peculiarità di essere specifico su problemi clinici e regolatori e per la capacità di integrare le conoscenze senza sostituirsi alla ricerca sponsorizzata. **bif**

#### Bibliografia

1. Al traguardo il primo bando dell'AIFA per la ricerca. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2006; 2: 57-65.
2. Legge 24/11/2003 n. 326 art. 48, commi 18, 19. S.O. G.U. n. 274 del 25/11/2003.

#### Per saperne di più

Si consiglia di consultare il sito internet dell'AIFA dove è pubblicato il testo integrale del bando 2006 per la ricerca indipendente: [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

## bif-iller

*«[...] Appena i tre medici furono usciti di camera, la Fata si accostò a Pinocchio e, dopo averlo toccato sulla fronte, si accorse che era travagliato da un febbre da non si dire.*

*Allora sciolse una certa polverina bianca in un mezzo bicchier d'acqua, e porgendolo al burattino, gli disse amorosamente:*

*- Bevila, e in pochi giorni sarai guarito.*

*Pinocchio guardò il bicchiere, storse un po' la bocca, e poi dimanda con voce di piagnisteo:*

*- È dolce o amara?*

*- È amara, ma ti farà bene.*

*- Se è amara, non la voglio.*

*- Da' retta a me: bevila.*

*- A me l'amaro non mi piace.*

*- Bevila: e quando l'avrai bevuta, ti darò una pallina di zucchero, per rifarti la bocca.*

*- Dov'è la pallina di zucchero?*

*- Eccola qui, – disse la Fata, tirandola fuori da una zuccheriera d'oro.*

*- Prima voglio la pallina di zucchero, e poi beverò quell'acquaccia amara...*

*- Me lo prometti?*

*- Sì...*

*La fata gli dette la pallina, e Pinocchio, dopo averla sgranocchiata e ingoiata in un attimo, disse leccandosi i labbri:*

*- Bella cosa se anche lo zucchero fosse una medicina!... Mi purgherei tutti i giorni.*

*- Ora mantieni la promessa e bevi queste poche goccioline d'acqua, che ti renderanno la salute.*

*Pinocchio prese di mala voglia il bicchiere in mano e vi ficcò dentro la punta del naso: poi se l'accostò alla bocca: poi tornò a ficcarci la punta del naso: finalmente disse:*

*- È troppo amara! Troppo amara! Io non la posso bere. [...]*»

Da: **Carlo Lorenzini (Collodi)**. Pinocchio Storia di un burattino (1883).

# Il Prontuario Farmaceutico Nazionale 2006

## Introduzione

Nel corso del 2005 la spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ha mostrato una riduzione rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente; tuttavia negli ultimi mesi dell'anno si sono verificati aumenti di spesa superiori al 10%, derivanti da un aumento imprevedibile ed ingiustificato delle prescrizioni.

Tale trend è proseguito nei primi mesi del 2006, imponendo l'attuazione di misure per il governo della spesa farmaceutica, in grado di contenere il fenomeno ed evitare che si verificasse un aumento di spesa tale da essere difficilmente recuperato alla fine dell'anno.

È stata così operata una riduzione selettiva del prezzo dei medicinali i cui consumi durante il 1° trimestre del 2006 sono aumentati più della media di tutti i farmaci compresi nel prontuario, determinando l'incremento della spesa.

Il Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN), contenente l'elenco dei medicinali rimborsabili dal SSN, è stato pubblicato sulla G.U. n. 156 del 7 luglio 2006 ed è entrato in vigore il 15 luglio 2006<sup>1</sup>.

## Criteri metodologici

La metodologia utilizzata per il PFN 2006 è simile a quella già utilizzata per l'aggiornamento del PFN 2005<sup>2</sup>. La differenza principale consiste nell'aver individuato i principi attivi sulla base della variazione dei consumi, in termini di DDD (*Defined Daily Dose*), anziché sulla variazione di spesa.

La metodologia di analisi per la determinazione delle riduzioni selettive di prezzo ha previsto in primo luogo l'individuazione di tutti i principi attivi di fascia A che hanno evidenziato un incremento del numero di DDD superiore al +9,9%, ossia superiore alla variazione dei consumi di tutti i farmaci compresi nel prontuario, durante il 1° trimestre 2006 rispetto al medesimo periodo dell'anno precedente.

Successivamente i principi attivi considerati sono stati accorpati nelle categorie omogenee di appartenenza.

La variazione dei consumi, sia della singola molecola sia della categoria omogenea, è stata valorizzata al costo medio DDD del 2006 (comprensivo della riduzione di prezzo del 4,4% in vigore dal 15/01/2006)<sup>3</sup>, ottenendo per ciascuna molecola la spesa associata all'incremento dei consumi.

Successivamente sono state effettuate due distinte ponderazioni:

- la **prima ponderazione**, necessaria a determinare il peso percentuale con cui ciascuna categoria omogenea contribuisce al recupero dello sfondamento, è avvenuta pesando la variazione di spesa della singola categoria omogenea sulla variazione complessiva di spesa. L'entità del risparmio che si voleva ottenere con la manovra è stata ripartita tra le diverse categorie sulla base dei pesi percentuali così individuati;
- la **seconda ponderazione**, necessaria ad individuare il peso percentuale con cui ciascun principio attivo contribuirà al risparmio, è avvenuta rapportando la spesa del singolo principio attivo associata ai consumi eccedenti il 9,9% con la variazione complessiva di spesa della categoria di appartenenza.

Il risparmio da ottenere per ciascuna categoria omogenea è stato ripartito tra i principi attivi, sulla base dei pesi percentuali individuati attraverso la seconda ponderazione. Rapportando tale importo alla spesa 2006, è stata determinata la riduzione di prezzo per ciascun principio attivo, prevedendo un tetto massimo alla riduzione pari al 10%.

## Ambito di applicazione e criteri di esclusione

La misura fa riferimento all'elenco dei farmaci a carico del SSN di fascia A, ad eccezione di quelli ad uso esclusivo ospedaliero (H), pubblicato in occasione della determinazione sulla riduzione del prezzo del 4,4%<sup>3</sup>.

**“Per la prima volta le misure di contenimento della spesa sono state applicate contestualmente al verificarsi dello sfondamento”**

Inoltre sono stati esclusi dall'analisi: le confezioni pediatriche, le nuove molecole commercializzate nell'anno 2005, i farmaci antitumorali e gli ormoni sessuali a prevalente azione antineoplastica (classi ATC H ed L), i farmaci inseriti nelle liste di trasparenza (generici equivalenti), gli emoderivati, estrattivi e da DNA ricombinante, le categorie terapeutiche omogenee che, nel loro complesso, mostrano una variazione negativa dei consumi rispetto all'anno precedente, le confezioni con prezzo al pubblico inferiore a 5 €.

**Tabella I** – Farmaci coinvolti nella manovra.

|                 | N°          | % sul totale |
|-----------------|-------------|--------------|
| Principi attivi | 110 su 729  | 15,1%        |
| Specialità      | 214 su 2012 | 10,6%        |
| Confezioni      | 432 su 4822 | 9,0%         |

### La selettività del Prontuario

In considerazione della metodologia adottata, la manovra di riduzione dei prezzi operata dal PFN 2006 non ha coinvolto in modo indiscriminato tutti i principi attivi, bensì ha operato in modo selettivo riguardando solo le molecole che durante il 1° trimestre del 2006 hanno evidenziato una crescita superiore a quella complessiva dell'intero prontuario (+9,9%). In particolare, la selettività si evince dal numero di principi attivi, specialità medicinali e confezioni su cui è stata operata la riduzione del prezzo.

Complessivamente (tabella I), le molecole coinvolte sono 110 su un totale di 729 (15,1% del totale), corrispondenti a 214 specialità medicinali (10,6% del totale) e 432 confezioni (9% del totale).

Nella tabella II sono riportate, in termini di contributo (%) al governo della spesa, le categorie terapeutiche omogenee oggetto del PFN 2006. Le prime 20 categorie terapeutiche contribuiranno al recupero di oltre l'86% del risparmio previsto dal PFN; si tratta naturalmente delle categorie tera-

**Tabella II** – Categorie omogenee: contributo al governo complessivo della spesa.

| N° | Categoria omogenea | Descrizione categoria                                             | Contributo (%) al governo della spesa | % cum |
|----|--------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| 1  | A02BC/0            | Inibitori della pompa acida                                       | 19,1                                  | 19,1  |
| 2  | C10AA/0            | Inibitori della HMG CoA reduttasi                                 | 10,8                                  | 29,9  |
| 3  | C09DA/0            | Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici                      | 9,1                                   | 39,0  |
| 4  | C09CA/0            | Antagonisti dell'angiotensina II, non associati                   | 6,5                                   | 45,5  |
| 5  | C09AA/0            | Inibitori enzima di conversione dell'angiotensina, non associati  | 5,5                                   | 50,9  |
| 6  | R03AK/2            | Beta-2 adrenergici a lunga durata d'azione e glucocorticoidi      | 4,8                                   | 55,7  |
| 7  | B01AB/2            | Eparinici - BPM                                                   | 3,7                                   | 59,4  |
| 8  | M05BA/0            | Bifosfonati                                                       | 3,7                                   | 63,1  |
| 9  | N03AX/0            | Altri antiepilettici: derivati degli acidi grassi                 | 3,0                                   | 66,1  |
| 10 | R03BB/0            | Anticolinergici                                                   | 2,6                                   | 68,6  |
| 11 | G04CA/0            | Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici                        | 2,5                                   | 71,1  |
| 12 | C07AB/0            | Bloccanti selettivi dei recettori beta-adrenergici, non associati | 2,5                                   | 73,5  |
| 13 | N06AB/0            | Antidepressivi SSRI                                               | 2,4                                   | 75,9  |
| 14 | C10AX/0            | Omega 3                                                           | 2,3                                   | 78,2  |
| 15 | N06AX/0            | Altri antidepressivi                                              | 1,6                                   | 79,8  |
| 16 | C08CA/0            | Ca-antagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare         | 1,5                                   | 81,3  |
| 17 | J02AC/os           | Derivati triazolici                                               | 1,3                                   | 82,5  |
| 18 | B01AC/0            | Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina                     | 1,1                                   | 83,7  |
| 19 | G04CB/0            | Inibitori della testosterone-5-alfa reduttasi                     | 1,1                                   | 84,8  |
| 20 | N05AH/0            | Antipsicotici atipici                                             | 1,1                                   | 85,9  |
|    | Altre              |                                                                   | 14,1                                  | 100,0 |
|    | <b>Totale</b>      |                                                                   | <b>100,0</b>                          |       |

peutiche che hanno evidenziato il maggiore incremento dei consumi e che sono quindi chiamate ad un recupero maggiore rispetto ad altre categorie il cui incremento è stato più limitato.

Con riferimento alle molecole oggetto della riduzione selettiva dei prezzi, queste sono elencate nella tabella III in ordine decrescente di contributo (%) al governo della spesa. I primi 20 principi attivi rappresentano oltre il 72% del risparmio complessivo ottenibile dal PFN 2006.

L'elevato grado di concentrazione è indicativo del fatto che pochi principi attivi hanno contribuito alla crescita della spesa.

## Conclusioni

Il PFN 2006, in linea con le scelte già operate nel precedente prontuario, è stato sviluppato in una prospettiva di equità dell'azione di governo della spesa farmaceutica, cercando di rispettare i vincoli di sostenibilità economica del sistema (che rientrano nei compiti istituzionali dell'AIFA) e al

tempo stesso limitando la possibilità che farmaci essenziali per il trattamento di patologie croniche fossero esclusi dalla rimborsabilità.

Per la prima volta infatti le misure di contenimento della spesa sono state applicate contestualmente al verificarsi dello sfondamento, assumendo quindi in modo più deciso la prospettiva di misure per il governo della spesa, piuttosto che di misure di recupero a posteriori di uno sfondamento della spesa già consolidato. **bif**

## Bibliografia

1. Determinazione AIFA 3 luglio 2006: "Elenco dei medicinali di classe A) rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ai sensi dell'articolo 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2006, n. 326. (Prontuario farmaceutico nazionale 2006). G.U. n. 156 del 7 luglio 2006 (Suppl. Ordinario n. 161).
2. Il nuovo PFN 2005. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2005; 1: 3-6.
3. Determinazione AIFA 30 dicembre 2005 "Misure di ripiano della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata per l'anno 2005". G.U. n. 2 del 3 gennaio 2006.

**Tabella III** – Molecole: contributo al governo complessivo della spesa.

| N° | Principio attivo            | Contributo (%)<br>al governo della spesa | % cum |
|----|-----------------------------|------------------------------------------|-------|
| 1  | Esomeprazolo                | 10,2                                     | 10,2  |
| 2  | Atorvastatina               | 6,5                                      | 16,8  |
| 3  | Ramipril                    | 5,5                                      | 22,3  |
| 4  | Valsartan+Idroclorotiazide  | 5,5                                      | 27,8  |
| 5  | Pantoprazolo                | 5,4                                      | 33,1  |
| 6  | Salmeterolo+Fluticasone     | 4,8                                      | 38,0  |
| 7  | Rosuvastatina               | 4,1                                      | 42,1  |
| 8  | Rabeprazolo                 | 3,2                                      | 45,3  |
| 9  | Irbesartan                  | 3,2                                      | 48,5  |
| 10 | Valsartan                   | 3,1                                      | 51,6  |
| 11 | Enoxaparina sodica          | 2,7                                      | 54,3  |
| 12 | Tiotropio bromuro           | 2,6                                      | 56,9  |
| 13 | Alfuzosina                  | 2,5                                      | 59,4  |
| 14 | Escitalopram                | 2,4                                      | 61,8  |
| 15 | Omega polienoici            | 2,3                                      | 64,0  |
| 16 | Acido alendronico           | 1,9                                      | 66,0  |
| 17 | Sodio risedronato           | 1,7                                      | 67,7  |
| 18 | Irbesartan+Idroclorotiazide | 1,6                                      | 69,3  |
| 19 | Venlafaxina                 | 1,6                                      | 70,9  |
| 20 | Bisoprololo                 | 1,3                                      | 72,2  |
|    | Altre                       | 27,8                                     | 100,0 |
|    | <b>Totale</b>               | <b>100,0</b>                             |       |

# Doping: soluzione o inganno chimico?

## Riassunto

L'utilizzo di farmaci per migliorare la prestazione sportiva da sempre accompagna l'evoluzione dello sport moderno: si sono affinate le conoscenze e le tecnologie ma il fine rimane sempre quello di aumentare artificialmente e in maniera "sleale" il rendimento atletico.

È molto difficile valutare quanto sia diffuso il fenomeno del doping. Le informazioni provenienti da indagini, condotte mediante questionari anonimi, evidenziano percentuali di positività d'uso di sostanze utilizzate a fini di doping superiori rispetto a quelle ottenute nel contesto ufficiale delle gare. L'aspetto preoccupante è che il doping è arrivato ad interessare categorie giovanili o amatoriali.

Dei farmaci utilizzati illecitamente nello sport sono noti i danni provocati alle dosi utilizzate in medicina, ma non è sempre possibile prevedere quali conseguenze abbiano quando vengono somministrati con modalità e dosaggi diversi da quelli terapeutici in persone sane. Inoltre, i dati sull'efficacia di tali sostanze nel migliorare il rendimento agonistico dell'atleta, quando disponibili, sono nella grande maggioranza dei casi empirici.

Tra i provvedimenti che hanno introdotto profonde innovazioni in materia di doping vi sono: la Legge 376/2000 e il Decreto Ministeriale del 30 aprile 2004 che contiene disposizioni di interesse principalmente per le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e per le farmacie.

Questo articolo ha lo scopo di fornire un aggiornamento, senza la pretesa di voler essere esaustivo, sul fenomeno del doping, analizzando i principali aspetti che lo caratterizzano: epidemiologici, tossicologici e legislativi.

## Abstract

*The use of drugs to improve sports performances has always gone along with the development of modern sports: knowledge and technology have lately become more refined but the aim is still to increase athletic performances artificially and unfairly.*

*It is very hard to estimate how often doping is used all over the world. Information coming from enquiries, carried out through the use of anonymous questionnaires, underlines that doping is used more than athletes say they use it*

*officially in competitions. It is worrying that doping affects young sportsmen and amateurs.*

*While damages caused by drugs used illegally in sports are known at the dosages they are normally used in medicine, it is not always easy to envisage consequences when these drugs are administered at dosages different from the therapeutic dosages normally used in people.*

*Moreover, data on the efficacy of these drugs in improving athlete's agonistic performance are very often empirical.*

*Provisions introducing important innovations on doping are: Law 376/2000, and the Ministerial Decree 30th April 2004 which reports dispositions interesting to marketing authorization holders and pharmacies.*

*The aim of this article is to provide an updating without the pretension of being exhaustive on the case of doping but taking into consideration the epidemiologic, toxicological, and legislative aspects.*

## Introduzione

Il termine "doping" si diffuse, secondo una delle tante teorie, intorno ai primi del '900 per indicare la pratica illecita con la quale i cavalli da corsa venivano stimolati, mediante somministrazione di una miscela di oppio, tabacco e narcotici, chiamata "oop" (dal quale derivò probabilmente la parola "doping") per ottenere da questi una maggiore performance. Successivamente tale pratica si estese all'uomo raggiungendo già a partire dagli anni '60 una diffusione tale da costituire motivo di preoccupazione per le autorità sportive, sanitarie e per la stessa opinione pubblica.

Il ricorso a sostanze chimiche nella pratica sportiva ha radici lontane: sin dai tempi della Grecia antica durante lo svolgimento dei giochi olimpici era diffuso, da parte dei concorrenti, l'uso di infusi di erbe e funghi allo scopo di migliorare le proprie performance sportive.

Oggi con il termine "doping" si indicano i tentativi di modificare le condizioni psicofisiche o biologiche dell'organismo al fine di alterare le prestazioni agonistiche degli atleti ricorrendo all'uso non terapeutico di sostanze o a pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche.

## Lista delle sostanze e metodi proibiti

Le sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e le pratiche mediche il cui impiego è considerato doping sono ripartiti in classi (tabella I), sulla base rispettivamente delle caratteristiche chimico-fisiche e degli effetti fisiologici che queste provocano sull'organismo umano.

Tali classi sono predisposte dalla Commissione per la Vigilanza e il Controllo sul Doping e per la Tutela della Salute nelle Attività Sportive (istituita dal Ministero della Salute e dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali) e sono sottoposte da quest'ultima a revisione periodica.

## Alcuni dati epidemiologici

Dall'attività di monitoraggio condotta nel corso del 2005 dalla Commissione di Vigilanza e Controllo sul Doping è emerso che il 2,1% (32) dei 1560 atleti esaminati è risultato positivo ai test antidoping. Tuttavia tale risultato potrebbe aumentare fino al 3,9% in quanto vi sono altri 29 casi che necessitano di ulteriori accertamenti<sup>1</sup>. Tale dato è in linea con quelli pubblicati nel 2002

**Tabella I** – Classi di sostanze e pratiche mediche il cui impiego è considerato doping.

### 1 SOSTANZE PROIBITE "IN" E "FUORI" GARA:

- S1 Agenti anabolizzanti
- S2 Ormoni e sostanze correlate
- S3  $\beta$ -2-agonisti
- S4 Agenti con attività anti-estrogenica
- S5 Diuretici e agenti mascheranti

### Metodi proibiti:

- M1 Aumento del trasporto ematico di ossigeno
- M2 Manipolazione chimica e fisica
- M3 Doping genetico
- M4 Altri metodi e pratiche vietate

### 2 SOSTANZE PROIBITE SOLO "IN" GARA:

- S6 Stimolanti
- S7 Narcotici
- S8 Derivati della Cannabis Sativa e Indica
- S9 Corticosteroidi

### 3 SOSTANZE PROIBITE SOLO IN PARTICOLARI SPORT:

- P1 Alcool
- P2  $\beta$ -bloccanti

dal Comitato Olimpico Internazionale (CIO)<sup>2</sup> che mostrano un grado di positività tra gli atleti testati che varia tra l'1,5 e il 2,5%.

Le positività rilevate, nel 2005, sono state in totale 38, in quanto in alcuni campioni di urina sono state rilevate più sostanze: 28 atleti sono risultati positivi ad una sola sostanza, 3 atleti a 2 sostanze e in un campione di urina ne sono state trovate quattro<sup>1</sup>. Tra le sostanze maggiormente utilizzate, al primo posto vi sono i cannabinoidi (44,7%), seguiti dai diuretici e dagli agenti mascheranti (15,8%), dagli stimolanti, dagli anabolizzanti e dai corticosteroidi (7,9%), da ormoni e sostanze attive sul sistema ormonale (5,3%), dall'atenololo (2,6%)<sup>1</sup>.

Da altre indagini, condotte mediante questionari in Italia e in altri Paesi del mondo, in diversi contesti (ambito sportivo, popolazione generale), sono emerse percentuali di positività d'uso superiori a quelle ricavabili dai controlli antidoping<sup>3-5</sup>.

Una metanalisi ha dimostrato che chi pratica sport a livello amatoriale ricorre in misura maggiore all'uso di sostanze ai fini di doping rispetto agli atleti professionisti. Inoltre è risultato che l'uso di steroidi anabolizzanti, già a partire dall'età di 8 anni, è andato aumentando dal 1990<sup>6</sup>.

Un recente studio in Svezia ha evidenziato una prevalenza d'uso di anabolizzanti del 3,6% nei maschi di 16 anni e del 2,8% nei maschi di 17 anni; inoltre i ragazzi che utilizzavano sostanze anabolizzanti assumevano alcool e oppioidi più frequentemente dei non utilizzatori della stessa età<sup>7</sup>.

## I rischi legati ai farmaci vietati per doping

Molte sostanze vietate per doping (tabella II) sono principi attivi di diversi farmaci che servono a ridurre la sensazione di fatica, migliorare la prontezza dei riflessi, accrescere la forza e/o la resistenza muscolare, controllare la frequenza cardiaca e/o respiratoria, ridurre il peso corporeo, attenuare l'ansia o mascherare la presenza nelle urine delle sostanze vietate. Tuttavia l'efficacia di tali sostanze nel migliorare le prestazioni sportive non è stata mai supportata scientificamente da studi clinici appropriati, pertanto risulta difficile individuare un razionale nel loro utilizzo.

Inoltre l'uso di tali sostanze espone il soggetto al rischio di effetti avversi in quanto:

1. di molti farmaci sono noti i danni provocati alle dosi utilizzate per curare un preciso stato patologico, ma non è possibile prevedere quali conseguenze abbiano quando vengono som-

**Tabella II** – Principali e più diffuse sostanze dopanti e loro effetti collaterali.

| Classi di sostanze                                                                                                                                                                                | Esempi di sostanze                                                                                                                                 | Effetti avversi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Commenti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sostanze anabolizzanti</b><br>Utilizzate per aumentare la massa, la forza e la potenza muscolare.                                                                                              | <b>Testosterone e i derivati esogeni con struttura chimica simile al testosterone</b> , quali il M1T (metil-1-testosterone), nandrolone, danazolo. | <b>Effetti generali:</b><br>- difetti nel tessuto connettivo che predispongono a rotture dei tendini sotto sforzo;<br>- aumento del rischio di ictus e di infarto dovuto ad un possibile incremento dei livelli pressori ed ematici di colesterolo LDL, e ad una diminuzione dei livelli di colesterolo HDL;<br>- psicosi, stati maniaco-depressivi, aumento dell'aggressività, nausea, vomito;<br>- aumento del rischio di tumori al fegato e alla prostata;<br>- sindrome da astinenza dopo uso cronico.<br><b>Effetti sull'uomo:</b><br>- riduzione della produzione di spermatozoi e, di conseguenza, della fertilità (quando assunti ad alte dosi tutti gli androgeni possono bloccare la secrezione di gonadotropine e la funzione endogena testicolare);<br>- ipertrofia della prostata e diminuzione del flusso urinario;<br>- atrofia dei testicoli (in seguito all'uso prolungato).<br><b>Effetti sulla donna:</b><br>- acne severa, cisti sebacee, foruncolosi e dermatiti, irregolarità mestruali in associazione con la comparsa di tratti tipicamente maschili come crescita eccessiva di peli o calvizie e abbassamento del timbro della voce.<br><b>Effetti sul bambino:</b><br>- arresto della crescita dovuto ad una prematura fusione delle epifisi delle ossa lunghe. | - Tra i potenziali rischi per la salute legati all'assunzione di M1T vi potrebbero essere disordini epatici e ispessimento/sclerosi della parete arteriosa. Per tale motivo Health Canada sta raccomandando di non usare prodotti che contengono tale ormone.<br>- Per mascherare gli effetti degli anabolizzanti alcuni atleti ricorrono anche ad altri farmaci, ad esempio tamoxifene e testolattone per contrastare la ginecomastia; tretinoina per l'acne; gonadotropine per l'atrofia testicolare, tutto ciò aggiungendo ai rischi degli anabolizzanti quelli degli altri farmaci. |
| <b>Ormoni e sostanze correlate</b><br>Utilizzati per aumentare la disponibilità di ossigeno nei tessuti; impiegati soprattutto in quegli sport che richiedono sforzi prolungati, (es.: ciclismo). | <b>Eritropoietina e darbepoietina</b>                                                                                                              | - Aumento della viscosità del sangue, e di conseguenza del rischio di eventi trombotici, compresi l'ictus e l'infarto miocardico;<br>- gli atleti ai quali vengono anche somministrate dosi elevate di ferro possono andare incontro a danni organici irreversibili, tra i quali la cirrosi epatica;<br>- induzione di una sindrome simil-influenzale caratterizzata da stanchezza, dolori articolari, cefalea e debolezza.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | - In seguito a stimolazione della produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo vi può essere un aumento della viscosità del sangue. Il rischio di eventi trombotici è massimo quando l'ematocrito supera il 50% e in caso di disidratazione.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ormone della crescita (GH)</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                    | - Acromegalia, indebolimento muscolare, modificazioni della fisionomia del cranio e del viso, artrosi, diabete mellito, impotenza, cardiopatia, cancro colorettale ed accorciamento dell'aspettativa di vita.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | - L'Istituto Superiore di Sanità ha istituito un Registro nazionale di utilizzatori che controlla il profilo di sicurezza e congruità della prescrizione.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Gonadotropina corionica umana (HCG)</b>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                    | - Effetti collaterali più gravi: trombosi, ginecomastia, induzione di pubertà precoce nei bambini con conseguente arresto dell'accrescimento, aumento e rottura delle cisti ovariche, aumento del volume dei genitali maschili e disturbi della sfera psichica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | - Utilizzata prevalentemente dagli atleti maschi allo scopo di stimolare la secrezione degli ormoni androgeni prima delle competizioni e di prevenire l'atrofia del tessuto gonadico indotta dalla protratta assunzione di androgeni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Fattore di crescita insulino-simile (IGF-1)</b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                    | - Effetti collaterali simili a quelli connessi all'uso del GH.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Insulina</b>                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                    | - Crisi ipoglicemiche acute, sino a coma e morte;<br>- anemia emolitica, aritmia associata a ipoglicemia, cardiomiopatia, edema, aumento del peso, danni neuronali, tossicità epatica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | - Utilizzata in ambito sportivo per ottenere un effetto ergogenico. Non vi sono evidenze che dimostrino tale effetto sulle prestazioni sportive.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Tabella II – Segue**

**Classi di sostanze**

**Stimolanti**

Utilizzati per aumentare l'aggressività, la competitività, la resistenza alla fatica e per perdere di peso.

**Esempi di sostanze**

**Amfetamine**

- Vomito, dolori addominali e scomparsa dell'appetito;
- effetti indesiderati a livello cardiovascolare: palpitazioni, angina, aritmie, collasso cardiovascolare;
- effetti indesiderati a livello del SNC: delirio, paranoia, psicosi, allucinazioni, riflessi iperattivi;
- ipertermia che può risultare fatale in competizioni effettuate a temperature elevate o per tempi prolungati;
- astinenza che si manifesta con depressione, stanchezza cronica e fame smodata;
- l'assunzione di dosi eccessive può portare a convulsioni ed emorragie cerebrali;
- danni ai tendini, muscoli e articolazioni.

**Efedrina e derivati**

- Ipertensione (soprattutto in seguito a somministrazione parenterale o a dosi), ansietà, insonnia, irritabilità e tachicardia;
- la somministrazione ripetuta può dar luogo a tachifilassi.

**Cocaína**

- Disturbi del sonno, attività motoria involontaria, comportamento stereotipato, paranoia, cambiamenti di umore imprevedibili, irritabilità aumentato rischio di comportamento violento (soprattutto negli utilizzatori cronici), aumento (dose-dipendente) della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa;
- fenomeni di dipendenza;
- sindrome da astinenza caratterizzata da stanchezza, depressione, convulsioni e un aumento della fame e del sonno;
- altri rischi: aritmie cardiache, ischemia/infarto del miocardio, miocarditi, vasocostrizione cerebrale e convulsioni.

**Caffeina**

- Irrequietezza, eccitamento psicomotorio, nervosismo, irritabilità, insonnia e, immediatamente dopo l'assunzione di caffè: palpitazioni, aritmia, tachicardia.

**Effetti avversi**

**Commenti**

- Mascherando la fatica possono indurre a sforzi eccessivi, con conseguenti danni ai tendini, muscoli e articolazioni.

- Sia l'efedrina che la metilefedrina sono proibite quando la loro concentrazione nell'urina è superiore a 10 microgrammi per millilitro.
- L'adrenalina, associata ad anestetici locali o somministrata localmente (ad es. per via nasale, oftalmologica), non è proibita.

- Caffeina, bupropione, fenilefrina, fenilpropanolamina, piperidolo, pseudoefedrina, sinefrina sono state incluse, dalla WADA, nel Programma di Monitoraggio 2006 e non sono considerate sostanze proibite per doping. Nonostante possa essere dimostrata una sindrome da astinenza (caratterizzata da sintomi quali sensazione di fatica, sedazione, nausea e mal di testa) non vi sono dati sufficienti in letteratura che permettano di includere la caffeina nella categoria di stimolanti che inducono tossicodipendenza<sup>9</sup>. Pochi consumatori manifestano una difficoltà significativa nel ridurre o interrompere l'uso di caffeina quando desiderato<sup>10</sup>.

**Beta 2-agonisti**

**Clenbuterolo**  
Utilizzato per le sue proprietà anabolizzanti (aumento massa magra).

- Tachicardia, ipotensione, angina pectoris ed infarto. Inoltre si possono manifestare anche tremore, insonnia, stanchezza, vertigini e iperglicemia.

- Tutti i Beta-2 agonisti, inclusi i loro isomeri D- e L-, sono proibiti. Fanno eccezione il formoterolo, il salbutamolo, il salmeterolo e la terbutalina, che richiedono un'esenzione a fini terapeutici quando somministrati per inalazione. Nonostante sia stato concesso un qualsiasi tipo di esenzione a fini terapeutici, una concentrazione di salbutamolo (in forma libera e glucuronata) superiore a 1000 ng/ml viene considerato un riscontro analitico di positività, a meno che l'atleta non dimostri che tale risultato anomalo sia dovuto ad un uso terapeutico del salbutamolo, assunto per via inalatoria.

Tabella II – *Segue*

| Classi di sostanze                          | Esempi di sostanze                     | Effetti avversi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Commenti                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agenti con attività antiestrogenica         | Tamoxifene                             | - Vomito, nausea e vomito;<br>- il rischio di comparsa di tumore all'endometrio;<br>- aumento del rischio di eventi tromboembolici.                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                             |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Diuretici e sostanze mascheranti            | Diuretici                              | - Ipertensione severa che può portare a collasso, ipocalcemia che può degenerare in arresto cardiaco, anemia emolitica, pancreatite, insufficienza renale e alterazione della funzionalità epatica. Tali effetti si sommano inoltre a quelli di cui si vuole mascherare l'utilizzo (principalmente anabolizzanti e stimolanti).                                            | - I diuretici non sono considerati mascheranti, nello sport, con categorie di peso come il pugilato, perché facendo diminuire il peso permettono all'atleta di gareggiare in categorie inferiori.                                                                                             |
|                                             | Sostanze mascheranti (Probenecid)      | - Prolungamento e aumento degli effetti di alcuni farmaci.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | - Dal momento che inibisce la filtrazione a livello renale viene impiegato per impedire che nelle urine vengano rinvenute sostanze proibite.                                                                                                                                                  |
| Sostanze che innalzano la soglia del dolore | Corticosteroidi                        | - Aumento della pressione sanguigna (in seguito ad assunzione prolungata), aumento della glicemia, osteoporosi e ritardi della crescita, cataratta, aggravamento di malattie infettive in corso.                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                             | Opioidi                                | - Tossicodipendenza, cioè la necessità di dover assumere dosi sempre maggiori per evitare di andare incontro a crisi di astinenza, caratterizzate da sudorazione, tremori, nausea, vomito, diarrea, dolori muscolari, ipertensione arteriosa e tachicardia;<br>- coma e morte in seguito all'assunzione di dosi elevate;<br>- alterazioni del ciclo mestruale nelle donne. |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Beta bloccanti                              | Atenolo, carvedilolo, labetalolo, ecc. | - Possibile fibrillazione che può degenerare anche in arresto cardiaco;<br>- altri effetti avversi: bradicardia, nausea, disturbi gastrointestinali, impotenza e affaticamento.                                                                                                                                                                                            | - Vengono impiegati, a fini di doping, solo in alcuni sport.<br>- L'utilizzo è finalizzato al controllo del tremore e del sudore ed è diffuso, soprattutto, tra gli atleti che praticano discipline sportive nelle quali la precisione è di fondamentale importanza (ad es. tiro con l'arco). |

- ministrati con modalità e dosaggi diversi da quelli terapeutici in persone sane;
2. i farmaci vietati per doping possono essere acquistati in mercati clandestini dove si trovano prodotti allestiti illegalmente in laboratori non autorizzati che sfuggono ai controlli di legge;
  3. alcune preparazioni possono essere prive del principio attivo, contenerne quantitativi diversi da quelli indicati in etichetta o contenere sostanze non dichiarate, dotate di azioni potenzialmente dannose e interagenti con altri farmaci. Inoltre le preparazioni iniettabili possono essere contaminate e non sterili. Pertanto i requisiti minimi di sterilità e apirogenicità previsti dalla farmacopea non sono assicurati.

I rischi associati all'uso di sostanze a scopo di doping sono numerosi. Vi possono essere conseguenze, anche gravi a carico del sistema cardiocircolatorio<sup>11,12</sup>. Gran parte delle sostanze assunte dall'atleta ai fini ergogenici o "mascheranti" può provocare aritmie cardiache anche gravi, per meccanismi aritmogeni diretti o secondari a modificazioni patologiche, metaboliche ed endocrine, indotte dalle sostanze stesse o della loro associazione.

L'apparato scheletrico è coinvolto con una certa frequenza: le rotture tendinee e le infiammazioni croniche dei legamenti sono spesso attribuite agli abusi di sostanze anabolizzanti o di cortisonici i quali mascherano i sintomi della fatica e dell'infiammazione. Anche l'apparato uro-genitale paga un tributo al fenomeno del doping. Gli anabolizzanti negli uomini svolgono un'azione inibente sul trofismo testicolare, nelle donne invece possono indurre irregolarità mestruali e accentuazione delle caratteristiche somatiche maschili.

Inoltre sono frequenti le disfunzioni renali, le patologie epatiche (epatiti, epatopatie provocate da depositi di ferro in eccesso e forme tumorali associate all'abuso di anabolizzanti) e i disturbi neurologici e psichiatrici. Da uno studio condotto su 160 atleti è emerso che chi assume steroidi anabolizzanti presenta un maggior rischio di incorrere in effetti di tipo psichiatrico<sup>13</sup>.

Di particolare interesse è il recente dibattito ancora apertissimo sulla possibile relazione, oggetto anche di inchieste giudiziarie, tra doping e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) o malattia di Lou-Gehrig (malattia neurodegenerativa che provoca la progressiva distruzione dei motoneuroni

presenti nella corteccia motoria e nelle corna anteriori del midollo spinale con una progressiva atrofia e paralisi dei muscoli).

Recenti studi hanno messo in evidenza un aumento del rischio di SLA tra gli atleti e in particolare tra i calciatori professionisti<sup>14,15</sup>. In questi ultimi infatti è stata osservata un'incidenza di SLA superiore rispetto alla popolazione generale. Inoltre l'età di insorgenza della malattia in questo gruppo di soggetti è significativamente precoce rispetto alla media<sup>15</sup>.

Anche se allo stato attuale non è ancora possibile definire la natura dei fattori che determinano tale rischio sono state avanzate comunque delle ipotesi quali: la familiarità per la SLA; i traumatismi ripetuti del gioco del calcio; il contatto con sostanze utilizzate come diserbanti o concimi nei campi da gioco e l'utilizzo illecito di sostanze a scopo di doping oppure di farmaci a dosi superiori e per periodi prolungati. Tra le ragioni addotte quindi anche l'abuso di farmaci piuttosto che il loro uso improprio in assenza di una patologia.

Alcuni autori ipotizzano che un abuso di integratori a base di aminoacidi ramificati e/o di farmaci antinfiammatori possa giocare un ruolo chiave nell'eziopatogenesi della SLA tra gli atleti geneticamente predisposti<sup>16</sup>.

### Lotta al doping: leggi ed organismi

Nel sistema di prevenzione e di elaborazione di valide strategie antidoping giocano un ruolo fondamentale la World Anti-Doping Agency (WADA), che stila l'elenco delle sostanze da considerarsi vietate per doping, i Comitati Olimpici Nazionali e la Commissione per la Vigilanza e il Controllo sul Doping e per la Tutela della Salute nelle Attività Sportive che svolge le attività stabilite dalla Legge 376/2000 ("Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping").

Tale provvedimento, che ha introdotto profonde innovazioni in materia di doping, contiene disposizioni di particolare rilevanza, anche di carattere penale, per coloro che praticano o che sono coinvolti nell'organizzazione delle attività sportive.

Inoltre con il Decreto Ministeriale del 30 aprile 2004 sono state introdotte delle norme di interesse principalmente per:

**“La definizione di doping si è allargata e comprende qualsiasi manovra medica che non si limiti a svolgere un'azione per prevenire o curare una malattia”**

1. le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). A queste ultime è stata imposta la trasmissione annuale dei dati riguardanti la produzione, la distribuzione e la vendita di ogni singola confezione di medicinale e la modifica del testo del foglietto illustrativo nel quale – al paragrafo “avvertenze speciali” – deve essere riportata la frase: “per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può comunque determinare positività ai test antidoping”; inoltre la confezione deve includere un pittogramma di forma circolare riportante un simbolo di divieto di colore rosso con all'interno la dicitura doping.
2. Le farmacie. Devono trasmettere all'Agenzia Italiana del Farmaco i dati relativi alle quantità utilizzate e vendute di ogni singolo principio attivo vietato per doping entro il 31 gennaio di ogni anno.

## Conclusioni

Il fenomeno del doping, allo stato attuale, pur essendo difficile da quantificare, è sicuramente sottovalutato; spesso viene affrontato solo l'aspetto dell'illecito sportivo senza mettere in evidenza i rischi sanitari per chi lo pratica.

Rispetto ai dati ottenuti nel contesto ufficiale delle gare, quelli ottenuti tra le categorie giovanili e/o amatoriali sono particolarmente preoccupanti, non essendo queste ultime soggette per legge a controlli da parte delle autorità.

La gamma dei prodotti sequestrati è vasta e spazia dai classici steroidi anabolizzanti, reperibili anche su internet, delle volte incorporati negli integratori alimentari, all'ormone e ai fattori della crescita (Gh e IGF-1), dalla ormai famigerata eritropoietina (EPO) al Thg (tetraidrogesterone), che ha recentemente “messo nei guai” numerosi atleti USA. Inoltre, il futuro pare minacciato dal doping genetico. Ricerche condotte in Pennsylvania sui processi di rigenerazione muscolare hanno dimostrato che si può inserire nel citoplasma muscolare, tramite un veicolo virale, un gene sintetico in grado di ipertrofizzare il muscolo anche senza esercizio.

La manipolazione genetica è solo l'ennesima riprova che la definizione di doping si è oggi allargata e comprende qualsiasi manovra medica che non si limiti a svolgere un'azione per pre-

venire o curare una malattia. Con l'aggravante che nel doping, che opera in clandestinità, mancano studi seri ed evidenze scientifiche sia sull'efficacia delle sostanze usate (l'utilizzo dei farmaci proibiti dai regolamenti internazionali è spesso inutile ai fini del miglioramento delle prestazioni sportive), sia sui rischi che corre chi assume tali sostanze. Tale vuoto di conoscenza dovrebbe distogliere chiunque dall'intraprendere pratiche che possono avere conseguenze devastanti sulla salute sia a breve che a lungo termine. **bf**

## Bibliografia

1. Reporting System Doping-Antidoping 2005 (a cura della Commissione di Vigilanza per il Controllo sul Doping dell'Istituto Superiore di Sanità).
2. Quaglio G, Paiusco B, Lugoboni F, et al. Heterosexual relationships among heroin users in Italy. *Drug Alcohol Depend.* Atti del III Congresso Nazionale di Medicina sulle dipendenze di Verona: Gruppo InterSERT di Collaborazione scientifica, 2002: pp. 74-8.
3. Scarpino V, Arrigo A, Benzi G, et al. Evaluation of prevalence of “doping” among Italian athletes. *Lancet* 1990; 336: 1048-50.
4. Delbeke FT, Desmet N, Debackere M. The abuse of doping agents in competing body builders in Flanders (1988-1993). *Int J Sports Med* 1995; 16: 66-70.
5. Korkia P, Stimson GV. Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. *Int J Sports Med* 1997; 7: 557-62.
6. Laure P. Doping: epidemiological studies. *Presse Med* 2000; 29: 1365-72.
7. Nilsson S, Baigi A, Fridlund B, et al. The prevalence of the use of androgenic anabolic steroids by adolescents in a county of Sweden. *Eur J Public Health* 2001; 11: 195-7.
8. [www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006\\_06\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_06_e.html)
9. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Decima edizione. New York: McGraw-Hill 2003.
10. Dews PB, Curtis GL, Hanford KJ, O'Brien CP. The frequency of caffeine withdrawal in a population-based survey and in a controlled, blinded pilot experiment. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1221-32.
11. Dhar R, Stout CW, Link MS, Homoud MK, Weinstock J, Estes NA 3rd. Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1307-15.
12. Welder AA, Melchert RB. Cardiotoxic effects of cocaine and anabolic-androgenic steroid in the athlete. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993; 29: 61-8.
13. Pope HG Jr, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 5: 375-82.
14. Belli S, Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 237-42.
15. Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 327-9.
16. Beretta S, Carri MT, Beghi E, Chio A, Ferrarese C. The sinister side of Italian soccer. *Lancet Neurol* 2003; 2: 656-7.

## Analisi dei segnali: cabergolina e valvulopatie cardiache

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

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

*Nonostante ciò, dalla segnalazione spontanea, arrivano molte informazioni sul profilo di rischio di un farmaco. Analizzare questi segnali non è facile; tuttavia, l'aumento negli anni del numero di segnalazioni presenti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) permette di passare da una selezione quantitativa delle segnalazioni a un'analisi di tipo qualitativo.*

### Il segnale

Attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono pervenute alcune segnalazioni che associano l'uso della cabergolina, derivato dell'ergot, all'insorgenza di valvulopatie cardiache.

Per la sua attività agonista sui recettori dopaminergici di tipo D<sub>2</sub>, la cabergolina è impiegata nel trattamento del morbo di Parkinson sia in monoterapia nei pazienti di nuova diagnosi, sia in associazione alla levodopa/inibitore della dopadecarbossilasi. Inoltre, per la sua capacità di inibire il rilascio di prolattina, il farmaco è indicato anche nella terapia dell'iperprolattinemia.

Recentemente sono apparsi in letteratura studi clinici su valvulopatie associate all'uso dei derivati dell'ergot<sup>1-3</sup>.

In uno studio di Peralta et al.<sup>1</sup> sono stati arruolati 75 pazienti affetti dal morbo di Parkinson in trattamento con dopaminoagonisti (DA) per un periodo minimo di dodici mesi. Ventinove pazienti erano in corso di terapia con pergolide e tredici con cabergolina, senza precedente

esposizione ad altri DA per più di sei mesi. Trentatre pazienti avevano ricevuto composti non-ergot come ropinirolo (n=8) e pramipexolo (n=25) e non erano stati precedentemente esposti ad altri DA, fatta eccezione per 2 pazienti in corso di terapia con pramipexolo, che erano stati in terapia con pergolide o cabergolina per i 3-4 mesi precedenti l'inizio del trattamento con pramipexolo. Il grado di rigurgito valvolare (VR), diagnosticato mediante ecocardiografia transtoracica, è stato definito in accordo ai protocolli standard con classificazione di gravità da 2 a 3 seguendo le raccomandazioni della società americana di ecocardiografia. Un VR di grado 2 o 3 è stato evidenziato in 6 (47%) dei 13 pazienti trattati con cabergolina, in 9 (31%) dei 29 pazienti in terapia con pergolide e in 3 (10%) dei 33 pazienti in trattamento con DA non ergot. Per sei (13%) di 49 pazienti controllo è stato osservato un grado VR 2 e 3 che coinvolgeva una o più valvole. Le frequenze di gradi VR 2 e 3 sono state statisticamente significative (p=0,006) tra i vari gruppi. L'analisi ha rivelato una significativa maggiore

prevalenza di VR di grado 2 e 3 in pazienti che avevano ricevuto cabergolina in confronto ai pazienti controllo (p=0,013). Questo studio *cross sectional* ha coinvolto un basso numero di pazienti. La mancanza di valutazioni longitudinali e il rischio di *selection bias* rappresentano le sue debolezze.

In uno studio retrospettivo<sup>2</sup>, condotto su 234 pazienti affetti da morbo di Parkinson, sottoposti a trattamento cronico con cabergolina in monoterapia o in associazione, sono stati identificati solo 3 pazienti con possibili problemi di fibrosi o problemi indotti da cabergolina (un caso di valvulopatia cardiaca). Gli stessi autori dello studio, tuttavia, ne sottolineano i limiti riguardanti lo schema retrospettivo, la segnalazione dei sintomi, la mancanza di funzioni prolungate e di esami ecocardiografici.

Pinero et al. hanno pubblicato un case report<sup>3</sup> riguardante un uomo di 74 anni con una progressiva e grave dispnea durata 2 mesi. Questo paziente è stato inizialmente trattato con levodopa, alla quale è stata associata la cabergolina durante i precedenti 4 mesi. L'ecocardiografia transtora-

cica ha rilevato un grave rigurgito della valvola mitralica attraverso ispessimento, restringimento dei lembi mitralici con adattamento incompleto. Dal momento che non è stata rilevata una fusione valvolare o delle corde, la genesi reumatica è stata considerata improbabile. L'escursione dei lembi mitralici è stata gravemente compromessa. L'ecocardiografia, eseguita quattro mesi prima, non ha mostrato patologie alla valvola mitrale. L'insufficienza cardiaca ha persistito nonostante la terapia farmacologica e si è dovuto sostituire la valvola mitrale con una protesi meccanica. Questo paziente è stato trattato con 2 mg di cabergolina al giorno a partire

dall'inizio del secondo mese.

Finora non sono stati ancora chiariti né l'entità del rischio né se la comparsa di queste reazioni avverse dipenda dalla dose di somministrazione<sup>4</sup>.

L'insorgenza di valvulopatie è stata correlata anche ad altri DA derivati dell'ergot come la pergolide<sup>5,6</sup>. In questo caso, i risultati di uno studio retrospettivo<sup>6</sup> sulla pergolide hanno evidenziato che la frequenza e la gravità di tali reazioni sono correlate alla dose.

Per quanto non siano stati del tutto chiariti i meccanismi d'azione, è stata avanzata l'ipotesi secondo la quale il danno valvolare sia dovuto ad un aumento

dei livelli di serotonina. Infatti, è stato osservato che la cabergolina così come la pergolide<sup>7,8</sup> possiede proprietà agoniste per i recettori serotoninergici di tipo 5-HT<sub>2B</sub>.

I casi descritti in letteratura sono riferiti solo a pazienti affetti dal morbo di Parkinson. Ciò potrebbe essere collegato al fatto che il dosaggio di cabergolina utilizzato per i pazienti parkinsoniani è maggiore rispetto a quello impiegato per i pazienti con iperprolattinemia.

La letteratura presenta anche studi in cui è stata impiegata cabergolina e non sono state rilevate lesioni valvolari; ciò però potrebbe essere dovuto alla loro breve durata<sup>9</sup>.

### I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Alla RNF, nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2001 e il 4 agosto 2006, sono pervenute 33 segnalazioni di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions* – ADRs) da cabergolina. Sul totale delle segnalazioni 9 sono ADRs gravi.

Il 45% delle ADRs da cabergolina riguarda patologie cardiache. In particolare, sono stati segnalati:

- un caso di pericardite (con ospedalizzazione);
- un caso di fibrosi miocardica;
- otto casi di valvulopatia con interessamento della valvola aortica;
- otto casi di valvulopatia con interessamento della valvola mitrale;
- un caso di valvulopatia cardiaca non specificata;
- un caso di insufficienza cardiaca con insufficienza mitroaortica (con ospedalizzazione).

Ecocardiograficamente sono state diagnosticate soprattutto insufficienza della valvola aortica e mitralica, singolarmente o in associazione.

Tutti i casi di compromissione cardiaca, ad eccezione delle due ospedalizzazioni, non sono stati considerati gravi.

Il trattamento con cabergolina è stato comunque interrotto in sette casi. Inoltre, le segnalazioni sono riferite alla specialità medicinale, a base di cabergolina, autorizzata per il trattamento del morbo di Parkinson. Pertanto, i casi di valvulopatia hanno riguardato pazienti in terapia cronica con dosaggi elevati del farmaco.

In 5 segnalazioni la cabergolina è stata impiegata per la cura del morbo di Parkinson in monoterapia con una durata di trattamento variabile da 10 mesi a quattro anni. In sei casi la cabergolina è stata somministrata in concomitanza alla levodopa; in due casi alla pergolide e in un caso all'amantadina.

La durata di trattamento con cabergolina per i singoli casi è riportata in tabella I. In particolare, le 15 segnalazioni riguardano 7 uomini e 8 donne, con una età media pari a 56 anni (età minima 37, età massima 74).

L'insorgenza di valvulopatie cardiache è stata segnalata precedentemente anche per la pergolide. Nel 2004, in seguito all'analisi dei dati disponibili relativi alla pergolide, sono state apportate modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) della specialità medicinale contenente tale principio attivo ed è stata divulgata una Dear Doctor Letter<sup>10</sup> agli operatori sanitari sulla possibile comparsa di valvulopatie.

La possibile insorgenza di danno alle valvole cardiache con cabergolina non è al momento riportata nel RCP delle specialità medicinali che la contengono ed è attualmente oggetto di approfondimento a livello europeo per valutare le azioni più appropriate da adottare al fine di consentire ai pazienti un trattamento più sicuro. [bif](#)

#### Bibliografia

1. Peralta C, Wolf E, Alber H, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: an echocardiographic study. *Mov Disord* 2006; 21: 1109-13.
2. Dhawan V, Medcalf P, Stegie F, et al. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm* 2005; 112: 661-8.
3. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 353: 1976-7.
4. Odin P, Oehlwein C, Storch A, et al. Efficacy and safety of high-dose cabergoline in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 18-24.
5. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldestein J, Perdaens C, Shoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003; 61: 859-61.
6. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179-83.
7. Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT<sub>2B</sub> receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol* 2005; 513: 225-8.
8. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub>, receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 815-22.
9. Clarke A, Deane KH. Cabergoline for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
10. Ministero della Salute - AIFA. Pergolide (Nopar®): importanti informazioni di sicurezza relative alla possibile comparsa di valvulopatie cardiache. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2004; 5-6: 203-4.

**Tabella I** – Durata del trattamento con cabergolina nei singoli casi.

| Caso | Durata di trattamento con cabergolina | Terapie concomitanti (durata di trattamento)                                          |
|------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | 5 anni                                | Levodopa/inibitori della decarbossilasi (3 anni)                                      |
| 2    | 4 anni                                | Nessuna terapia concomitante                                                          |
| 3    | 4 anni                                | Nessuna terapia concomitante                                                          |
| 4    | 3 anni                                | Levodopa/inibitori della decarbossilasi (3 anni)                                      |
| 5    | 3 anni                                | Levodopa/inibitori della decarbossilasi (6 anni)                                      |
| 6    | 3 anni                                | Levodopa/inibitori della decarbossilasi (n.d.)                                        |
| 7    | 2 anni                                | Levodopa/inibitori della decarbossilasi (3 anni)                                      |
| 8    | 16 mesi                               | Levodopa/inibitori della decarbossilasi (3 anni)<br>clonazepam e mirtazapina (8 mesi) |
| 9    | 14 mesi                               | Nessuna terapia concomitante                                                          |
| 10   | 13 mesi                               | Levodopa/inibitori della decarbossilasi (n.d.)                                        |
| 11   | 11 mesi                               | Nessuna terapia concomitante                                                          |
| 12   | 10 mesi                               | Nessuna terapia concomitante                                                          |
| 13   | 2 mesi                                | Pergolide (4 mesi)                                                                    |
| 14   | 1 mese                                | Pergolide (7 anni)                                                                    |
| 15   | 4 giorni                              | Amantadina (n.d.)                                                                     |

n.d. = dato non disponibile.

# Analisi dei segnali: pregabalin

## Il segnale

**I**l pregabalin e il gabapentin sono farmaci antiepilettici impiegati anche nel trattamento del dolore neuropatico.

La commercializzazione del pregabalin è avvenuta dopo la scadenza del brevetto del gabapentin e la comparsa sul mercato dei corrispondenti generici (30 luglio 2005).

I più comuni effetti avversi del pregabalin<sup>1-4</sup> e del gabapentin<sup>5</sup> includono vertigini, sonnolenza, edemi periferici e atassia.

## I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), prendendo in considerazione le segnalazioni di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions* – ADRs) da gabapentin e pregabalin, la cui

data di insorgenza è compresa tra il 2001 e luglio 2006, si osserva un andamento temporale interessante: l'entrata in commercio del pregabalin determina una drastica riduzione delle segnalazioni da gabapentin e, di contro, un notevole aumento di quelle da pregabalin.

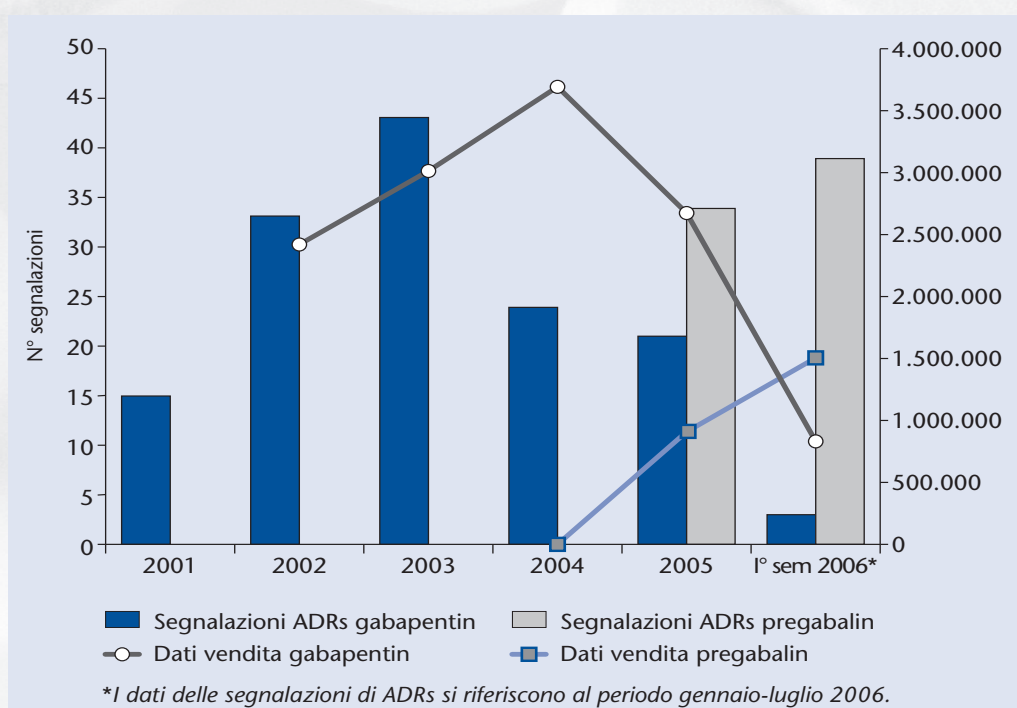
Precisamente tra il 2005 e il 2006 le segnalazioni di sospette ADRs da pregabalin aumentano del 50%, mentre quelle da gabapentin si riducono dell'81% (figura 1).

Confrontando i dati di vendita contenuti nella banca dati SIRIO (Sistema Rapporti Informativi On line del Ministero della Salute) con quelli delle segnalazioni, si nota come il mercato del pregabalin sia cresciuto notevolmente dopo la sua introduzione in commercio e come i dati di vendita delle due molecole siano direttamente propor-

zionali a quelli delle segnalazioni di sospette ADRs. A partire dal secondo semestre del 2005, si osserva che i dati di vendita relativi a pregabalin aumentano del 64% mentre quelli di gabapentin si riducono del 22%; in particolare, per quanto riguarda il canale pubblico, le vendite di pregabalin aumentano del 61%, mentre quelle di gabapentin si riducono del 27%; per il canale ospedaliero, si assiste ad un aumento del 563% per pregabalin e ad un lieve aumento del 4% per il gabapentin.

Il numero di segnalazioni di sospette ADRs da pregabalin e gabapentin nel 2005 e 2006 è pari a 97 (73 con pregabalin e 24 con gabapentin). Il maggior numero delle segnalazioni è associato al pregabalin: 93% nel 2006.

In relazione alla gravità, l'89% delle segnalazioni ha riguardato ADRs non gravi, mentre le re-



**Figura 1** – Andamento temporale dei dati di vendita e delle segnalazioni di sospette ADRs di gabapentin e pregabalin (periodo 2001-2006).

stanti segnalazioni sono state ripartite in maniera uguale tra ADRs gravi e con gravità non definita. La maggior parte di ADRs è a carico del sistema nervoso.

Nel 36% dei casi le reazioni avverse si sono verificate il giorno stesso della prima assunzione del farmaco e nell'83% dei casi è stato necessario interrompere il trattamento.

L'introduzione di un nuovo farmaco sul mercato è normalmente seguita da un periodo di maggiore attenzione agli effetti indesiderati. La peculiarità del caso pregabalin è la numerosità

delle segnalazioni, ricevute in solo un anno di commercializzazione, rispetto ad altri farmaci di nuova immissione in commercio. In particolare, il pregabalin è tra i primi 15 principi attivi con il più alto numero di segnalazioni. L'elevato numero di segnalazioni riflette l'incremento dei consumi. **bif**

#### Bibliografia

1. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
2. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
3. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-38.
4. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
5. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3.

## bif-iller

«[...] E i medici arrivarono subito, uno dopo l'altro: arrivò, cioè, un Corvo, una Civetta e un Grillo-parlante.

- Vorrei sapere da lor signori, - disse la Fata, rivolgendosi ai tre medici riuniti intorno al letto di Pinocchio, - vorrei sapere da lor signori se questo disgraziato burattino sia morto o vivo!...

A quest'invito, il Corvo, facendosi avanti per il primo, tastò il polso a Pinocchio: poi gli tastò il naso, poi il dito mignolo dei piedi: e quand'ebbe tastato ben bene, pronunziò solennemente queste parole:

- A mio credere il burattino è bell'e morto: ma se per disgrazia non fosse morto, allora sarebbe indizio sicuro che è sempre vivo!

- Mi dispiace, - disse la Civetta, - di dover contraddire il Corvo, mio illustre amico e collega: per me, invece, il burattino è sempre vivo; ma se per disgrazia non fosse vivo, allora sarebbe segno che è morto davvero!

- E lei non dice nulla? - domandò la Fata al Grillo-parlante.

- Io dico che il medico prudente quando non sa quello che dice, la miglior cosa che possa fare, è quella di stare zitto. Del resto quel burattino lì non m'è fisionomia nuova: io lo conosco da un pezzo! [...]

Da: **Carlo Lorenzini (Collodi)**. Pinocchio Storia di un burattino (1883).

# Intossicazione da vitamina D: il caso clinico di una bambina

## Il caso

Una bambina di 4 anni e 9 mesi, precedentemente sana, è stata condotta dal pediatra curante per inappetenza e pallore associati ad alcuni episodi di infezione delle vie respiratorie. Alla prima visita il pediatra non ha riscontrato un quadro clinico patologico.

Ciononostante, su esplicita ed insistente richiesta della madre circa la prescrizione di un "ricostituente", il pediatra ha prescritto l'assunzione di vitamina D3 100.000 UI/fiala e vitamina A 20.000 UI/fiala, alla posologia di una fiala per os ogni 5 giorni, per una durata complessiva di un mese e mezzo. Al termine di questo periodo di tempo, è seguita una seconda visita a causa del mancato miglioramento dei sintomi iniziali (pallore ed inappetenza) della piccola paziente, con progressiva ulteriore comparsa di marcata astenia, dolore addominale subcontinuo, stipsi, poliuria. Durante la visita la madre ha ribadito insistentemente l'inefficacia della terapia vitaminica, pur somministrata quotidianamente in modo scrupoloso. A questo punto del colloquio anamnestico il pediatra ha avanzato il sospetto di un errore di somministrazione, ricordando con precisione che la propria prescrizione prevedeva la somministrazione di una fiala di vitamina D ogni 5 giorni. La dose complessiva di vitamina D assunta dalla bambina (1 fiala al giorno per 50 giorni) risultava così 5 volte superiore a quanto prescritto, essendo pari a 5 milioni di UI di colecalciferolo e 1 milione di UI di vitamina A.

Nel sospetto di overdose sintomatica di vitamina D, la piccola è stata inviata al Pronto Soccorso: i sintomi rilevati in ospedale hanno confermato la diagnosi del pediatra. Fra gli accertamenti ematochimici eseguiti, il profilo biochimico ha dimostrato Ca 4,03 mmol/L (v.n. 2,2-2,7), Ca++ 1,89

mmol/L (v.n. 1,12-1,29); l'emocromo ed il restante profilo biochimico sono risultati nella norma. L'esame delle urine ha presentato: pH 7,0, PS 1011, alcuni fosfati amorfi, presenza di calciuria, assenza di proteinuria, indici di funzionalità tubulare renale alterati. Il dosaggio plasmatico di vitamina D è risultato pari a 4600 nmol/L (intervalli di riferimento per carenza: <80 nmol/L), quello di vitamina A 1300 nmol/L (v.n. 800-2600). Per documentare i potenziali effetti cardiotossici e nefrotossici dell'ipercalcemia, sono stati eseguiti un elettrocardiogramma (nella norma) e un'ecografia renale, che ha dimostrato iperecogenicità bilaterale diffusa a carico della regione di passaggio cortico-midollare senza aspetti litiasici.

Effettuata la diagnosi di ipercalcemia sintomatica da intossicazione da vitamina D, la bambina è stata ricoverata per il trattamento urgente dell'ipercalcemia e per il monitoraggio. È stata intrapresa iperidratazione per via parenterale mediante soluzione glucosalina priva di calcio, associata a terapia diuretica con furosemide, per garantire una diuresi superiore a 3 ml/Kg/ora, e terapia corticosteroidica con metilprednisolone per limitare la sintesi di vitamina D e potenziare la calciuria. Alla dimissione la calcemia era normalizzata (Ca totale 2,59 mmol/L, Ca ++ 1,4 mmol/L), mentre persistevano la calciuria e livelli plasmatici elevati di vitamina D.

La bambina è stata dimessa in terapia con citrato di potassio, per aumentare l'escrezione renale di calcio, con l'istruzione di evitare cibi ricchi di calcio e prodotti supplementati con vitamina D e di fare uso di creme solari a protezione totale nei successivi 3-4 mesi. Al follow-up nefrologico la calciuria persisteva elevata anche se in progressiva riduzione, mentre l'ecografia renale dimostrava persistente nefrocalcinosi midollare.

**“ La vitamina D  
può essere  
accumulata a  
livello epatico,  
determinando  
tossicità  
sistemica  
soprattutto  
in caso di  
somministra-  
zioni improprie  
prolungate  
nel tempo”**

## Discussione

La vitamina D, coinvolta nella regolazione del bilancio calcio-fosforo e nella mineralizzazione dello scheletro, è sintetizzata dall'organismo mediante conversione della provitamina a livello cutaneo per azione della luce solare; qualora la sintesi endogena risulti insufficiente, è necessario un apporto con la dieta o con la supplementazione. Per l'età pediatrica, l'American Academy of Pediatrics e la National Academy of Sciences<sup>1,2</sup> raccomandano un'assunzione giornaliera di vitamina D pari a 200 UI; in Italia le raccomandazioni espresse come LARN (Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti) dalla Società Italiana di Nutrizione Clinica indicano un apporto di vitamina D tale da mantenerne la concentrazione plasmatica nell'intervallo di 10-40 µg/ml<sup>3</sup>; in età pediatrica questi apporti vengono raggiunti con l'assunzione di 10 µg (pari a 400 UI)/die di vitamina D.

Non va dimenticato che la vitamina D, in quanto liposolubile, può essere accumulata a livello epatico, determinando tossicità sistemica soprattutto in caso di somministrazioni improprie prolungate nel tempo (oltre 1600 UI/die in terapia cronica). Gli effetti tossici della vitamina D sono di norma il risultato di una over-supplementazione in cronico, piuttosto che di intossicazioni acute<sup>4</sup>. Gli effetti sistemici che ne conseguono dipendono dall'ipercalcemia indotta dall'ipervitaminosi D, in particolare dal deposito di cristalli di fosfato di calcio nei tessuti molli dell'organismo<sup>5</sup>. Clinicamente, i disturbi funzionali indotti dall'ipercalcemia sono aspecifici se considerati singolarmente, ma nel loro insieme costituiscono la cosiddetta "sindrome ipercalcemica", una vera e propria urgenza metabolica che richiede un trattamento tempestivo ed articolato<sup>6</sup>, comprendente l'immediata rimozione della fonte esogena, l'iperidratazione endovenosa, l'uso di diuretici dell'ansa e di glucocorticoidi.

La sindrome ipercalcemica comprende disturbi organici "reversibili", in una fase precoce e compensata, a carico di reni, intestino, sistema nervoso centrale (SNC), sistema muscolo-scheletrico; tuttavia, quando l'ipercalcemia raggiunge livelli critici (> 4 mM/L), due apparati

sono a rischio di scompenso con complicanze acute rischiose: il rene (fino all'oligo-anuria con insufficienza renale) ed il SNC (evoluzione dell'astenia in sopore, fino a quadri di coma). La paziente descritta in questo report ha erroneamente assunto 100.000 UI/die di vitamina D, superando largamente la dose tossica di 1.600 UI/die di vitamina D, e 20.000 UI di vitamina A, (non superando la soglia di tossicità, pari a 50.000 UI/die di vitamina A).

I sintomi presentati dalla bambina sono quindi in relazione causale con l'intossicazione da vitamina D e rientrano nel quadro della sindrome ipercalcemica. I segni clinici preminenti sono stati quelli di interessamento renale ad andamento cronico, come documentato al follow-up; i tempi protratti di risoluzione sono congruenti con l'accumulo della vitamina D nel tessuto lipidico, da cui viene lentamente rilasciata.

Va considerato che, anche se alla paziente fossero stati somministrati i quantitativi di vitamina A e D consigliati dal pediatra, la bambina avrebbe comunque assunto dosi superiori ai limiti raccomandati per la vitamina D, mentre per la vitamina A l'apporto sarebbe rimasto nei range terapeutici<sup>7</sup>. In tal caso, la piccola non avrebbe probabilmente manifestato alcun sintomo di sovradosaggio vitaminico, tuttavia va evidenziato un sostanziale errore di prescrizione, che consiste nell'aver scelto una supplementazione vitaminica impropria senza alcuna evidente motivazione diagnostica.

I casi di intossicazione da vitamina D in età pediatrica riportati in letteratura sono correlati non solo ad automedicazione o ad acquisto di preparati da banco<sup>8</sup>, oppure a super-fortificazione del latte di formula<sup>9</sup>, ma anche a prescrizioni mediche improprie, per di più interpretate non correttamente dal genitore responsabile della somministrazione del preparato vitaminico<sup>10</sup>.

I preparati in commercio contenenti vitamina D sono frequentemente molto concentrati, tanto che l'American Academy of Pediatrics<sup>2</sup> consiglia esplicitamente l'uso di preparati multivitaminici per la supplementazione di vitamina D, contenenti 400 UI di vitamina D per ml o per compressa, mentre le preparazioni monovitaminiche (contenenti fino a 8000 UI/ml) vengono ritenute troppo concentrate per l'uso domestico routinario.

**“ Ricostituenti, supplementazioni, preparati da banco non sono necessariamente ‘benefici, essenziali e non dannosi’, ma necessitano di un percorso di diagnosi e di una corretta relazione con il paziente ”**

In conclusione, questo caso risulta emblematico non solo per gli aspetti diagnostici e clinici, ma anche relazionali. Ricostituenti, supplementazioni, preparati da banco non sono necessariamente “benefici, essenziali e non dannosi”, ma necessitano di un percorso di diagnosi e di una corretta relazione con il paziente, eventualmente anche per giustificare la decisione *coraggiosa* di non assecondare richieste improprie di prescrizioni farmacologiche. Specificamente, il sovradosaggio di vitamina D può condurre ad una vera e propria urgenza metabolica che espone a complicanze acute per le quali sono necessari interventi tempestivi, ma anche a conseguenze a lungo termine che impongono follow-up attenti ed articolati. **bif**

#### Bibliografia

1. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Vitamin D. In: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington DC: National Academy Press; 1997: 250-87.
2. AAP, Clinical Report from the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. Pediatrics 2003; 111: 908-10.
3. SINU (Società Italiana Nutrizione Clinica); LARN: Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti per la Popolazione Italiana. Revisione 1996.
4. Poisindex(R) Management: Vitamin D. Tratto da: Micromedex Database, GALEN digital library of University of California, San Francisco ([www.library.ucsf.edu/db/record.html?idrecord=82](http://www.library.ucsf.edu/db/record.html?idrecord=82)).
5. Brancaccio D, Tetta C, Gallieni M, Panichi V. Inflammation, CRP, calcium overload and a high calcium-phosphate product: a “liaison dangereuse”. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 201-3.
6. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. J Am Soc Nephrol 2001; 12: S3-9.
7. Bereket A, Erdogan T. Oral biphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. Pediatrics 2003; 111: 899-901.
8. Blank S, Scanlon KS, Sinks TH, et al. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. Am J Public Health 1995; 85: 656-9.
9. Nelson Textbook of Pediatrics (17<sup>th</sup> edition). Vitamin D deficiency Cap. 44 Sez. VI: 186-9.
10. Barrueto F, Wang-Flores H, Howland MA, et Al. Acute vitamin D intoxication in a child. Pediatrics 2005; 116: e453- e6.

## a proposito di...

## Vaccino antipneumococco

*L'AIFA ha chiesto la sospensione di una campagna pubblicitaria televisiva a favore della vaccinazione per l'infanzia contro lo pneumococco, promossa dalla Federazione Italiana Medici Pediatri.*

*Tale campagna, infatti, non risulta autorizzata né dall'AIFA, né dal Ministero della Salute e contiene messaggi non conformi alle indicazioni date dal Piano Sanitario Nazionale 2005-2007.*

*L'AIFA ha chiesto, a riguardo, la verifica della violazione del D.Lgs 219/2006 in tema di pubblicità al pubblico per i farmaci soggetti a prescrizione.*

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

Le DDL sono concordate con l'AIFA che quindi ne condivide i contenuti; con la loro pubblicazione sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci si intende sottolineare l'importanza e facilitarne l'archiviazione. Le versioni integrali sono disponibili sul portale dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) nella sezione dedicata alla Farmacovigilanza. Si ricorda inoltre che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere via fax all'Ufficio Farmacovigilanza: 06/59784142 o al numero verde del Servizio d'Informazione sul Farmaco Farmaci-line: 800 571661.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Specialità:</b><br/><b>ANZEMET®</b></p> <p><b>Principio attivo:</b><br/><b>dolasetron mesilato</b></p> <p><b>Azienda:</b><br/>Aventis Pharma S.p.A.</p> <p><b>Indicazioni:</b> antiemetico per pazienti in chemioterapia antitumorale e prevenzione emesi post-operatoria in pazienti ad alto rischio.</p> <p><b>Informazioni di sicurezza:</b> nuova controindicazione nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni. Un'analisi dei dati clinici e post-marketing ha evidenziato modifiche dell'intervallo QTc in bambini e adolescenti, con casi singoli di aritmia sopraventricolare e ventricolare, arresto cardiaco e infarto del miocardio.</p> <p>24 luglio 2006</p> | <p><b>Specialità:</b><br/><b>OMNIC® E PRADIF®</b></p> <p><b>Principio attivo:</b><br/><b>tamsulosin</b></p> <p><b>Azienda:</b><br/>Astellas Pharma SpA e Boehringer Ingelheim SpA</p> <p><b>Indicazioni:</b> trattamento della sintomatologia delle basse vie urinarie (LUTS) associata all'ipertrofia prostatica benigna (BPH).</p> <p><b>Informazioni di sicurezza:</b> <b>Sindrome dell'iride a bandiera</b> comparsa durante l'intervento chirurgico di faco-emulsificazione della cataratta in alcuni pazienti in corso di trattamento o in precedenza trattati con tamsulosin.</p> <p>11 agosto 2006</p> | <p><b>Specialità:</b><br/><b>OMNISCAN®</b></p> <p><b>Principio attivo:</b><br/><b>gadodiamide</b></p> <p><b>Azienda:</b><br/>Amersham Health Srl</p> <p><b>Indicazioni:</b> mezzo di contrasto per risonanza magnetica nucleare a base di gadolinio.</p> <p><b>Informazioni di sicurezza:</b> segnalazione di 25 casi di <b>Dermopatia Nefrogenica Fibrosante</b> in seguito alla somministrazione di Ominiscan®. I casi sono stati osservati solo in pazienti con insufficienza renale cronica di grado severo.</p> <p>23 agosto 2006</p> | <p><b>Specialità:</b><br/><b>APTIVUS®</b></p> <p><b>Principio attivo:</b><br/><b>tipranavir</b></p> <p><b>Azienda:</b><br/>Boehringer Ingelheim</p> <p><b>Indicazioni:</b> Aptivus®, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, è indicato per il trattamento antiretrovirale in combinazione dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente pluritratati con virus resistente a più di un inibitore della proteasi.</p> <p><b>Informazioni di sicurezza:</b> <b>rischio aumentato di emorragia intracranica.</b> Nel corso di studi clinici sono state registrate 14 segnalazioni di emorragia intracranica, 8 con esito fatale, in 6840 pazienti infetti da HIV-1 in trattamento con Aptivus®.</p> <p>12 settembre 2006</p> | <p><b>Specialità:</b><br/><b>TRACLEER®</b></p> <p><b>Principio attivo:</b><br/><b>bosentan</b></p> <p><b>Azienda:</b><br/>Actelion Pharmaceuticals Ltd</p> <p><b>Indicazioni:</b> trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH).</p> <p><b>Informazioni di sicurezza:</b> casi di <b>reazioni avverse epatiche</b> segnalate nel periodo post-marketing. Si sottolinea la necessità di continuare a monitorare i livelli delle transaminasi epatiche, a intervalli mensili, per tutta la durata del trattamento con Tracleer® e di effettuare un monitoraggio continuato in caso di livelli elevati delle transaminasi epatiche.</p> <p>12 settembre 2006</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

Inviare a:

**FAX N: 02.24860139**

oppure

**E-MAIL: [poligrafico@eu.dendrite.com](mailto:poligrafico@eu.dendrite.com)**

### **SCHEMA VARIAZIONE DATI ANAGRAFICI**

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

**Legenda:** <sup>1</sup>studio medico, ospedale, poliambulatorio, ecc.; <sup>2</sup>reparto di geriatria, di chirurgia, ecc.

#### **Attività esercitata:**

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

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

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

#### **\*Specializzazione accademica in:**

.....

.....

**Luogo e data** .....

**Firma** .....

#### **\*Campi facoltativi**

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

Per favore legga con attenzione la seguente informativa

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

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

\* \* \*



## Il cioccolato. Alimento o trattamento?

*È stato a lungo ipotizzato che il consumo di cioccolato possa ridurre il rischio di malattie cardiovascolari grazie alle alte concentrazioni nel cacao di acido stearico e flavonoidi antiossidanti.*

*Tuttavia, il dibattito sugli effetti a lungo termine di questo alimento è ancora aperto.*

**F**rutta, verdura, tè, vino rosso e cioccolato sono le maggiori fonti di antiossidanti, i quali hanno effetti protettivi sul sistema cardiovascolare. Una classe di antiossidanti, i flavonoidi (comunemente presenti negli alimenti sopra menzionati), in particolare la procianidina contenuta in elevata quantità nella cioccolata, ha da tempo attratto l'attenzione dei ricercatori per la sua potenziale capacità di ridurre il rischio di malattia coronarica. La modifica più probabile sembra sia legata alla riduzione delle LDL ossidate, che usualmente sotto questa forma vengono catturate dai macrofagi dando origine alle cellule schiumose e successivamente alla placca aterosclerotica. Il burro di cacao, grasso derivato dalla pianta del cacao e presente in grande quantità nel cioccolato fondente, contiene il 33% di acido oleico, il 25% di acido palmitico e il 33% di acido stearico; questi ultimi due sono acidi grassi saturi, che influenzano l'aumento della colesterolemia totale e della LDL-colesterolemia.

Dal momento che i prodotti a base di cacao presentano proprietà antiossidanti e contengono quantità di flavonoidi maggiori rispetto al tè e al vino rosso, è interessante valutare i potenziali effetti del cioccolato sulle patologie cardiovascolari.

Finora sono stati condotti diversi studi sperimentali a breve termine per valutare gli effetti cardiovascolari intermedi di cioccolato e cacao e numerosi studi epidemiologici per indagare l'associazione tra acido stearico e flavonoidi ed esiti cardiovascolari totali. Tuttavia, ad oggi non sono state condotte sperimentazioni randomizzate a lungo termine degli effetti del cioccolato sugli eventi cardiovascolari.

Una revisione sistematica<sup>1</sup>, recentemente condotta da alcuni ri-

cercatori di Harvard, ha esaminato le evidenze sperimentali ed epidemiologiche dei prodotti a base di cacao e cioccolato. In particolare, i ricercatori hanno valutato i controversi benefici dei componenti del cioccolato, acido stearico e flavonoidi, hanno revisionato i loro effetti sui fattori di rischio cardiovascolare intermedi e sugli endpoint, e hanno infine condotto una metanalisi di alcuni studi prospettici su flavonoidi e rischio di mortalità cardiovascolare.

Sono stati selezionati studi clinici osservazionali e sperimentali pubblicati su Medline dal gennaio 1965 al giugno 2005. Approssimativamente, sono stati revisionati 400 studi. Di questi, sono state selezionate 136 pubblicazioni sulla base della rilevanza, della potenza e della qualità del disegno e dei metodi dello studio.

Nella tabella I sono riassunti alcuni dei principali trial randomizzati che hanno preso in esame gli effetti di alimenti a base di cacao e cioccolato.

A questi si aggiungono gli studi osservazionali, distinti in due gruppi: studi che hanno considerato gli effetti dell'acido stearico contenuto nel cioccolato (tabella II) e studi che si sono concentrati sull'azione dei flavonoidi (tabella III).

Nel complesso, sia gli studi randomizzati sia gli studi osservazionali suggeriscono che il cacao e il cioccolato possono avere effetti benefici sul rischio di malattia cardiovascolare, grazie ai seguenti effetti:

- diminuzione della pressione sanguigna,
- effetto anti-infiammatorio,
- funzione anti-piastrinica,
- aumento del colesterolo HDL,
- diminuzione della ossidazione LDL.

In particolare, dal gruppo di studi sull'acido stearico si ricava che que-

**“Una revisione sistematica recentemente condotta da alcuni ricercatori di Harvard ha esaminato le evidenze sperimentali ed epidemiologiche dei prodotti a base di cacao e cioccolato”**

**Tabella I** – Alcuni dei principali trial condotti sugli alimenti a base di cacao e cioccolato.

| Autore                | Anno | N. partecipanti | Disegno dello studio | Durata                                                         | Intervento                                                                                    | Risultati                                                                                      |
|-----------------------|------|-----------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kondo <sup>2</sup>    | 1996 | 12              | Crossover            | 1 pasto, misurazione prima e dopo il pasto                     | cacao (35g, delipidato) vs nessun intervento                                                  | Diminuzione ossidazione LDL                                                                    |
| Wan <sup>3</sup>      | 2001 | 23              | Crossover            | giornalmente, per 4 settimane                                  | cacao in polvere (22g/die) + cioccolato amaro (12g/die) vs dieta americana                    | Diminuzione ossidazione LDL, aumento concentrazione HDL                                        |
| Schramm <sup>4</sup>  | 2001 | 10              | Crossover            | 1 pasto, misurazione dopo 2 e 6 ore dal pasto, per 1 settimana | cioccolato (37g) a basso e alto contenuto di procianidina (0,09 mg/g vs 4mg/g)                | Aumento prostaciclina, diminuzione leucotrieni (probabile diminuzione attivazione piastrinica) |
| Holt <sup>5</sup>     | 2002 | 18              | Crossover            | 1 pasto, misurazione dopo 2 e 6 ore dal pasto                  | cioccolato in pezzi semi-dolce (25g, 220mg di flavonoidi e procianidine)                      | Diminuzione funzione piastrinica                                                               |
| Heiss <sup>6</sup>    | 2003 | 20              | Crossover            | 1 pasto, misurazione dopo 2 ore dal pasto, per 2 giorni        | bevanda a base di cacao (100ml flavan-3-olio)                                                 | Nessuna bioattività aumentata                                                                  |
| Murphy <sup>7</sup>   | 2003 | 32              | Parallelo            | giornalmente per 28 giorni                                     | tavolette di cacao (234mg) vs placebo                                                         | Diminuzione funzione piastrinica                                                               |
| Serafini <sup>8</sup> | 2003 | 12              | Crossover            | 1 pasto, misurazione dopo 1 ora dal pasto                      | cioccolato amaro (100g), cioccolato amaro (100g) + latte (200ml) o cioccolato al latte (200g) | Aumento capacità antiossidante, in assenza di latte                                            |
| Taubert <sup>9</sup>  | 2003 | 13              | Crossover            | giornalmente per 14 giorni                                     | cioccolato amaro (100g, 500mg di polifenoli)                                                  | Diminuzione pressione sanguigna sistolica e diastolica con il cioccolato amaro                 |

Tratta da: *Nutrition & Metabolism* 2006; 3: 2.

**Tabella II** – Studi osservazionali su acido stearico ed esiti cardiovascolari.

| Autore                  | Anno | Disegno dello studio | N. popolazione                      | Metodo valutazione (acido stearico) | CHD/MI (esiti)     | Altro                     |
|-------------------------|------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Kromhout <sup>10</sup>  | 1995 | Ecologico            | 12.763 uomini, 16 coorti del 7CS    | Assunzione alimentare               | ↑ mortalità CHD    |                           |
| Simon <sup>11,12</sup>  | 1995 | Prospettico          | 96 casi, 96 controlli, USA-MRFIT    | Livelli sierici                     | ↑ incidenza CHD    | Incidenza di stroke nulla |
| Watts <sup>13</sup>     | 1996 | Prospettico          | 50 uomini, Australia                | Assunzione alimentare               | ↑ progressione CAD |                           |
| Hojo <sup>14</sup>      | 1998 | Caso-controllo       | 71 casi, 60 controlli, Giappone     | Livelli sierici                     |                    | Stenosi nulla             |
| Hu <sup>15</sup>        | 1999 | Prospettico          | 80.082 donne, USA                   | Assunzione alimentare               | ↑ incidenza CHD    |                           |
| Yli-Jama <sup>16</sup>  | 2002 | Caso-controllo       | 103 casi, 104 controlli, Norvegia   | Livelli sierici                     | ↓ incidenza MI     |                           |
| Kabagambe <sup>17</sup> | 2003 | Caso-controllo       | 485 casi, 508 controlli, Costa Rica | Assunzione alimentare               | ↑ incidenza MI     |                           |
| Wang <sup>18</sup>      | 2003 | Prospettico          | 3591 bianchi, USA                   | Livelli sierici                     | ↑ mortalità CHD    |                           |

7CS, 7 Countries Study; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; CHD, malattia coronarica (dall'inglese coronary heart disease); CAD, malattia artero-coronarica (dall'inglese Coronary Artery Disease); MI, infarto del miocardio (dall'inglese myocardial infarction).

Tratta da: *Nutrition & Metabolism* 2006; 3: 2.

st'ultimo potrebbe non influenzare la colesterolemia LDL, né ridurre l'HDL, ma addirittura abbassare in modo benefico la trigliceridemia (tabella II), mentre gli studi prospettici sui flavonoidi suggeriscono che il contenuto di flavonoidi nel cioc-

colato può ridurre il rischio cardiovascolare (tabella III), perché attraverso l'azione antiossidante e antinfiammatoria riducono la pressione sanguigna ed aumentano l'HDL. La metanalisi condotta su questi ultimi studi indica che l'as-

**Tabella III** – Studi prospettici su flavonoidi e esiti cardiovascolari.

| Autore                                     | Anno       | Tipo di studio | N. popolazione                           | Follow-up anni | Tipo di flavonoide     | CHD/MI Incidenza                      | CHD/MI Mortalità | Stroke Mortalità | Commenti                                                                |
|--------------------------------------------|------------|----------------|------------------------------------------|----------------|------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Hertog <sup>19*</sup> , Keli <sup>20</sup> | 1993, 1996 | Prospettico    | 552-806 U, Olanda                        | 5, poi 10*     | Flavonoidi totali      | ↓                                     | ↓                | ↓                | *l'analisi aggiornata del 1996 rileva una associazione maggiore con CHD |
| Knekt <sup>21</sup>                        | 1996       | Prospettico    | 5133 U+D, Finlandia                      | 26             | Flavonoidi totali      |                                       | ↓                |                  |                                                                         |
| Rimm <sup>22</sup>                         | 1996       | Prospettico    | 34789 U, USA                             | 6              | Flavonoidi totali      | Nulla                                 | ↓*               |                  | *significatività marginale, in caso di storia di CVD                    |
| Hertog <sup>23</sup>                       | 1997       | Prospettico    | 1900 U, UK                               | 14             | Flavonoidi totali      | Nulla                                 | ↑*               |                  | *significatività marginale                                              |
| Yochum <sup>24</sup>                       | 1999       | Prospettico    | 34492 D PostM                            | 10             | Flavonoidi totali      |                                       | ↓                | Nulla            |                                                                         |
| Hirvonen <sup>25,26</sup>                  | 2000, 2001 | Prospettico    | 23596 U, Finlandia                       | 6,1            | Flavonoidi totali      | ↓MI                                   | ↓*               | Nulla            | *non significativo, ma fa pensare                                       |
| Arts <sup>27</sup>                         | 2001       | Prospettico    | 806 U, Olanda                            | 10             | Catechini (Flavonoidi) |                                       | ↓                | Nulla            |                                                                         |
| Arts <sup>28</sup>                         | 2001       | Prospettico    | 34492 D PostM, Iowa                      | 13             | Catechini (Flavonoidi) |                                       | ↓                |                  |                                                                         |
| Geleijnse <sup>29</sup>                    | 2002       | Prospettico    | 4807 U+D, Olanda                         | 5,6            | Flavonoidi del tè      | Nulla                                 | ↓                |                  |                                                                         |
| Knekt <sup>30</sup>                        | 2002       | Prospettico    | 10054 U+D, Finlandia                     | 28             | Flavonoidi specifici   |                                       | ↓                | ↓                | ↓diabete di tipo 2                                                      |
| Sesso <sup>31</sup>                        | 2003       | Prospettico    | 38445 D, USA                             | 6,9            | Flavonoidi totali      | Nulla                                 | Nulla            | Nulla            |                                                                         |
| <b>Metanalisi (aggiornata)**</b>           |            |                | <b>Flavonoidi totali → Mortalità CHD</b> |                |                        | <b>RR = 0,81 (IC 95%: 0,71-0,92)*</b> |                  |                  | <b>(terzili estremi)</b>                                                |

\*\*La metanalisi aggiornata include: tutti gli studi su "flavonoidi totali" e mortalità per CHD; confronto tra terzile più alto e terzile più basso. U: uomini; D: donne; PostM: in post-menopausa; CHD: malattia coronarica; CVD: malattia cardiovascolare; MI: infarto del miocardio. Tratta da: *Nutrition & Metabolism* 2006; 3: 2.

sunzione di flavonoidi può far diminuire il rischio di mortalità per malattia cardiovascolare (CHD, dall'inglese *Coronary Heart Disease*): RR = 0,81 (IC 95%: 0,71-0,92).

Il cacao è l'alimento con il più alto contenuto di flavonoidi e polifenoli (una classe di antiossidanti), e più la cioccolata è amara più è alta la concentrazione di cacao e quindi di flavonoidi e polifenoli.

## Conclusioni

Nella revisione sistematica, le diverse prove che emergono sia dagli studi osservazionali sia dai trial randomizzati suggeriscono che l'effetto dell'acido stearico può essere neutrale, mentre i flavonoidi sembrano avere un effetto protettivo contro le malattie cardiovascolari. Questa ultima evidenza è ben supportata dal gruppo di studi osservazionali prospettici il quale suggerisce che i flavonoidi possono diminuire il rischio di mortalità per ma-

lattia cardiovascolare. Sebbene sia stato stimato che mangiare 50g/die di cioccolato amaro può ridurre il rischio di malattia cardiovascolare del 10,5% (IC 95%: 7,0%-13,5%)<sup>32</sup>, queste stime sono basate sui risultati di studi di breve durata.

Pertanto, bisognerà attendere i risultati di trial randomizzati a lungo termine, al fine di valutare meglio l'impatto del consumo di cioccolato sugli eventi cardiovascolari. 

## Bibliografia

1. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutrition & Metabolism* 2006; 3: 2.
2. Kondo K, Hirano R, Matsumoto A, Igarashi O, Itakura H. Inhibition of LDL oxidation by cocoa. *Lancet* 1996; 348: 1514.
3. Wan Y, Vinson JA, Etherton TD, Proch J, Lazarus SA, Kris-Etherton PM. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 596-602.

4. Schramm DD, Wang JF, Holt RR, et al. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 36-40.
5. Holt RR, Schramm DD, Keen CL, Lazarus SA, Schmitz HH. Chocolate consumption and platelet function. *JAMA* 2002; 287: 2212-3.
6. Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, Schewe T, Sies H, Kelm M. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA* 2003; 290: 1030-1.
7. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, et al. Dietary flavonols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1466-73.
8. Serafini M, Bugianesi R, Maiani G, Valtuena S, De Santis S, Crozier A. Plasma antioxidants from chocolate. *Nature* 2003; 424: 1013.
9. Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *JAMA* 2003; 290: 1029-30.
10. Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet* 1997; 349: 699.
11. Simon JA, Hodgkins ML, Browner WS, Neuhaus JM, Bernert JT, Hulley SB. Serum fatty acids and the risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 469-76.
12. Simon JA, Fong J, Bernert JT, Browner WS. Serum fatty acids and the risk of stroke. *Stroke* 1995; 26: 778-82.
13. Watts GF, Jackson P, Burke V, Lewis B. Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 202-9.
14. Hojo N, Fukushima T, Isobe A, et al. Effect of serum fatty acid composition on coronary atherosclerosis in Japan. *Int J Cardiol* 1998; 66: 31-8.
15. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1001-8.
16. Yli-Jama P, Meyer HE, Ringstad J, Pedersen JI. Serum free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Intern Med* 2002; 251: 19-28.
17. Kabagambe EK, Baylin A, Siles X, Campos H. Individual saturated fatty acids and nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1447-57.
18. Wang L, Folsom AR, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition and incidence of coronary heart disease in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13: 256-66.
19. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-11.
20. Keli SO, Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 637-42.
21. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ* 1996; 312: 478-81.
22. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Relation between Intake of Flavonoids and Risk for Coronary Heart Disease in Male Health Professionals. *Ann Intern Med* 1996; 125: 384-9.
23. Hertog MG, Sweetnam PM, Fehily AM, Elwood PC, Kromhout D. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1489-94.
24. Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Folsom AR. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 943-9.
25. Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, et al. Intake of flavonols and flavones and risk of coronary heart disease in male smokers. *Epidemiology* 2001; 12: 62-7.
26. Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P, Albanes D, Pietinen P. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers. *Stroke* 2000; 31: 2301-6.
27. Arts IC, Hollman PC, Feskens EJ, Bueno de Mesquita HB, Kromhout D. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 227-32.
28. Arts IC, Jacobs DRJ, Harnack LJ, Gross M, Folsom AR. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. *Epidemiology* 2001; 12: 668-75.
29. Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 880-6.
30. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 560-8.
31. Sesso HD, Gaziano JM, Liu S, Buring JE. Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1400-8.
32. Franco OH, Bonneux L, de Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004; 329: 1447-50.

## a proposito di...

## Collirio omeopatico

*L'Agenzia Italiana del Farmaco ha disposto il ritiro dal commercio dei colliri omeopatici Revitorgan Conisan A (lotto n. 1200 con scadenza 06-2007) e Revitorgan Conisan B (lotto n. 1260 con scadenza 09-2007) a seguito di una segnalazione di farmacovigilanza relativa all'insorgenza di una grave infezione del bulbo oculare dopo l'impiego di tali colliri. In via cautelativa è stato disposto anche l'immediato divieto di utilizzo su tutto il territorio nazionale di tutte le confezioni dei suddetti prodotti. Sono in corso ulteriori indagini per accertarne la sicurezza e la sterilità. Si invitano tutti coloro che ne siano in possesso a non utilizzarli o, qualora ne stiano già facendo uso, a sospenderlo e consultare il proprio medico.*

## ACE-inibitori e rischio teratogeno

**L'**esposizione ai farmaci durante il corso della gravidanza rappresenta uno dei rari fattori di rischio (frequenza < all'1%) coinvolti nell'insorgenza delle malformazioni. Ciò nonostante temi rilevanti, quali la tutela del benessere della donna in gravidanza e la valutazione accurata del profilo beneficio-rischio dei farmaci in presenza di patologie croniche preesistenti, assumono notevole importanza nella pratica medica sia per gli aspetti emotivi legati alla percezione del rischio da parte della gestante, sia per gli atteggiamenti prescrittivi spesso poco attenti alle raccomandazioni sull'utilizzo dei farmaci nelle donne in età fertile.

Le conseguenze delle tragedie del passato hanno influenzato in modo definitivo l'atteggiamento con cui viene affrontata l'assunzione dei farmaci in gravidanza, immediatamente associata alla possibilità di un rischio teratogeno.

La maggior parte dei farmaci teratogeni noti è stata identificata grazie all'attenzione di singoli clinici che hanno segnalato uno o più casi di possibile associazione tra sostanza e anomalie congenite (*case report*), successivamente, ma non sempre, confermata da studi o analisi epidemiologiche *ad hoc* (caso-controllo o coorte).

Alcuni ricercatori della Vanderbilt University School of Medicine, a Nashville, e della Boston University hanno condotto uno studio, pubblicato in giugno sul *The New England Journal of Medicine*, con l'obiettivo di valutare l'associazione tra esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza e rischio di malformazioni congenite maggiori. Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo e come tale associato a livelli di evidenza più alti rispetto alle sperimentazioni animali e all'analisi di *case report* che affrontano problemi di questa natura.

All'interno delle diverse situazioni che caratterizzano l'assun-

zione di farmaci in gravidanza, la donna in età fertile portatrice di patologia cronica rappresenta una condizione importante e di impatto significativo nella pratica clinica. In questo contesto l'ipertensione, diventata sempre più ragione frequente di assunzione di farmaci in gravidanza, in quanto patologia cronica, rappresenta una condizione che si presta al monitoraggio e alla valutazione delle pratiche prescrittive anche del medico di medicina generale.

Il citato studio di Cooper et al. evidenzia in maniera importante come le attuali raccomandazioni che fanno riferimento a un uso attento e appropriato dei farmaci nella donna in età fertile, tanto più se portatrice di patologia cronica, siano spesso disattese. Oltre a ciò i risultati esprimono una frequenza di utilizzo dei farmaci antipertensivi che rimanda a una pratica prescrittiva poco attenta a tradurre nella gestione della patologia ipertensiva raccomandazioni e linee-guida esistenti.

### TITOLO

**Malformazioni congenite maggiori dopo esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza**

(Titolo originale: *Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE Inhibitors*).

### AUTORI

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA.

### RIVISTA

*N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.

### SPONSOR

Con il sostegno, in parte, di un grant dalla Food and Drug Administration (223-02-3003) e dell'Agency for Healthcare Research and Quality, Centers for Education and Research on Therapeutics (HS10384).

### RELAZIONI FINANZIARIE

Il Dr. Hernandez-Diaz dichiara di aver fatto parte di un board per il monitoraggio della sicurezza di un farmaco per conto di Novartis e di un advisory board di uno studio per Sero; il Dr. Arbogast dichiara di aver ricevuto un grant dalla Pfizer;

il Dr. Ray dichiara di aver ricevuto un compenso per una consulenza e un grant dalla Pfizer. Non è stato dichiarato nessun altro potenziale conflitto di interessi rilevante relativo a questo articolo.

### Contesto e motivazione della ricerca

Gli ACE-inibitori trovano indicazione nel trattamento dell'ipertensione e sono generalmente ben tollerati. Il loro utilizzo in gravidanza è controindicato nel secondo e terzo trimestre a causa della fetotossicità as-

sociata a questa classe di farmaci. La fetopatia da esposizione in utero ad ACE-inibitori comprende condizioni quali l'oligoidramnios, il ritardo di crescita intrauterina, la displasia e l'insufficienza renale, l'anuria; inoltre la mortalità fetale tardiva e neonatale sono elevate. Al contrario, l'utilizzo degli ACE-inibitori nel primo trimestre di gravidanza non è stato associato ad esiti avversi alla nascita, né ad effetti teratogeni. Sebbene alcune malfor-

mazioni congenite, come alterazioni dell'ossificazione cranica e pervietà del dotto arterioso, siano state associate all'uso degli ACE-inibitori, tali effetti sono stati interpretati come conseguenza del danno renale fetale.

L'evidenza di mancanza di effetti teratogeni nel primo trimestre per questa classe di farmaci emerge comunque da un numero limitato di studi su modelli animali e dalla valutazione di case report. D'altra parte,

considerando che i recettori dell'angiotensina II sono ampiamente espressi sul tessuto fetale e possono avere un importante ruolo sullo sviluppo fetale, è plausibile che l'esposizione nel primo trimestre di gravidanza agli ACE-inibitori possa aumentare il rischio di malformazioni congenite. Emerge quindi l'esigenza di chiarire la loro sicurezza d'impiego in gravidanza, in particolare per l'uso nel primo trimestre.

**Tabella I** – Malformazioni congenite maggiori ed esposizione a farmaci antipertensivi nel primo trimestre di gravidanza.

| Malformazioni congenite maggiori              | ACE-inibitori (N=209) | Altri antipertensivi (N=202) | No antipertensivi (N=29.096) |
|-----------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Totali</b>                                 |                       |                              |                              |
| N. bambini                                    | 18                    | 4                            | 834                          |
| % nati                                        | 7,1                   | 1,7                          | 2,6                          |
| RR (IC 95%)                                   | 2,71 (1,7-4,3)        | 0,66 (0,2-1,7)               | 1,0*                         |
| <b>Malformazioni apparato cardiovascolare</b> |                       |                              |                              |
| N. bambini                                    | 9                     | 2                            | 294                          |
| % nati                                        | 2,9                   | 0,7                          | 0,8                          |
| RR (IC 95%)                                   | 3,72 (1,9-7,3)        | 0,89 (0,2-3,6)               | 1,0                          |
| <b>Malformazioni sistema nervoso centrale</b> |                       |                              |                              |
| N. bambini                                    | 3                     | 0                            | 80                           |
| % nati                                        | 1,5                   | 0                            | 0,33                         |
| RR (IC 95%)                                   | 4,39 (1,4-14,0)       | - (-)                        | 1,0                          |
| <b>Altre malformazioni</b>                    |                       |                              |                              |
| N. bambini                                    | 6                     | 2                            | 469                          |
| % nati                                        | 2,7                   | 0,9                          | 1,5                          |
| RR (IC 95%)                                   | 1,75 (0,8-3,9)        | 0,62 (0,1-2,4)               | 1,0                          |

\*Categoria di riferimento

**Tabella II** – Malformazioni congenite maggiori ed esposizione ad ACE-inibitori nel primo trimestre di gravidanza (analisi successiva).

|                                  | Malformazioni  |                                |                          |
|----------------------------------|----------------|--------------------------------|--------------------------|
|                                  | Totali         | Cardiovascolari<br>RR (IC 95%) | Sistema nervoso centrale |
| <b>Criteri di inclusione</b>     |                |                                |                          |
| Analisi tabella I                | 2,71 (1,7-4,3) | 3,72 (1,9-7,3)                 | 4,39 (1,4-14,0)          |
| Prescrizione ACE-inibitori       |                |                                |                          |
| 14 gg dopo ultima mestruazione   | 2,96 (1,8-4,8) | 4,04 (2,0-8,2)                 | 5,45 (1,7-17,6)          |
| Definizione di diabete più ampia | 2,77 (1,8-4,4) | 3,81 (1,9-7,5)                 | 4,48 (1,4-14,4)          |
| Dotto arterioso pervio escluso   | 2,51 (1,5-4,1) | 3,35 (1,5-7,3)                 | 4,39 (1,4-14,0)          |

## Metodi

È stata studiata una coorte di 29.507 bambini, arruolati nel programma Tennessee Medicaid, nati tra il 1985 e il 2000, per i quali non vi era alcuna evidenza di diabete materno, preconcezionale o gestazionale. Questo programma documenta l'uso materno di farmaci utilizzando la registrazione computerizzata delle prescrizioni (data di compilazione, giorni di terapia). L'informazione relativa alla data dell'ultima mestruazione è stata ottenuta dai certificati di nascita nell'89,3% dei nati, e l'esposizione intrauterina è stata considerata tale a partire da un giorno di trattamento.

Il campione di studio era composto da: 209 bambini esposti ad ACE-inibitori, 202 bambini esposti ad altri farmaci antipertensivi solamente nel corso del primo trimestre di gravidanza, e 29.096 bambini non esposti a farmaci antipertensivi durante l'intera durata della gravidanza. Le malformazioni congenite maggiori, definite sulla base della classificazione del CDC Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, sono state identificate utilizzando i dati anagrafici sull'esistenza in vita, le richieste di ospedalizzazione materna per il parto e durante il primo anno di vita per i nati, e confermate successivamente attraverso la revisione delle cartelle cliniche. I risk ratio calcolati sono stati aggiustati per una serie di potenziali fattori confondenti.

## Risultati

I nati esposti ad ACE-inibitori nel primo trimestre di gravidanza hanno presentato un rischio aumentato di malformazioni congenite maggiori (risk ratio,  $RR=2,71$ , IC 95% 1,7-4,3) rispetto ai nati non esposti a farmaci antipertensivi. Per l'esposizione ad altri farmaci antipertensivi durante il primo trimestre di gravidanza non è stato individuato un aumento di

rischio ( $RR=0,66$ , IC 95% 0,2-1,7). I nati esposti ad ACE-inibitori hanno presentato un rischio aumentato di malformazioni del sistema cardiovascolare ( $RR=3,72$ , IC 95% 1,9-7,3) e del sistema nervoso centrale ( $RR=4,39$ , IC 95% 1,4-14,0) (tabella I). Il rischio per le altre malformazioni non era significativamente aumentato ( $RR=1,75$ , IC 95% 0,8-3,9), anche se un'analisi successiva (*post hoc analysis*) ha individuato un rischio aumentato per quelle renali ( $RR=9,32$ , IC 95% 1,8-48,5). Allo scopo di testare la robustezza di alcuni criteri di inclusione importanti utilizzati nella costruzione dello studio (esposizione agli ACE-inibitori, definizione di diabete, pervietà del dotto arterioso), è stata condotta un'analisi successiva, che ha sostanzialmente confermato i risultati (tabella II).

## Conclusioni

L'esposizione agli ACE-inibitori, limitata al primo trimestre di gravidanza, è stata associata in questo studio ad un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. In particolare l'aumento del rischio è stato significativo per le malformazioni dell'apparato cardiovascolare e del sistema nervoso centrale. È improbabile, secondo gli autori, che l'associazione osservata sia il risultato di fattori confondenti legati all'utilizzo degli ACE-inibitori: donne affette da diabete, patologia notoriamente associata ad eventi malformativi e nello stesso tempo indicazione all'utilizzo di ACE-inibitori, sono state escluse dallo studio. L'ipertensione, d'altra parte, non sembra rappresentare di per sé una condizione clinica associata a tali eventi: l'assenza di un aumento del rischio nelle utilizzatrici di altri antipertensivi conferma questa evidenza, anche se non è stato possibile valutare in sede di analisi il ruolo potenziale di altre variabili, come il grado di se-

verità dell'ipertensione. In riferimento alla plausibilità dell'associazione emersa, gli autori considerano i loro risultati in linea con dati precedenti da cui emerge che l'inibizione del sistema renina-angiotensina da parte degli ACE-inibitori nelle fasi precoci della gestazione può influenzare lo sviluppo degli organi fetali a causa del ruolo dell'angiotensina II nell'embriogenesi di cuore, reni e cervello.

L'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non può essere quindi considerata sicura e andrebbe evitata.

Gli autori hanno preso in esame alcune debolezze dello studio, come l'effettiva corrispondenza temporale dell'esposizione ad ACE-inibitori nel primo trimestre di gravidanza, essendo verosimile che alcune esposizioni si siano verificate prima del concepimento. Anche l'utilizzo delle prescrizioni, che non identifica le donne che hanno interrotto il trattamento alla conoscenza dello stato di gravidanza, rappresenta un fattore potenzialmente in grado di attenuare la forza dell'associazione e non spiega comunque i risultati prodotti. D'altra parte la proporzione di nati in strutture di terzo livello, che può influire sulla qualità e le procedure di identificazione degli eventi malformativi, non presenta variazioni in accordo ai gruppi di esposizione ai trattamenti.

I risultati sono comunque basati su numeri piccoli e necessitano di ulteriori conferme, soprattutto in termini di valutazione dei possibili meccanismi coinvolti nella teratogenesi, dell'effetto di farmaci specifici, della dose e durata del trattamento.

Vale la pena sottolineare come il dato allarmante messo in evidenza da questi risultati, e segnalato dagli stessi autori, sia rappresentato dal notevole incremento di utilizzo, intorno all'83% dal 1995 al 2002, di molecole appartenenti a questa classe di antipertensivi anche tra le donne in età fertile.

## Cosa suggeriscono questi risultati

### **Validità del tipo di studio**

Lo studio condotto da Cooper et al. rappresenta un contributo rilevante alla conoscenza delle possibili relazioni tra utilizzo degli ACE-inibitori e rischio teratogeno in un'area di interesse, come quella del primo trimestre di gravidanza, non ancora adeguatamente indagata con strumenti di ricerca sufficientemente robusti. Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo, e come tale più attendibile rispetto alle sperimentazioni animali e all'analisi di case report, se lo si considera all'interno di una classificazione che individua diversi livelli di validità nel giudicare lavori di ricerca. Dobbiamo d'altra parte essere consapevoli che gli strumenti che la ricerca scientifica ci mette a disposizione per la comprensione della possibile relazione tra esposizione (a un farmaco) ed esito in esame (malformazioni) hanno dei limiti e delle debolezze intrinseche. Inoltre le evidenze emerse da questo tipo di studi, pur suggestive e rilevanti per la clinica, per diventare robuste e consistenti devono necessariamente trovare conferma in studi successivi, sempre più rigorosi nel metodo utilizzato per la loro costruzione e conduzione. Questi, tra l'altro, non sempre sono possibili per motivi etici. Sappiamo infatti come la coorte retrospettiva, che utilizza ad esempio la rilevazione delle prescrizioni per acquisire dati di esposizione, pur rispondendo a criteri di numerosità importanti, sia maggiormente esposta al bias di selezione dovuto alla modalità di raccolta delle informazioni che

aumenta la difficoltà di valutare l'effettiva assunzione e la collocazione temporale di utilizzo dei farmaci indagati, e fa crescere l'incertezza dei risultati utilizzando i confronti multipli in sede di analisi. Vi è inoltre, per gli studi di coorte, una certa difficoltà a stabilire il nesso di causalità diretta.

### **Patologia cronica in età fertile e gravidanza**

All'interno delle diverse situazioni che caratterizzano l'assunzione, accidentale o meno, di farmaci in gravidanza, la donna in età fertile, portatrice di patologie croniche in corso di trattamento, rappresenta una condizione clinica di impatto significativo per la pratica clinica a causa dei potenziali effetti della terapia sull'organismo femminile ed eventualmente sul prodotto del concepimento. Non dimentichiamo inoltre come l'evoluzione molto rapida delle conoscenze scientifiche abbia permesso un miglioramento della fertilità in presenza di patologie che richiedono una terapia cronica. E qui la costruzione di studi ben condotti e il trasferimento attento delle evidenze alla clinica possono contribuire alla caratterizzazione di una ricerca scientifica "di genere" e alla connotazione in maniera accurata e puntuale delle prospettive e dei rischi riproduttivi di queste pazienti, sempre più numerose.

Nel contesto di questi spazi di riflessione e di intervento l'ipertensione, divenuta sempre più in ambito ostetrico ragione frequente di assunzione di farmaci in gravidanza per patologia cronica, rappresenta una condizione di grande interesse sia per la sua diffusione,

anche in relazione all'innalzarsi dell'età materna di fronte alle scelte riproduttive, sia per la sua gestione nel tempo, in termini di follow-up e di trattamento, di fatto in carico al medico di medicina generale. Questo ultimo aspetto rappresenta un punto di osservazione privilegiato per il monitoraggio e la valutazione delle pratiche prescrittive in questa importante e delicata fase della vita femminile.

### **Quanto la pratica clinica si discosta dalle raccomandazioni?**

Lo studio di Cooper et al. evidenzia che le indicazioni diffusamente raccomandate di un uso attento e appropriato dei farmaci nella donna in età fertile, tanto più se portatrice di patologia cronica, sono spesso disattese. Principi essenziali di buona pratica medica, come la scelta di molecole spesso più datate ma più conosciute, compatibilmente con un profilo rischio-beneficio ottimale, e l'abitudine di considerare la donna in età fertile portatrice di patologia cronica eleggibile per consulenza preconcezionale, stentano inspiegabilmente a prendere piede nella pratica clinica. L'inosservanza di questi principi espone con maggiore probabilità le donne al rischio teratogeno dei farmaci nelle prime fasi della gravidanza. Questo significa che nelle donne con malattie croniche che programmano la gravidanza o che non utilizzano contraccettivi sicuri, diventa importante valutare la scelta della terapia prediligendo farmaci a minor rischio teratogeno e programmando nello stesso tempo una collaborazione multidisciplinare tra lo

specialista, l'ostetrico e il medico di medicina generale, eventualmente con la consulenza di un centro di teratologia<sup>1</sup>.

I risultati dello studio di Cooper et al. esprimono una frequenza di utilizzo dei farmaci antipertensivi che non tiene conto delle principali evidenze emerse negli ultimi anni da studi comparsi in letteratura sul trattamento dell'ipertensione. Inoltre la prescrizione dei farmaci appartenenti a questa classe dovrebbe essere guidata dalle raccomandazioni terapeutiche contenute nelle principali linee-guida internazionali sulla gestione del paziente iperteso.

Sulla base di evidenze importanti derivate da trial clinici, metanalisi e network metanalisi, come quella pubblicata da Psaty et al.<sup>2</sup> su JAMA nel 2003, i diuretici tiazidici a basse dosi appaiono significativamente più efficaci, nel ridurre gli eventi cardiovascolari, di altri farmaci, per i pazienti ipertesi non complicati, oltre a collocarsi tra le scelte terapeutiche meno costose. Anche senza entrare nel merito del dibattito in corso sulla produzione delle nuove linee-guida NICE (National Institute for Clinical Excellence) 2006 e sulle conseguenze che scelte operative basate su evidenze modeste e sull'analisi di end-point surrogati possono produrre in termini di rapporto costo/efficacia<sup>3</sup>, i dati di prescrizione pubblicati di recente suggeriscono una scarsa attenzione a tradurre nella gestione della patologia ipertensiva, anche per

il sottogruppo "donne in età fertile", raccomandazioni e linee-guida esistenti.

### ***I dati italiani di prescrizione***

Il rapporto nazionale Osmed<sup>4</sup> per l'anno 2005, pubblicato di recente e relativo ai dati di prescrizione dei farmaci in Italia, appare in linea con queste considerazioni, e suggerisce anche per il nostro Paese una riflessione sulle pratiche e sugli orientamenti prescrittivi attuali nell'area dell'ipertensione.

I farmaci dell'apparato cardiovascolare continuano a essere di gran lunga i più prescritti sia in termini di spesa che di quantità, e l'andamento delle quantità prescritte nel periodo 2000-2005 continua a mostrare un trend in aumento, in evidente crescita per gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, più contenuto per ACE-inibitori (+28%) e alfa-bloccanti periferici. Inoltre tra i principi attivi più prescritti si colloca, sia nel 2005 che nel 2004, il ramipril.

Per quello che rappresenta l'oggetto del nostro interesse, e cioè i dati italiani di prescrizione nella popolazione femminile in età fertile, il rapporto 2003 del progetto ARNO Donne e Farmaci<sup>5</sup> mostrava nella sezione relativa all'età adulta, 19-44 anni, per il gruppo dei farmaci cardiovascolari, una percentuale di consumi (% di pezzi) pari al 38,8% per le sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, con un livello di spesa intorno al 45%.

### ***Che cosa può dirci ancora lo studio di Cooper et al.?***

Questo studio, ricco di informazioni più e meno esplicite, crea uno spunto di riflessione sull'utilizzo degli ACE-inibitori, in particolare nel primo trimestre di gravidanza.

Un interrogativo ulteriore che questi risultati possono far emergere rimanda inevitabilmente alla loro collocazione nel tempo. Come mai questi dati ora?

È maturata una numerosità sufficiente a definire in maniera puntuale i confini di utilizzo di questa importante classe di farmaci? Si tratta comunque di un contributo importante alla definizione del profilo rischio-beneficio degli ACE-inibitori. **bif**

### **Bibliografia**

1. Ministero della Salute, Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Roma, 2005 – Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato.
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcome associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA 2003; 289: 2534-44.
3. Donzelli A, Malliani A, Tombesi M. Nuove linee guida per l'ipertensione e vecchi conflitti d'interesse. Dialogo sui farmaci 2006; 2: 84-7.
4. Ministero della Salute. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2005 Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMED). Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2006.
5. CINECA. Consorzio Interuniversitario. Progetto ARNO. Donne e Farmaci. Rapporto 2003, Volume VII. Bologna: CENTAURO Editore, 2004.

## Associazioni dei pazienti e aziende farmaceutiche insieme sul web

*Il ruolo delle associazioni dei pazienti è di sostenere gli interessi di specifici gruppi di malati, diffondere tra la comunità scientifica e l'opinione pubblica informazioni sui loro disturbi e far conoscere all'esterno la loro particolare condizione. I pazienti solitamente ripongono molta fiducia in queste associazioni e sono convinti che esse agiscano nell'interesse del malato in maniera obiettiva ed imparziale. In realtà, i rapporti tra le associazioni dei pazienti e le aziende farmaceutiche possono talvolta compromettere l'indipendenza di queste stesse associazioni.*

*Dal momento che le aziende farmaceutiche e le associazioni hanno diversi interessi in comune, non sorprende che siano nati stretti rapporti tra le due. Tuttavia, l'interesse più importante di una società farmaceutica, legato alla capacità dell'azienda di vendere i propri prodotti, può facilmente entrare in conflitto con gli interessi primari dei malati. Una società, infatti, trae almeno due vantaggi dai suoi rapporti con le associazioni, derivanti 1) dall'influenza che l'associazione esercita sui pazienti relativamente alla prescrizione di farmaci che non possono essere reclamizzati al pubblico da parte delle aziende e 2) dalla pressione che i malati esercitano, a loro volta, sui medici prescrittori e gli organi regolatori per aver garantiti l'accesso e l'utilizzo di questi medicinali.*

*È quindi fondamentale che i pazienti siano messi al corrente delle relazioni che una specifica associazione mantiene con certe aziende farmaceutiche, così che possano giudicare essi stessi se il rapporto tra i due risulta in qualche modo compromesso. Il miglior approccio da parte delle associazioni è, in questi casi, di agire con trasparenza e rendere note le eventuali relazioni intercorse.*

*Un gruppo della Kuwait University, in collaborazione con il Cochrane Centre del Regno Unito, ha esaminato i siti internet delle maggiori associazioni dei pazienti, nazionali ed internazionali, al fine di verificare quanto viene effettivamente dichiarato da parte delle associazioni sui rapporti che hanno con le aziende. Il gruppo ha osservato la correlazione tra il sostegno finanziario offerto dalle aziende alle associazioni, e da queste ultime dichiarato, e la pubblicità aziendale riportata sui siti internet delle associazioni stesse.*

*Pubblichiamo di seguito l'intervista ad uno degli autori della ricerca e professore presso la Facoltà di Farmacia della Kuwait University, Douglas E Ball, unitamente a una sintesi dello studio.*



**Intervista a  
Douglas E Ball**

### **Quali vantaggi ottengono le aziende farmaceutiche dalle associazioni dei pazienti?**

Lavorare con le associazioni dei pazienti permette alle aziende farmaceutiche di stringere relazioni con i pazienti e di conoscere meglio i loro bisogni. Inoltre, è utile a fini pubblicitari e per vantare la responsabilità sociale dell'azienda. E fin qui si tratta di interazioni abbastanza legittime. Tuttavia, il lavoro con queste associazioni viene sfruttato dalle aziende farmaceutiche anche come mezzo subdolo per influenzare i malati riguardo i farmaci etici, soggetti a prescrizione, che non possono essere reclamizzati al pubblico e per farsi sostituire nel-

l'attività di condizionamento dei medici prescrittori, dei decisori e delle agenzie regolatorie circa la disponibilità e l'uso dei loro prodotti. In alcuni casi l'industria è stata accusata di istituire le sue proprie "associazioni di pazienti" per soddisfare la propria agenda.

### **Perché avete realizzato questo studio?**

Essere troppo vicini o dipendenti dalle aziende farmaceutiche può ovviamente compromettere l'autonomia dei gruppi di pazienti. È importante per i malati stessi conoscere quali rapporti ha una particolare associazione con le aziende in modo da valutare se non ne possa venire eccessivamente influenzata. L'unico modo per giudicare se ciò sia accaduto o possa accadere è quello di

avere informazioni circa la natura di questi rapporti. Volevamo pertanto scoprire quanto simili relazioni vengano esplicitate sui siti web e nei rapporti annuali e finanziari. In questo modo avremmo avuto un'idea di quanto le associazioni dei pazienti siano consapevoli dei reali pericoli di essere legate strettamente all'industria farmaceutica.

### **Rispetto a possibili conflitti di interesse, quali sono gli standard di qualità dei siti web delle associazioni di pazienti che avete esaminato?**

Pochi siti rendono espliciti i criteri che guidano i rapporti tra le associazioni e le aziende farmaceutiche. Per esempio, se esse debbano accettare link nei loro siti web a quelli delle industrie o ospitare le loro pubblicità.

Meno del 20% dichiara la provenienza delle informazioni sanitarie, o indica chiaramente la data dell'ultimo aggiornamento dei contenuti. Solo 6 dei 69 siti web studiati aderiscono alle raccomandazioni di un codice a tutela della qualità dell'informazione online sulla salute, il che significa che non permettono che le loro stesse policy e procedure vengano valutate da strutture esterne.

### **E per quanto riguarda la trasparenza dei finanziamenti?**

È estremamente scarsa: sebbene molti siti web indichino i diversi meccanismi attraverso i quali si procurano finanziamenti, nessuno è esplicito sulle modalità di raccolta della totalità dei finanziamenti, né, specificamente, dichiara la percentuale di finanziamenti proveniente dall'industria farmaceutica. In genere, molte associazioni ricevono finanziamenti e possibili donazioni da aziende farmaceutiche, ma l'entità di tali contributi è conosciuta solo in parte.

### **La presenza di banner promozionali può aiutare la trasparenza?**

Effettivamente volevamo vedere se le aziende farmaceutiche pubblicizzassero i loro prodotti sui siti web allo scopo di raggiungere i pazienti, ma solo 3 su 69 siti web di associazioni ospitavano banner promozionali, e non di case farmaceutiche. L'assenza di pubblicità di aziende farmaceutiche però non sorprende. La pubblicità diretta al consumatore di farmaci prescrittibili è illegale in tutti i Paesi presi in esame tranne gli Stati Uniti. Inoltre, abbiamo considerato associazioni nazionali di malati che è probabile possano contare su molteplici forme di ricavi e che non vogliono dare l'impressione di fare affidamento su quelle provenienti dalla

pubblicità farmaceutica. Infine, non abbiamo esaminato newsletter o periodici distribuiti ai membri di gruppi di pazienti e che possono invece ospitare pubblicità o marchi.

### **Nel vostro studio avete rilevato che solo poco più della metà dei siti web offre ai soci un rapporto finanziario annuale; cosa può dire circa questi rendiconti?**

La sola presenza di un rapporto annuale assicura trasparenza e divulgazione, sebbene non tutti i contenuti di questi report abbiano la stessa qualità. Le soluzioni editoriali variano notevolmente: alcuni report sono lunghi poco più di un elenco delle attività, altri riportano numerosi documenti con le storie di pazienti nell'intento di sollecitare donazioni. La dichiarazione di sponsor aziendali è assai variabile. Di 37 report, 8 non danno alcuna informazione, 15 forniscono solo la lista dei nominativi e 12 indicano anche l'entità della donazione. Quasi metà dei 69 siti web dichiara aziende farmaceutiche come fonte di finanziamento. In ogni caso, abbiamo trovato discrepanze tra i siti web e i rapporti annuali, con esplicitazioni a volte negli uni ma non negli altri.

Le associazioni dei pazienti a carattere nazionale tendono a non dare troppa visibilità all'industria nei loro siti web, il che significa che esse preferiscono elencare nel loro rapporto annuale, e non nel sito, le industrie che hanno effettuato donazioni. Il contrario si è riscontrato per le associazioni internazionali: nessuno dei siti web riportava chiaramente la percentuale di entrate proveniente dalle aziende, ma un terzo dei siti esponeva marchi aziendali e aveva link diretti ai siti delle industrie.

### **Allora, sembrerebbe che anche le associazioni dei pazienti abbiano cominciato a "ballare con i porcospini"\* come molti medici fanno...**

Sì. Così come i regali (in denaro o di altro genere) possono indurre sentimenti di dipendenza e di obbligo nei medici o in altri operatori sanitari e possono influenzare le decisioni cliniche, ci si può allo stesso modo aspettare che anche i gruppi di malati possano trovarsi in una situazione di imbarazzo, tra la fedeltà ai propri iscritti e la pressione degli sponsor; forse ancora più dei medici, considerando la situazione di vulnerabilità delle associazioni. Ciò vale soprattutto per quelle società per le quali i finanziamenti industriali sono la condizione di sopravvivenza. Come si dice, "non vorrai mordere la mano che ti dà da mangiare!".

### **Quali soluzioni proponete?**

È necessaria la massima trasparenza per permettere ai pazienti di giudicare da soli se i loro interessi sono correttamente rappresentati, a questo riguardo. Dovrebbero essere resi pubblici i resoconti di donatori e delle donazioni, compreso un elenco di tutti i benefattori dell'industria, l'importo o il valore dei beni donati e la percentuale di entrate provenienti dalle aziende sul totale dei ricavi. Quest'ultima dovrebbe essere accessibile sul sito web così come dichiarata nei rapporti annuali e finanziari. Le associazioni dei malati dovrebbero essere inoltre più trasparenti circa le proprie dimensioni e il numero degli associati, per poter comprendere quanto siano effettivamente rappresentative degli interessi dei pazienti.

I codici etici che regolano le relazioni tra le associazioni dei pazienti e le aziende farmaceutiche, accanto a quelli destinati ai medici, potrebbero aiutare a porre rimedio ai potenziali conflitti di interesse e a sostenere nella loro autonomia e indipendenza gruppi di pazienti più piccoli o di nascita più recente. **bif**

\*Wager E. How to dance with porcupines: rules and guidelines on doctors' relations with drug companies. *BMJ* 2003; 326: 1196-8.

Come ballare con i porcospini: regole e linee guida dei rapporti fra medici e aziende farmaceutiche. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2003; 3-4: 150-1

## Riassunto

**Ball ED, Tisocki K, Herxheimer A. Advertising and disclosure of funding on patient organization website: a cross-sectional survey. BMC Public Health 2006; 6.**

**Background.** Le associazioni dei pazienti possono essere soggette a conflitti di interesse per le donazioni loro offerte dalle industrie farmaceutiche. Abbiamo esaminato le forme pubblicitarie e di sostegno finanziario delle aziende sui siti internet delle maggiori associazioni di pazienti.

**Metodi.** Utilizzando, con Google, una strategia di ricerca predefinita, sono state identificate 69 associazioni di pazienti, nazionali e internazionali. Sono state valutate con indicatori di trasparenza, pubblicità e divulgazione delle forme di finanziamento da parte delle aziende, estraendo ed esaminando i dati dei rapporti finanziari. I dati sono stati analizzati tramite un semplice conteggio, calcolando le medie dei dati finanziari.

**Risultati.** I siti internet delle associazioni di pazienti risultano trasparenti relativamente alla loro identità, il target di pubblico e gli obiettivi, ma soltanto un terzo di essi è chiaro sulla fonte dei finanziamenti. Soltanto 4 dei 69 siti web hanno dichiarato le loro politiche in merito a pubblicità e conflitti di interesse. La pubblicità è generalmente assente. Nel 54% dei siti è presente un rapporto finanziario annuale, ma i dati dei report finanziari e le dichiarazioni sulle donazioni ricevute variano sostanzialmente. Le donazioni aziendali vengono specificate in dettaglio soltanto in 7 report su 37 e nessun rapporto fornisce informazioni sufficienti per fare un calcolo della proporzione dei finanziamenti provenienti dalle aziende. Il 45% delle associazioni ha dichiarato nel sito internet di ricevere finanziamenti dalle aziende, ma i rapporti finanziari riportano i nomi di un numero maggiore di aziende rispetto a quelle dichiarate sul sito internet (in media 6 vs 1). Un terzo dei siti web riporta il logo di una o più aziende e/o ha link ai siti internet di società farmaceutiche. Delle brevi presentazioni delle diverse aziende farmaceutiche vengono pubblicate nel 10% dei siti, alcune di esse specificano persino i medicinali di loro produzione. Almeno due associazioni hanno chiaramente degli stretti legami con alcune società.

**Conclusioni.** I siti internet delle associazioni di pazienti non forniscono informazioni sufficienti ai visitatori per capire se esiste un conflitto di interesse con le aziende farmaceutiche. Mentre è generalmente assente la pubblicità di specifici prodotti medicinali, è piuttosto normale trovare su questi siti pubblicità aziendale. Le politiche pubblicitarie ed editoriali non vengono riportate in maniera chiara, e manca un esplicito riferimento al grado di donazioni offerte dalle aziende. Se le associazioni devono

restare indipendenti e rappresentare effettivamente gli interessi e gli orientamenti dei pazienti, è necessario formulare un codice etico che serva da guida per le associazioni e i loro componenti su come collaborare con le società farmaceutiche. Dal momento che molte associazioni fanno affidamento sulle donazioni delle aziende, l'auto-regolamentazione non è sufficiente, dovrebbero essere predispolti degli organismi di sorveglianza indipendenti.

## Abstract

**Background.** Patient organisations may be exposed to conflicts of interest and undue influence through pharmaceutical industry (Pharma) donations. We examined advertising and disclosure of financial support by pharmaceutical companies on the websites of major patient organisations.

**Method.** Sixty-nine national and international patient organisations covering 10 disease states were identified using a defined Google search strategy. These were assessed for indicators of transparency, advertising, and disclosure of Pharma funding using an abstraction tool and inspection of annual reports. Data were analysed by simple tally, with medians calculated for financial data.

**Results.** Patient organisations websites were clear about their identity, target audience and intention, but only a third were clear on how they derived their funds. Only 4/69 websites stated advertising and conflict of interest policies. Advertising was generally absent. 54% of sites included an annual report, but financial reporting and disclosure of donors varied substantially. Corporate donations were itemised in only 7/37 reports and none gave enough information to show the proportion of funding from Pharma. 45% of organisations declared Pharma funding on their website but the annual reports named more Pharma donors than did the websites (median 6 vs. 1). One third of websites showed one or more company logos and/or had links to Pharma websites. Pharma companies' introductions were present on 10% of websites, some of them mentioning specific products. Two patient organisations had obvious close ties to Pharma.

**Conclusions.** Patient organisation websites do not provide enough information for visitors to assess whether a conflict of interest with Pharma exists. While advertising of products is generally absent, display of logos and corporate advertisements is relatively common. Display of clear editorial and advertising policies and disclosure of the nature and degree of corporate donations is needed on patient organisations' websites. An ethical code to guide patient organisations and their staff members on how to collaborate with Pharma is also necessary, if patient organisations are to remain independent and truly represent the interests and views of patients. As many organizations rely on Pharma donations, self-regulation may not suffice and independent oversight bodies should take the lead in requiring this.

**Box****RELAZIONI TRA AZIENDE FARMACEUTICHE E ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI  
CON POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSI O PERDITA DI INDIPENDENZA**

- Donazioni in denaro alle associazioni di pazienti
- Pagamento della quota di registrazione a congressi per rappresentanti delle associazioni di pazienti
- Pagamento del viaggio e dell'alloggio nel corso di congressi per rappresentanti delle associazioni di pazienti
- Regali non educativi, ad es. calendari, penne, ecc.
- Finanziamenti per l'organizzazione di congressi nazionali o internazionali
- Finanziamenti per iniziative di formazione e meeting
- Sovvenzioni per la ricerca e borse di studio gestite dalle associazioni di pazienti per ricercatori del settore
- Finanziamenti per servizi di amministrazione
- Donazioni di vario genere: materiale formativo, libri per la biblioteca, costruzione del sito internet
- Fornitura di materiale educativo

Tratto dall'articolo di Ball ED, et al.

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | P |   | S | C | O | P | I |   | D | I | F | F | U | S | O |
| M |   | S | E |   | P | A | N | A | R | T | E | R | I | T | E |
| A | S | A |   | R | E | I |   | P | I | I |   | O | L | E |   |
| R | O | T | T | U | R | A |   | P |   | N | O | N |   | R | C |
| E | R |   | E |   | A |   | A | R | G | E | N | T | I | N | O |
|   | P | A |   | P | I | A | N | O |   | R |   | A | L |   | L |
| E | R | N | I | E |   |   | S | P | I | E |   | L | O | D | E |
| X | E |   | D | R | A | G | A | R | E |   | A | E |   | U | D |
| T | S | E |   | I | I | I |   | I |   | R | B |   | A | N | O |
| R | O | M |   | O | F | F | L | A | B | E | L |   | T | A | C |
| A |   | I | S | S | A |   | A | T | R | I | A | L | E |   | O |
| S | U | N |   | T |   | I | N | I | E | T | T | A | R | E |   |
| I | N | E | D | I | A |   | E |   | V | E | I | C | O | L | O |
| S |   | M | A | O |   | P |   | P | E | R |   | C | M |   | P |
| T | A |   | T |   | S | O | L | I | T | A | R | I | A |   | E |
| O | R | F | A | N | A |   | O | E | T | Z | I |   | S | I | R |
| L | I | A | B |   | L |   | T | R | O | I | A | N | I |   | C |
| E | S | T | A | S | I | A | T | I |   | O | C | E | A | N | O |
|   | T |   | S | U | C | C | E | D | A | N | E | O |   | O | L |
| C | A | M | E | L | I | E |   | I | F | E |   | N | E | V | O |

Pietro Dri

Soluzione del cruciverba pubblicato sul BIF 3/2006.

# L'uso delle banche dati biomediche: PubMed

*Nel precedente numero del Bollettino d'informazione sui farmaci (BIF n. 3/2006) sono state illustrate le principali banche dati biomediche; tra le fonti primarie citate, Medline, è sicuramente la banca dati elettronica più completa.*

*Questa seconda parte della rubrica ha proprio lo scopo di fornire un aiuto pratico all'operatore sanitario che desidera consultare in modo efficace PubMed, l'interfaccia gratuita di Medline; la conoscenza di cosa sta dietro a quella che può apparire come una semplice maschera di ricerca è condizione essenziale per un utilizzo proficuo delle risorse informative disponibili.*

## La homepage di PubMed

PubMed è accessibile al seguente indirizzo: [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi). Sulla homepage (figura 1) si trovano tutti i collegamenti utili:

- una barra orizzontale nera, che consente l'accesso ai diversi archivi bibliografici;
- la maschera in cui inserire i termini di ricerca;
- una barra, posta sotto la maschera, che consente di raffinare l'analisi e di ricavare informazioni aggiuntive;
- una barra laterale, a sinistra, contenente informazioni generali, accessi ai servizi aggiuntivi, collegamenti a risorse correlate;
- una parte centrale, contenente note e informazioni varie.

## Le strategie di ricerca

### La ricerca semplice

PubMed offre la possibilità di effettuare ricerche in modalità semplice o complessa: il modo più semplice consiste nell'inserire una parola chiave nella casella "Search for", permanentemente presente su ogni pagina del database, e cliccare il pulsante "Go". Il sistema cercherà le voci del database che contengono questo termine; il risultato è immediatamente visualizzato nella stessa pagina, sotto la casella "Search for", e i record sono riportati in ordine cronologico dal più recente al meno recente.

Il nome degli autori appare in blu, seguito dal titolo dell'articolo, il nome della rivista e la data di pubblicazione. Sulla destra del record si trova il



**Figura 1** – Homepage di PubMed.

link a "Related articles", che consente di recuperare altre citazioni bibliografiche strettamente correlate all'articolo originale. Accanto al link sopradescritto, per ogni record bibliografico è presente anche la funzione "Links" attraverso la quale si accede a "Books" (libri attinenti) o a "Link out" (ulteriori risorse online).

Sulla sinistra di ogni record è presente un'icona gialla che indica la presenza/assenza dell'abstract e/o del full text (vedi schermate sotto).

Dalla pagina dei risultati è possibile scegliere altri formati di visualizzazione agendo sui due menù a tendina, presenti nel centro alla pagina, posti accanto alla funzione "Show". Cambiando le disposizioni presenti per default è possibile:

- variare il numero di citazioni mostrate per pagina (di default 20),
- ordinare diversamente i risultati (per data di pubblicazione, per autore o titolo del periodico).

Per muoversi fra le pagine si possono utilizzare i rinvii "previous" e "next" in fondo alla pagina, oppure agire sul menu e sul bottone "page" (in alto a destra).

### La ricerca avanzata

Naturalmente, nel caso in cui vengano utilizzati termini troppo generici, la risposta sarà una lunga e dispersiva lista di articoli. Infatti, l'uso del linguaggio naturale non controllato avvia una

ricerca basata sulla presunta presenza del termine immesso in qualsiasi campo dei record. Per dare maggiore precisione e sensibilità alla ricerca occorre quindi utilizzare la funzione basata sul thesaurus MeSH\* (*Medical Subject Headings*), un vocabolario di termini biomedici inglesi utilizzato per connotare gli argomenti di tutte le pubblicazioni presenti in Medline. Ad ogni pubblicazione sono associati alcuni termini del vocabolario MeSH in modo da definire in maniera sintetica gli argomenti generali trattati e per permettere quindi di restringere la ricerca. I descrittori MeSH vengono revisionati ed aggiornati annualmente sulla base dell'evoluzione delle scienze biomediche: specialisti di ogni area della biomedicina effettuano il monitoraggio della letteratura scientifica e tengono sotto osservazione le aree emergenti della ricerca.

La ricerca tramite i MeSH viene effettuata nel seguente modo: nella pagina principale di PubMed (figura 1) è presente il collegamento al **MeSH Database** (che si trova sulla colonna blu di sinistra).

Immettendo un termine nella maschera di ricerca è possibile controllarlo: se non è presente nel MeSH database, vengono proposte voci simili o affini per l'ampliamento della ricerca (come *Suggestions*).

\*Traduzione italiana del MeSH: [www.iss.it/site/Mesh](http://www.iss.it/site/Mesh)

 1: Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Serati M, Sacco A, Mueller MD. Related Articles, Links



Outcome of laparoscopic ureterolysis for ureteral endometriosis.  
Fertil Steril. 2006 Aug;86(2):418-22. Epub 2006 Jun 9.  
PMID: 16764874 [PubMed - indexed for MEDLINE]

-  foglio vuoto: citazione priva di abstract;
-  foglio scritto: citazione con abstract;
-  foglio evidenziato in arancione e verde: citazione con full text disponibile nell'archivio centrale di PubMed;
-  foglio evidenziato in verde: citazione con link al sito dell'editore, che offre gratuitamente il full text.

Dopo aver trovato il termine, occorre cliccare sul relativo link per vedere e selezionare eventuali "subheadings" (descrittori specifici rispetto al descrittore selezionato) e per rifinire la ricerca.

Dopo avere inserito tutti i termini ritenuti pertinenti alla ricerca, occorre cliccare su "Search Pubmed".

Per stabilire una particolare relazione tra i termini da cercare, si utilizzano gli **operatori booleani** (AND, OR, NOT) che aiutano ad orientare la ricerca verso un risultato ancora più preciso, combinando in modo logico i termini immessi. Gli operatori booleani vanno digitati in lettere maiuscole. Se si intende restringere il più possibile la ricerca raggiungendo la massima precisione a scapito della quantità, occorre utilizzare l'operatore AND; diversamente se si vuole ampliare la ricerca occorre individuare diversi termini potenzialmente sinonimi tra loro e, utilizzando OR, verrà estesa la ricerca. In particolare:

- AND recupera documenti che contengono entrambi i termini;
- OR recupera documenti che contengono almeno uno dei due termini, oppure entrambi;
- NOT recupera documenti che contengono solo il primo dei due termini, escludendo il secondo o i documenti in cui ci sia compresenza dei due.

La ricerca in cui i termini sono combinati con l'operatore OR produce un maggior numero di risultati rispetto alla stessa ricerca impostata con NOT.

Vi sono inoltre altre funzioni che consentono di velocizzare e perfezionare la procedura di ricerca. Queste sono riportate di seguito.

### Stop words

Le "stop words" sono parole usate molto di frequente nel linguaggio e per questo motivo vengono ignorate dal sistema di ricerca che le esclude automaticamente dalla stringa. Alcune stop words sono: *all, but do, for, just, that, the, was, which*, ecc. (la lista completa può essere reperita nella sezione HELP di Pubmed, [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed.table.pubmedhelp.T42](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed.table.pubmedhelp.T42)). Le "stop words" verranno considerate dal sistema solamente nel caso si esegua una ricerca per frase esatta, inserendola tra due apici "".

Esempio: "The therapy for osteoporosis". La stessa frase non inserita tra apici verrà cercata dal sistema in modo da legare tutte le parole con l'operatore AND, da sinistra verso destra.

### Troncamento

Il troncamento di una parola consente di cercare la radice e le sue varianti. Si pratica mediante l'uso dell'asterisco immediatamente dopo la radice della parola. PubMed cerca fino a 600 varianti; nel caso in cui una parola ne abbia un numero superiore, PubMed lo segnala con una dicitura sotto la maschera di ricerca evidenziata dal colore rosa. Esempio: osteo\*.

### Uso delle parentesi tonde

Le parentesi tonde () sono un mezzo che permette di intervenire forzando la strategia di ricerca per una priorità ben definita rispetto alle parole da cercare: i termini inseriti all'interno delle parentesi tonde saranno processati per primi e incorporati successivamente all'intera strategia. In assenza di parentesi, infatti, il sistema legge sequenzialmente, da sinistra a destra.

Esempio: *adolescence AND (insomnia OR sleep deprivation)*.

In questo caso saranno cercate prima le parole *insomnia* e *sleep deprivation*; successivamente verranno accoppiate al termine *adolescence*.

### Qualificatori

Per una ricerca più focalizzata è possibile utilizzare i qualificatori, la cui lista completa si trova nuovamente nell'HELP di Pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed.box.pubmedhelp.Box\\_1\\_Search\\_Field\\_D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed.box.pubmedhelp.Box_1_Search_Field_D)). Il qualificatore va digitato tra parentesi quadrate immediatamente dopo la parola da ricercare. Questi esempi si riferiscono ai più frequenti:

- ALL: tutti i campi (il sistema cerca in tutti i campi disponibili)
- AU: campo degli autori
- TA: titolo della rivista
- DP: data di pubblicazione (è sinonimo di [PDat])
- MH: termine MeSH
- TW: parola di testo (cerca sostanzialmente nel titolo, abstract e termini MeSH)
- TI: cerca la parola nel titolo
- TIAB: cerca la parola nel titolo e nell'abstract.

### Affinamento della ricerca

Sotto la maschera di ricerca si trova una barra con alcuni comandi per perfezionare la ricerca o ricavare informazioni aggiuntive (figura 2).

Questa barra delle funzioni permette l'accesso a: Limits, Preview/Index, History, Clipboard, Details.



Figura 2 – Barra delle funzioni di PubMed.

**Limits:** consente di limitare la ricerca a determinati aspetti. Entrati nella funzione, diversi menu a tendina e caselle selezionabili permettono di scegliere gli specifici campi nei quali limitare la ricerca: autore, rivista, record provvisti di abstract/full text; data di pubblicazione degli articoli, data di ingresso delle citazioni nell'archivio, gruppo uomo/animale, sesso, età del gruppo oggetto di uno studio, lingua, tipo specifico di record (subset), tipo di pubblicazione.

I limiti impostati vengono mantenuti in memoria nelle ricerche successive: per disattivarli è sufficiente togliere la spunta dalla voce "Limits" sotto la maschera di ricerca.

**Preview/Index:** la ricerca con Index (indice) consente di visualizzare una lista di termini elencati in ordine alfabetico e il numero di record nei quali compare la parola. Il termine può essere limitato anche ad un solo campo (ad esempio Autore, Journal, MeSH Date, ecc.) Inoltre, selezionando il termine di ricerca e premendo il pulsante "Preview" è possibile conoscere solo il numero degli articoli senza visualizzarli.

**History:** è l'archivio delle strategie di ricerca e dei risultati. Nella "History" sono mantenute tutte le ricerche effettuate sino a quel momento (fino a un massimo di 100). Le ricerche sono elencate in ordine cronologico e contrassegnate da un numero identificativo. Cliccandoci sopra si apre un piccolo menu opzionale che consente di svolgere semplici azioni tra cui la cancellazione della "query". È inoltre possibile combinare due ricerche tra loro semplicemente cliccando sul numero contrassegnato dal cancelletto # e combinando con AND un altro identificativo.

**Clipboard:** è un apposito spazio che consente di raccogliere temporaneamente le citazioni selezionate da una o più ricerche per stamparle, salvarle, inviarle per e-mail o ordinarle. Per inserire una citazione nel "Clipboard" occorre spuntare la citazione contrassegnando la casellina sulla sinistra e poi cliccare il pulsante "Sent to Clipboard".

**Details:** propone la sintesi delle indicazioni di ricerca inserite nella maschera di ricerca.

PubMed Services  
Journals Database  
MeSH Database  
Single Citation  
Matcher  
Batch Citation Matcher  
Clinical Queries  
Special Queries  
LinkOut  
My NCBI

### Opzioni aggiuntive di ricerca

Partendo dalla homepage, sulla barra verticale di sinistra, si trovano delle funzioni che permettono di impostare la ricerca in un settore specifico. Alcune di queste sono di sotto descritte.

**Journal database:** questo servizio dà informazioni sui periodici presenti in PubMed e su quelli disponibili full text sul sito dell'editore. Dalla maschera di ricerca è possibile cercare un periodico attraverso il titolo esatto o il titolo abbreviato.

**Single citation matcher:** una maschera di ricerca provvista di campi formali, utile per rintracciare rapidamente una citazione per la quale si conoscano già i dati precisi del riferimento.

**Clinical queries:** è un metodo di ricerca specializzato nel campo della medicina clinica e rivolto ai medici interessati alla *evidence based medicine*. I filtri predisposti sono basati sugli studi del Prof. Haynes, che ha messo a punto una strategia che permette di ricercare articoli più significativi nell'ambito della terapia, diagnosi, eziologia e prognosi. Ci sono due livelli fondamentali per le ricerche:

1. il richiamo o *sensitivity* (si ottiene il maggior numero possibile di articoli),
2. la precisione o specificità (si ottengono meno articoli ma con maggiore aderenza all'argomento).

**My NCBI:** spazio personale in cui è possibile memorizzare strategie di ricerca per poterle richiamare a distanza di tempo e tenersi aggiornati sull'argomento di interesse. Per accedere al servizio occorre registrarsi (gratuitamente): si deve specificare una username, una password e una parola di riserva da usare nel caso si dimentichi la password. Per salvare una strategia di ricerca è sufficiente, una volta effettuata, cliccare su **Save Search** (posta affianco alla maschera di ricerca) e il sistema chiede di assegnare un nome qualsiasi che identifichi la ricerca che si vuole salvare. La grande utilità di questa funzione è che offre la possibilità di ricevere sulla propria posta elettronica i vari aggiornamenti sull'argomento salvato. **bif**

## Farmacogenetica

**L**e sperimentazioni cliniche tradizionali sono necessarie per lo sviluppo di farmaci che, superata la fase preclinica (su animali), devono dimostrare un profilo adeguato di sicurezza congiuntamente ad una valida efficacia clinica sull'uomo. Soggetti diversi possono però rispondere in maniera diversa allo stesso farmaco (somministrato alla stessa dose) in funzione delle differenze interindividuali per quanto riguarda l'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco stesso. Studiare le cause della variabilità individuale nella risposta ai farmaci rappresenta un nuovo modo di fare ricerca e costituisce la farmacogenetica. Quando la ricerca viene estesa all'intero genoma, cercando di individuare nuovi target da colpire con nuove molecole, si parla di farmacogenomica.

La ricerca farmacogenetica consiste in pratica nel tentativo di identificare il profilo genetico di risposta al farmaco confrontando il DNA di pazienti che hanno risposto al farmaco somministrato con quello di pazienti che non hanno risposto. Prossimamente questo profilo potrà essere in grado di predire se un certo paziente che non ha mai assunto il farmaco risponderà o no, in che modo e se potranno verificarsi degli effetti collaterali.

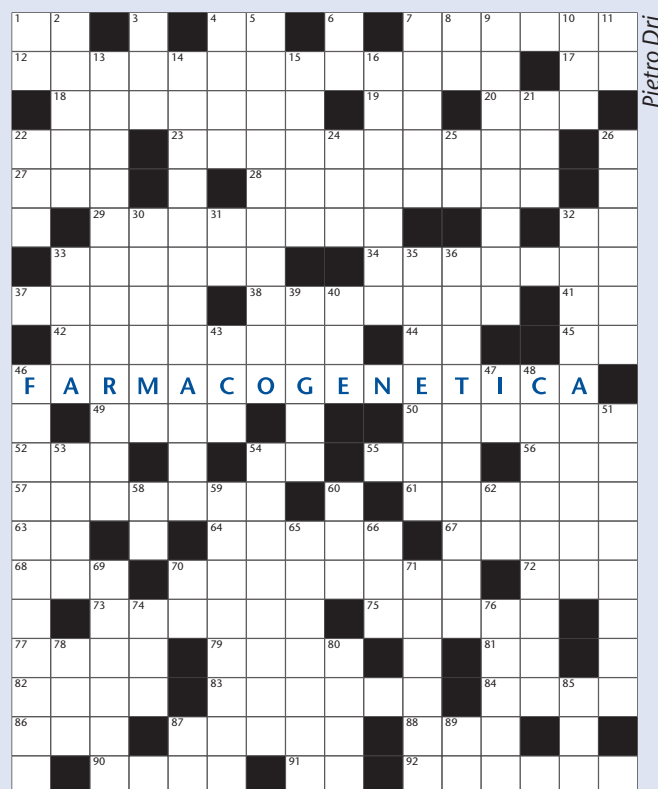
Si può realisticamente prevedere che non esiste area terapeutica che non risentirà di questa nuova metodologia; verosimilmente tutte le patologie, a partire dall'HIV/AIDS all'oncologia, alle malattie neurologiche e cardiovascolari, potranno beneficiare in un futuro molto vicino di questo nuovo modo di fare ricerca.

Dobbiamo considerare che i farmaci attualmente disponibili agiscono solo su circa 500 target molecolari conosciuti. Se solo il 10% del genoma rappresentasse il target per i nuovi farmaci, esisterebbe la possibilità di sviluppare almeno 3000 nuove entità molecolari per combattere le malattie. Attraverso le nuove tecnologie si potrebbero quindi produrre e testare in un laboratorio 50.000 nuovi farmaci/settimana, cifra che oggi non viene raggiunta dalle grandi aziende nemmeno in un anno. Nonostante le grandi potenzialità di questa nuova metodica, non tutti sono concordi nel pronosticare cosa avverrà in futuro; esistono diverse scuole di pensiero (scettici ed entusiasti), ma recentemente l'Organizzazione Mondiale della

Sanità ha chiaramente affermato che tra pochi anni i metodi genetici faranno parte integrante di molti aspetti della pratica medica e tra 20, quando tutti i geni umani saranno stati mappati e identificati, sarà possibile descrivere i meccanismi genetici di ogni malattia e la terapia genica sarà un metodo universale di prevenzione e di cura. 

### Bibliografia di riferimento

- "Genome" Science 1999, 286.
- Guengerick F. Environmental Genome Project: functional analysis of polymorphisms. In: Environmental Health Perspective 1998; 106: 365, 368.
- Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. Nature 2000; 405: 857-65.
- Roses AD. Pharmacogenetics. Hum Mol Genet 2001; 10: 2261-7.
- Mancinelli L, et al. Pharmacogenomics: the promise of a personalized medicine. The promise AAPS PHARMACEUTICA 2000; 2 (1), article 4.
- Recchia G. 2010: medicina predittiva, terapia personalizzata, quali problemi etici dovremo affrontare. Bioetica rivista interdisciplinare, n.1 marzo 2000, 113, 122.
- Novelli G. La farmacogenomica nella medicina molecolare. Manuale tecnico-pratico sulla sperimentazione clinica dei medicinali. Ed. CMP, 2005.



## ORIZZONTALI

- 1 Unità di misura per siringhe
- 4 Prima del pomeriggio (sigla)
- 7 Saporita
- 12 È indicata sulle... sacche
- 17 Il Dantes del Conte di Montecristo (iniziali)
- 18 Lieve
- 19 Un greco
- 20 È il numero di casi da trattare, dato importante per valutare l'efficacia di una terapia
- 22 Moltiplica
- 23 Ci sono quelle monoclonali di significato indeterminato
- 27 Nelle cartine dell'Africa d'un tempo prima di "sunt leones"
- 28 Sineddoche di giudaismo
- 29 Della Faggiuola presso il quale dimorò Dante in esilio
- 32 Padova
- 33 Costruiti o pronti all'accoppiamento
- 34 Santo detto Studita
- 37 Della Tessaglia
- 38 Attratte
- 41 Odds ratio (sigla)
- 42 Quelle di scala fanno risparmiare
- 44 Prefisso reiterativo
- 45 Il volume di prove d'efficacia pubblicato dall'AIFA (sigla)
- 46 Nuova branca della farmacologia**
- 49 Prefisso greco per vino
- 50 Duri a morire
- 52 La fase sognante del sonno
- 54 Pubbliche relazioni
- 55 Fratello di Iafet
- 56 Arcano avocalico
- 57 Può esserlo il torcicollo
- 61 Sport legato al... gomito
- 63 Si curava con sali d'oro (sigla)
- 64 Parte dell'orecchio
- 67 Il loro nome scientifico è Dama dama
- 68 Sale quando c'è un cancro del colon
- 70 Cerebrali, boreali o australi
- 72 Prima del tac nell'orologio
- 73 Dio greco e latino poco amante del sildenafil
- 75 Erme bifronti
- 77 Il primo nome del quattrocentesco Alberti
- 79 Sono patognomoni della gotta
- 81 Acceso
- 82 Colore giallo rossastro
- 83 Grido di esultanza dall'ebraico "salvaci"
- 84 Prefisso per tallone
- 86 Felici
- 87 Dolore o dio nordico
- 88 Proteina che regola la replicazione dell'HIV
- 90 Quelle intestinali possono andare in necrosi
- 91 Prefisso per ossigeno
- 92 Scelti

## VERTICALI

- 1 Conto corrente
- 2 Pronome femminile
- 3 Giochi di ruolo (sigla)
- 4 Donna senza fede
- 5 Antico formicolio
- 6 Il silicio nella tavola periodica
- 7 Il deserto di Mosè
- 8 Affinché secondo Livio
- 9 Il coppiere degli dei rapito da Zeus per la sua bellezza
- 10 Partita di tennis
- 11 Anno del Signore (sigla)
- 13 Disinfettante molto usato
- 14 Aggregante
- 15 Protagonista strappalacrime di un film di Walt Disney
- 16 Battaglia che pose fine all'avanzata turca in Europa
- 21 Può preludere a un melanoma
- 22 Consonante greca
- 24 I suoi sali erano usati per l'artrite reumatoide
- 25 Trieste
- 26 Nella fibrosi cistica è oggetto di un test diagnostico
- 30 Corredi genetici
- 31 Catania
- 32 Famiglia di pittori di origine bolognese
- 33 L'ente europeo che regola i farmaci
- 35 Monet ne dipinse le meravigliose scogliere
- 36 Infiammazione dell'orecchio (due parole)
- 39 Fu battezzata la montagna assassina
- 40 Come Afrodite e Atena
- 43 Città spagnola nella provincia di Navarra
- 46 Studiano nuove terapie
- 47 Dentro
- 48 Va somministrata solo se ne viene riscontrato un deficit
- 51 Poco certo
- 53 Irlanda
- 54 Può essere nasale o intestinale
- 58 Genova
- 59 Verme parassita
- 60 Storica sigla dei comunisti francesi
- 62 Napoli
- 65 Sospensione di insulina e protamina
- 66 È indicato in caso di epilessia
- 69 Incertezza di fronte alla validità di due ragionamenti contrastanti
- 70 Un tempo si basava sulla leva obbligatoria (sigla)
- 71 Venute a nuova luce
- 74 Un acido nucleico
- 76 Tenebre
- 78 Ente istituito nel 1937
- 80 Acciaio che non teme l'ossidazione
- 85 Abitò a Sodoma ed ebbe rapporti incestuosi con le figlie
- 87 Per bocca
- 89 Preposizione articolata

# Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | INIZIALI DEL PAZIENTE                                                                                                                                                                  | 2 | DATA DI NASCITA | 3 | SESSO                                                                                                                       | 4  | DATA D'INSORGENZA DELLA REAZIONE | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ORIGINE ETNICA | CODICE SEGNALAZIONE                                                                                                                                    |                                            |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI*                                                                                                                                      |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                |                                                                                                                                                        | GRAVITÀ DELLA REAZIONE:                    |
| * se il segnalatore è un medico<br><br>EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR:<br>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  | GRAVE<br><input type="checkbox"/> DECESSO<br><input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED.<br><input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE<br><input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA<br><input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO<br>NON GRAVE                                                                       |                |                                                                                                                                                        |                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  | RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__<br>RISOLUZIONE CON POSTUMI<br>MIGLIORAMENTO<br>REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA<br>DECESSO IL __/__/__<br><input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa<br><input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito<br><input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco<br><input type="checkbox"/> causa sconosciuta<br><br>NON DISPONIBILE |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | AZIONI INTRAPRESE (specificare):                                                                                                                                                       |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| INFORMAZIONI SUL FARMACO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | FARMACO (I) SOSPETTO (I) nome della specialità medicinale*                                                                                                                             |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| A) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____<br>14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____<br>B) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____<br>14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____<br>C) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____<br>14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| * Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| 16. IL FARMACO È STATO SOSPESO? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no<br>17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no<br>18. IL FARMACO È STATO RIPRESO? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no<br>19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:                                                                                                                           |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| A:<br>B:<br>C:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| 21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO                                                                                                  |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| 22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):                                                                |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| 23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISponentI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione) |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   |                                                                                                                             |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        |                                            |
| 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | QUALIFICA DEL SEGNALATORE                                                                                                                                                              |   |                 |   |                                                                                                                             | 25 |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        | DATI DEL SEGNALATORE                       |
| <input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE<br><input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO<br><input type="checkbox"/> SPECIALISTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                        |   |                 |   | <input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA<br><input type="checkbox"/> FARMACISTA<br><input type="checkbox"/> ALTRO |    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                | <input type="checkbox"/> NOME E COGNOME<br><input type="checkbox"/> INDIRIZZO<br><input type="checkbox"/> TEL E FAX<br><input type="checkbox"/> E-MAIL |                                            |
| 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | DATA DI COMPILAZIONE                                                                                                                                                                   |   |                 |   |                                                                                                                             | 27 |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        | FIRMA DEL SEGNALATORE                      |
| 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CODICE ASL                                                                                                                                                                             |   |                 |   |                                                                                                                             | 29 |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                        | FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA |

La guida alla compilazione è consultabile anche on line all'indirizzo [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)



# Guida alla compilazione della scheda di segnalazione

## Premessa

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco. È uno strumento semplice, pratico ed economico applicabile a tutte le tipologie di pazienti e a tutti i farmaci, che consente di rilevare potenziali segnali di allarme. A tal fine la qualità e la completezza delle informazioni riportate sono fondamentali. La qualità dell'informazione è determinata dalla congruità dei dati, dalla loro completezza e dalla precisione con cui sono riportati. Ogni sezione della scheda ha una ragione di esistere e dovrebbe essere adeguatamente compilata.

Una scheda incompleta non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione. Indipendentemente dall'algoritmo che verrà usato non si può fare a meno di conoscere la relazione temporale, se esistono o meno spiegazioni alternative sia per quanto riguarda le condizioni cliniche che per quanto riguarda l'utilizzo di altri prodotti, e cosa ha determinato la sospensione del farmaco ritenuto sospetto.

È stata quindi eliminata la differenziazione in campi obbligatori e facoltativi, prevista nel precedente modello, in quanto essa poteva portare ad una compilazione parziale che non consentiva di fatto la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione.

Infine è predisposto un unico modello di scheda per segnalare le sospette reazioni avverse a **tutti i farmaci inclusi i vaccini**. I vaccini sono infatti soggetti al doppio monitoraggio della farmacovigilanza (come per tutti i farmaci) e della prevenzione, con il principale obiettivo di identificare e correggere rapidamente eventuali errori nel programma di immunizzazione al fine di garantire, in modo più efficiente e più sicuro, quel diritto alla salute rappresentato dalle vaccinazioni.

L'adozione di un modello unico di scheda, che tiene conto degli standard internazionali, semplifica la segnalazione di reazione avversa a vaccino, limita i possibili duplicati e velocizza le operazioni di inserimento in banca dati essendo previsto il suo invio al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria.

## Compilazione

Vengono di seguito riportate alcune motivazioni relative all'esistenza dei diversi campi che dovrebbero essere tenute in considerazione durante la compilazione.

**Paziente e data di insorgenza:** i dati di questa sezione sono importanti per l'identificazione del caso ed il riconoscimento di duplicati (insieme alle informazioni su farmaco e reazione).

*Per motivi di privacy non è possibile scrivere per esteso il nome e cognome del paziente; sarà comunque sufficiente riportare prima la lettera iniziale del nome seguita dalla lettera iniziale del cognome. L'indicazione della data di nascita, invece che dell'età, risulta essere particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino: infatti, le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilite. Le iniziali, insieme alla **data di nascita**, consentono di distinguere i casi, operazione necessaria soprattutto in occasione di segnalazioni di cluster di reazioni avverse da vaccini derivanti da una stessa struttura.*

*Inoltre la data di insorgenza della reazione insieme alle date di inizio e fine terapia sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa.*

*Il campo codice della reazione va compilato dal responsabile di farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento della scheda in banca dati.*

**Reazione:** la compilazione di questo campo è ovviamente fondamentale, oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. È opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro e meno fantasioso possibile considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse **a vaccini** è necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione. Di seguito sono riportati alcuni suggerimenti relativi alla descrizione delle reazioni da vaccino e alla definizione di caso.

*Nella sezione "esami di laboratorio e strumentali" vanno riportati i risultati, rilevanti ai fini della reazione avversa, degli esami effettuati e possibilmente*

le date a cui si riferiscono. La sola citazione dell'esame senza conoscere il risultato non è dirimente.

È importante anche precisare se la reazione è stata trattata e come. Il segnalatore può allegare alla scheda eventuali referti, lettere di dimissioni ospedaliera, relazioni cliniche rispettando comunque la tutela della privacy del paziente.

**Gravità:** l'importanza di una reazione avversa varia anche in relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni: media gravità o gravità moderata, ecc.

Una reazione è grave solo se:

- è fatale
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- ha provocato invalidità grave o permanente
- ha messo in pericolo la vita del paziente.

Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza.

In questo ultimo caso la scheda sarà compilata con i dati della madre, ma alla scheda stessa dovrà essere allegata un'accurata relazione clinica che oltre ai dati anamnestici dettagli la reazione a carico del feto o del neonato e l'esito della stessa.

**Esito:** analogamente alla gravità è importante riportare l'esito della reazione facendo attenzione alle voci poste al di sotto dell'esito "decesso": infatti ad esempio le frasi "il farmaco può aver contribuito" oppure "non dovuto al farmaco" sono relativi ai casi fatali. Nel campo "esito" andranno riportate anche le date di guarigione o di decesso.

**Farmaco sospetto:** è importante riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo, sia per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza nazionale ed internazionale previsti dalla legge. Inoltre nel caso dei farmaci generici, al nome del principio attivo deve essere aggiunto il nome dell'azienda. Senza questa informazione non sarà possibile procedere all'identificazione del medicinale coinvolto.

Deve essere indicato il dosaggio e non solo l'unità posologica (infatti per un dato farmaco potrebbero ad esempio esserci compresse da 250, 500 o 1000 mg).

In questa sezione è importante fornire anche le informazioni relative all'eventuale miglioramento della reazione avversa dopo la sospensione del farmaco e quando disponibile anche il dato sulla ri-somministrazione del farmaco (rechallenge).

Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'ora della som-

ministrazione ed il numero di dose (I, II III o di richiamo). Inoltre vanno specificati il lotto e la data di scadenza.

Non va tralasciata l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto: da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata. Anche le indicazioni vanno riportate nel modo più preciso possibile tenendo presente la classificazione internazionale delle malattie (ICD IX: international classification disease).

**Condizioni predisponenti:** la disponibilità di queste informazioni consente di accertare la presenza o meno di cause alternative al farmaco nel determinare la reazione avversa. In particolare nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare i dati anamnestici, la storia clinica e farmacologica rilevante. È opportuno anche specificare la sede dove è avvenuta la vaccinazione: ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino.

**Farmaci concomitanti:** l'informazione di eventuali farmaci concomitanti va acquisita soprattutto in relazione alle possibili interazioni. Nell'apposita sezione andrebbero riportate anche le altre possibili interazioni con integratori alimentari, prodotti erboristici, ecc. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione.

**Fonte e segnalatore:** il segnalatore deve essere chiaramente identificabile, anche se i suoi dati sono tutelati, in primo luogo perché spesso c'è la necessità di contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up ed inoltre perché non sono accettabili schede anonime. Qualora la fonte venga riportata come "Altro" deve essere specificata chiaramente la tipologia di segnalatore.

Per le reazioni gravi, tanto più se non previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o per le quali l'esito non è conosciuto al momento della segnalazione stessa, è opportuno far seguire la segnalazione iniziale da un aggiornamento sul caso.

La scheda compilata va inviata al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza per i successivi adempimenti ai sensi del D.lgs. 95/2003.

Per approfondimenti sulla Farmacovigilanza si rimanda alla lettura del volume IX di EudraLex disponibile all'indirizzo:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>

*tre penne per una penna bif*



*Inviaci tre penne sponsorizzate da aziende farmaceutiche  
e riceverai l'indispensabile penna bif*

***L'unica vera penna utile  
per la prescrizione appropriata!***

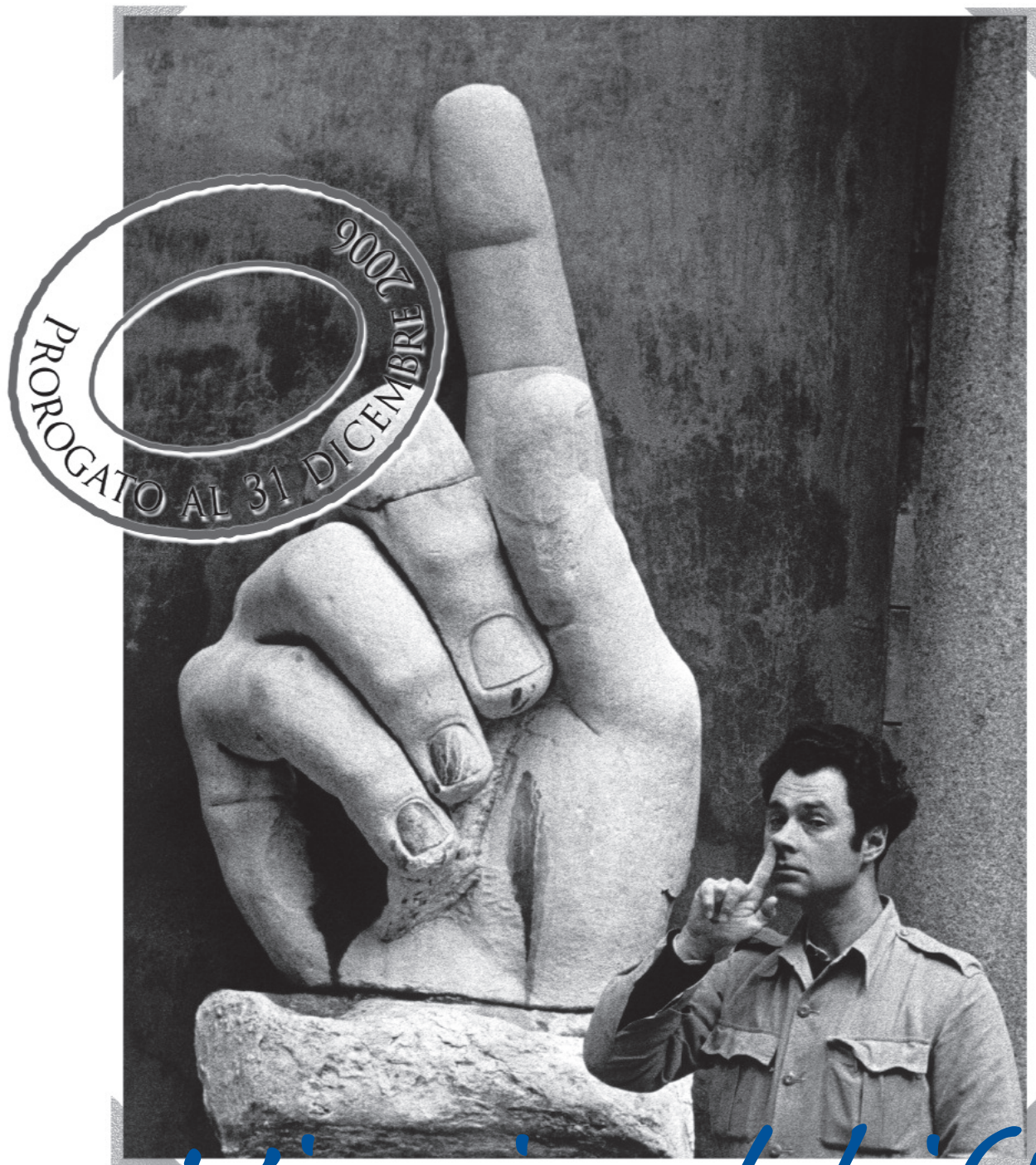


**LE PENNE RACCOLTE VERRANNO DONATE A SCUOLE O ENTI NON PROFIT**

Spedisci le penne indicando il tuo indirizzo a:  
Redazione del Bollettino d'Informazione sui Farmaci  
Via Bradano 3/c - 00199 Roma

**bif**

# FOTOGRAFARE LA RICERCA



*Vinci col bif!*

**Al vincitore una fotocamera digitale.  
Alle fotografie selezionate come meritevoli  
la mug targata bif!**



**bif**

lancia un secondo concorso fotografico per sensibilizzare i lettori sul concetto di ricerca, attraverso gli scatti fotografici di quanti seguono la rivista. È richiesto l'invio di due fotografie in bianco e in nero, accompagnate da una didascalia, dalla qualifica dell'autore e dalla liberatoria firmata dal soggetto eventualmente fotografato. Le foto partecipanti al concorso dovranno pervenire entro e non oltre il 31/12/2006. Per maggiori informazioni consultare il regolamento all'indirizzo: [www.test2it.com/concorsobif/](http://www.test2it.com/concorsobif/)