

bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XIII - N. 5 2006

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

EDITORIALE

- 193 Direct-to-consumer advertising.
Per informare o persuadere?

PANORAMI E PERCORSI

- 195 Il sistema di gestione delle carenze

AGGIORNAMENTI

- 197 Disturbo da Deficit di Attenzione con
Iperattività (ADHD): le tappe per un
uso razionale dei farmaci

QUESTIONARIO

- 204 Che cosa ne pensa di...

FARMACOVIGILANZA

- 205 Sicurezza dei farmaci in pediatria
- 210 Reazioni avverse ai farmaci nei bambini:
i dati della Rete Nazionale
di Farmacovigilanza
- 216 *Dear Doctor Letter*

- *Importanti indicazioni e informazioni di
sicurezza su veralipride (Agradil®),
deferiprone (Ferriprox®)*

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

- 217 Ricerche cliniche, metanalisi,
linee-guida: a chi credere?

BENE, BRAVO, BIFI

- 222 Antipsicotici atipici nella malattia
di Alzheimer

ATTIVITÀ EDITORIALI DELL'AIFA

- 226 Clinical Evidence. Un contributo utile
alla pratica clinica quotidiana
- 228 Il Rapporto Nazionale sulla
Sperimentazione Clinica

STRUMENTI DEL MESTIERE

- 230 L'inglese medico: migliorare la lettura

LA GALLERIA

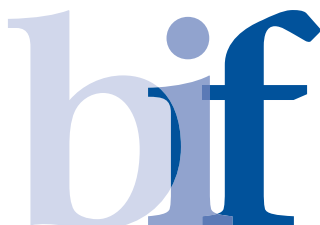
- 236 Il sottile confine tra salute e malattia

PAROLE IN CROCE

- 238 Farmaci orfani



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 dicembre 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
www.agenziafarmaco.it

A questo numero, oltre ai componenti del comitato scientifico e della redazione, hanno contribuito:
L. Bozzini, H. Bowles, A. Ceci, R. Coppari, R. Cuscito, R. Da Cas, L. De Fiore, R. Di Pasquale, E. Donnarumma, P. Mariotti, A.R. Marra, E. Matarangolo, F. Menniti Ippolito, F. Nonino, I. Pagano, P. Rossi, L. Sottosanti, C. Tomino, G. Traversa, M. Venegoni

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

Direct-to-consumer advertising. Per informare o persuadere?

Certi temi tornano. Già nel 2004 il Parlamento Europeo aveva respinto la proposta della Commissione UE di attenuare le disposizioni che vietano la pubblicità ai cittadini dei farmaci con obbligo di prescrizione. Ora la Commissione ci riprova; e chiede una riforma dell'intera legislazione farmaceutica europea, convocando un Forum sui farmaci*. Relativamente alla questione dell'informazione sui farmaci, nei primi documenti ufficiali è emerso un forte sostegno alla diffusione di un'informazione che "incontri i bisogni del paziente e del pubblico, e che sia affidabile e adatta agli utenti". Al momento però non è chiaro se, con il pretesto di discutere d'informazione al paziente, s'intenda rivedere anche le regole che fino ad oggi hanno tenuto lontano i cittadini dalla promozione farmaceutica. Ciò che viene dibattuto è la possibilità di creare una cooperazione pubblico-privato per fornire informazioni ai cittadini sui farmaci da prescrizione. In questo senso alcuni parlamentari europei e componenti del Comitato Direttivo del Pharmaceutical Forum hanno fatto esplicito riferimento al bisogno di rivedere l'articolo 88 della legislazione sulla pubblicità dei medicinali**. La nuova proposta sostiene che la promozione provvede anche ad informare pazienti e consumatori. Naturalmente non tutti sono d'accordo. Infatti, numerose associazioni europee, tra le quali Health Action International Europe (HAI-E), International Society of Drug Bulletins (ISDB) e Association Internationale de la Mutualité (AIM), hanno risposto congiuntamente all'iniziativa europea, sottolineando l'inadeguatezza di una cooperazione pubblico-privato per l'informazione al paziente dei farmaci con obbligo di prescrizione medica, dati gli interessi promozionali delle aziende.

“ Il diffondersi di forme di pubblicità sui farmaci diretta al paziente sta rendendo sempre più indistinto il confine tra promozione e informazione ”

L'informazione al paziente è certamente una parte essenziale dell'assistenza sanitaria. Tuttavia, il diffondersi di campagne di sensibilizzazione e prevenzione, cariche di potenzialità promozionali, finanziate dall'industria (spesso associate al fenomeno del "disease mongering", ossia commercio di malattie), sta rendendo sempre più difficile distinguere il confine tra promozione e informazione.

Attualmente solo negli USA e in Nuova Zelanda è consentita alle aziende la pubblicità diretta ai cittadini dei farmaci con obbligo di prescrizione medica. Questa decisione però non raccoglie il consenso di tutti gli interessati. In Nuova Zelanda sono stati gli stessi medici di base a chiedere al loro Ministro di vietare questo tipo di pubblicità. Essi sostengono che questa pratica sia molto dannosa per i pazienti e l'economia del paese. È stato stimato che, in meno di un anno, tra l'aprile 2002 e il gennaio 2003, un nuovo inalatore per l'asma prepotentemente pubblicizzato in TV sia costato al paese 2,7 milioni di dollari neozelandesi (equivalenti a 1,3 milioni di euro). Secondo gli stessi medici, il nuovo inalatore non

era adatto a tutti i pazienti malati di asma, ma poiché lo avevano visto in TV, molti di essi erano determinati a provarlo^{1,2}.

Negli Stati Uniti la spesa per questa forma di promozione da parte delle aziende è cresciuta rapidamente nel corso degli anni Novanta, fino a raggiungere nel 2000 i 2,47 miliardi di dollari. Il sensazionale aumento degli investimenti in pubblicità suggerisce che la promozione diretta ai cittadini ha un effetto importante sulle vendite dei medicinali da prescrizione. Da un'indagine condotta da un gruppo della University of British Columbia di Vancouver emerge che le richieste per farmaci da parte dei pazienti riescono ad influenzare in maniera significativa le prescrizioni dei medici³.

*Il Pharmaceutical Forum è stato indetto dalla Commissione Europea nel 2005 dopo che il G10 sui farmaci, riunitosi nella primavera del 2002, aveva presentato un rapporto finale in cui si suggeriva di adottare una serie di nuovi provvedimenti in campo farmaceutico. Il Forum è presieduto dalle Direzioni Generali Imprese e Industria e Salute e Tutela dei Consumatori della Commissione; ad esso partecipano anche rappresentanti dell'industria farmaceutica. Tre gruppi di lavoro, formati agli inizi del 2006, hanno lavorato, nel corso dell'anno, alla revisione di diversi aspetti del settore farmaceutico, tra i quali la questione dell'informazione al paziente (http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp_pf_en.htm).

**L'art. 88 della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio definisce le categorie di farmaci per le quali è vietata la pubblicità al pubblico.

Casi recenti che riaprono le controversie

Il ritiro dal mercato del rofecoxib da parte della Merck & Co., nel settembre 2004, e l'annuncio della Pfizer, nel dicembre dello stesso anno, di possibili rischi cardiaci associati ad alti dosaggi di celecoxib hanno riaperto, anche negli USA, le controversie sulle campagne pubblicitarie dei medicinali. Si tratta infatti, in entrambi i casi, di anti-COX-2 che erano stati fortemente reclamizzati al pubblico. Questi eventi rappresentano l'occasione per rivedere il ruolo della promozione sui farmaci in generale, e della pubblicità sui medicinali con obbligo di prescrizione in particolare. Secondo una ricerca, finanziata in parte dalla FDA, il 40% dei medici americani è convinto che la pubblicità diretta ai cittadini dei farmaci con obbligo di prescrizione abbia un effetto positivo sui pazienti e la pratica clinica, il 30% ritiene che abbia un effetto negativo, e il restante 30% non riscontra alcun effetto. Questo dato viene presentato con considerazioni opposte sia dai detrattori che dai sostenitori della pubblicità diretta al pubblico⁴. Rimane la preoccupazione di diversi autori che vedono

“Secondo l’OMS, la pubblicità al pubblico dovrebbe essere condotta limitatamente ai farmaci [...] senza obbligo di prescrizione da parte del medico”


spesso queste pubblicità spingersi ben al di là della semplice informazione per cercare di persuadere i consumatori ad utilizzare uno specifico medicinale. È chiaro, in questo come in altri campi, che se l'informazione fosse affidata alla pubblicità vi sarebbe comunque uno squilibrio evidente tra l'informazione sui rischi e quella sui benefici.

Le esperienze neozelandese e statunitense sembrano dimostrare che l'informazione diretta ai cittadini dei

farmaci da prescrizione esponga inevitabilmente ad un aumento dei consumi, dei costi e dell'informazione impropria e che a sua volta sia causa di problemi di sicurezza e sottostima dei rischi^{5,6}.

A questo proposito, alcune associazioni dei consumatori suggeriscono di utilizzare come standard per la definizione della promozione sui farmaci gli Ethical Criteria for Medicinal Drug Promotion accolti e promossi dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a partire dal 1988.

Secondo tali criteri, tutte le forme di promozione dei medicinali devono essere affidabili, accurate, obiettive, informative, equilibrate, aggiornate, e non devono contenere affermazioni fuorvianti od omissioni che possano indurre ad un utilizzo non appropriato del farmaco. Per questi motivi, sempre secondo l'OMS, la pubblicità al pubblico dovrebbe essere condotta limitatamente ai farmaci disponibili sul mercato senza obbligo di prescrizione da parte del medico⁷.

Per le agenzie regolatorie, che hanno soprattutto una missione di salute pubblica, questo sembra il punto di riferimento naturale per regolamentare il settore della promozione in un ambito particolarmente sensibile come quello della salute e della corretta terapia. 

Bibliografia

1. Kmietowicz Z. New Zealand GPs call for end to direct to consumer advertising. *BMJ* 2003; 326: 1284.
2. Toop L. The impact of advertising prescription medicines directly to consumers in New Zealand: lessons for Australia. *Aust Prescr* 2006; 29: 30-2.
3. Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, et al. Influence of direct to consumer advertising and patients' requests on prescribing decisions: two site cross sectional survey. *BMJ* 2002; 324: 278-9.
4. Berndt ER. To inform or persuade? Direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 325-8.
5. Relevant health information for empowered citizens. Joint Declaration of HAI Europe, ISDB, AIM, BEUC, Medicines in Europe Forum.
6. AIM and ESIP joint position on Pharmaceutical Forum priority topics, 29 September 2006.
7. Ethical Criteria for Medicinal Drug promotion. WHO, 1988

Il sistema di gestione delle carenze

Il sistema di gestione delle carenze dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) costituisce uno strumento che ha l’obiettivo di raccogliere le segnalazioni relative ai difetti di distribuzione ed effettiva disponibilità delle specialità medicinali verificatesi nel mercato nazionale e di valutarne il livello di criticità.

La carenza è riferita alla temporanea mancata disponibilità in commercio sul mercato nazionale di un determinato medicinale, a causa di diversi motivi, quali:

- problemi legati alla produzione (ad esempio linee produttive);
- cessata commercializzazione del medicinale dovuta a ragioni di mercato;
- trasferimento della titolarità dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC)

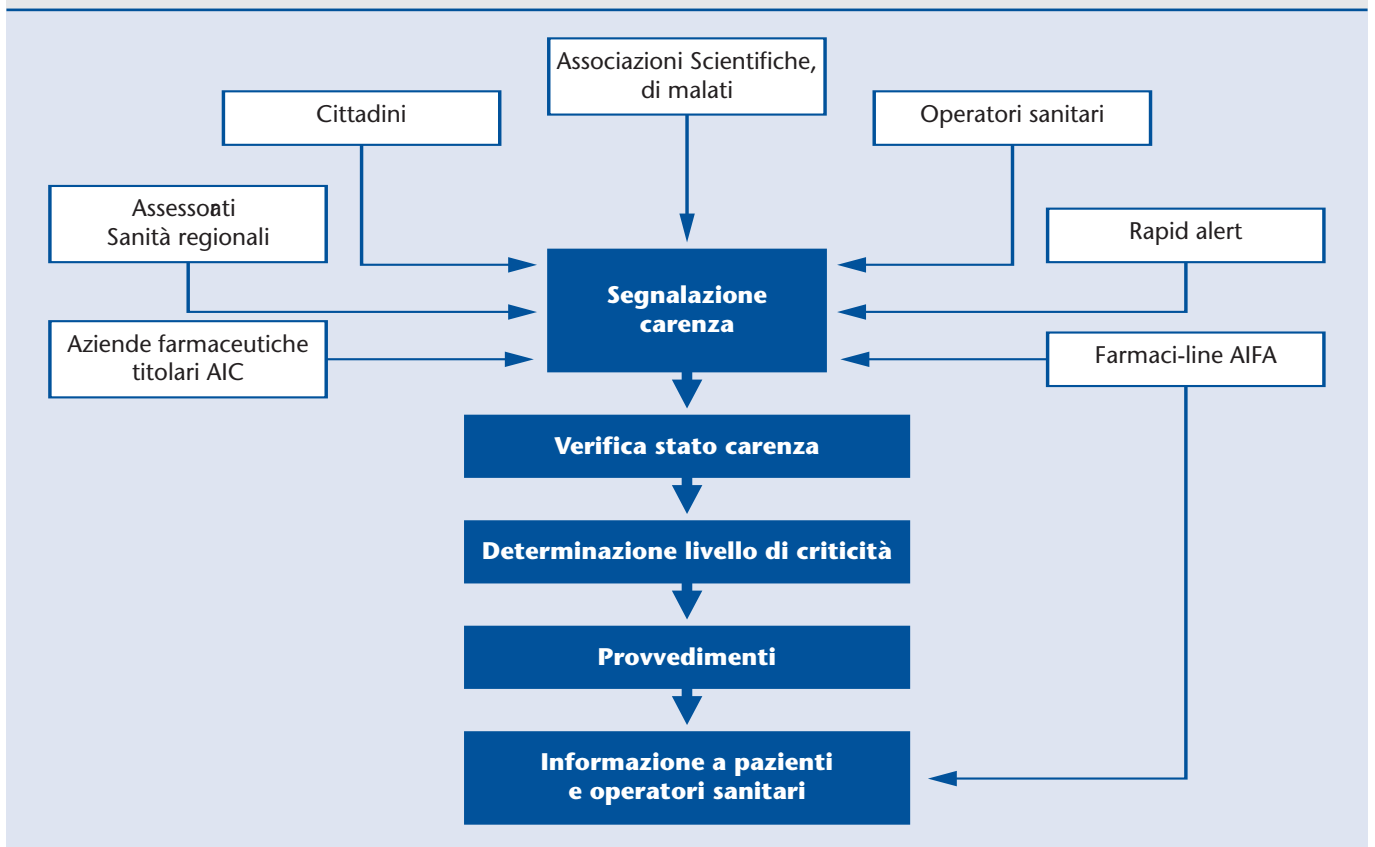
- del farmaco ad altra azienda farmaceutica;
- difficoltà di approvvigionamento dei principi attivi;
- ritiro di lotti dovuto a modifica degli stampati.

La procedura di gestione delle carenze è coordinata dall’Ufficio Autorizzazioni Officine in collaborazione con il Servizio di Informazione sui Farmaci, Farmaci-line, dell’AIFA.

Le segnalazioni di carenze possono pervenire da parte di società titolari dell’AIC, dagli assessorati alla sanità regionali, dagli operatori sanitari (medici o farmacisti), dai pazienti, da associazioni scientifiche e di malati, da altri uffici AIFA e da segnalazioni di rapid alert* nazionali e/o comunitari (figura 1).

Le aziende farmaceutiche che prevedono di non

Figura 1 – Fasi del processo di gestione delle carenze.



*Procedura che si applica nel caso in cui si riscontrano medicinali con difetti di produzione o di qualità che costituiscono un potenziale rischio per la salute o per la vita, o potrebbero causare malattia. Il rapid alert viene distinto in tre classi in base alla valutazione del probabile rischio per il paziente.

essere in grado di assicurare la regolare fornitura delle proprie specialità medicinali^{1,2} sono tenute a darne comunicazione all'AIFA non meno di due mesi prima dell'interruzione della commercializzazione, specificandone le motivazioni, la causa e il periodo presumibile di durata dell'interruzione della produzione e della distribuzione delle stesse.

In caso di segnalazioni di carenze vengono sempre contattate le società titolari delle AIC; la *verifica* della carenza viene effettuata mediante l'analisi del numero e della tipologia delle segnalazioni pervenute nonché dei dati di vendita riferiti alla specialità carente. Inoltre, in funzione dell'entità della carenza, viene eseguita una valutazione di carattere clinico per l'individuazione di alternative terapeutiche.

Alla verifica segue la determinazione del *livello di criticità* della carenza, la quale si basa sulla valutazione di specifici parametri. In primo luogo, vengono presi in considerazione il motivo che ha causato la carenza stessa e la sua presunta durata. Rispetto alla dimensione dell'utilizzo della specialità

medicinale carente, viene eseguita una ricerca su analoghi registrati in Italia con lo stesso principio attivo e la medesima indicazione terapeutica oppure eventualmente analoghi commercializzati in un altro Paese.

Una volta individuati i medicinali analoghi a quello carente, l'AIFA verifica la loro disponibilità nella regolare catena di distribuzione.

“Alla verifica della carenza segue la determinazione del livello di criticità della carenza, la quale si basa sulla valutazione di specifici parametri”

Nel caso in cui in Italia non fossero commercializzati analoghi della specialità carente, l'AIFA può concedere alle strutture sanitarie che ne fanno richiesta l'autorizzazione all'importazione.

La richiesta per l'importazione deve essere inoltrata all'Ufficio Autorizzazione Officine che, dopo averne valutato il contenuto, rilascia un nulla osta di importazione.

Un esempio di provvedimento assunto dall'AIFA per garantire ai pazienti un regolare approvvigionamento del farmaco è offerto dalla tiopronina, che risulta carente in Italia per problemi produttivi dal 2004. In questo caso, l'AIFA ha avviato le procedure per l'importazione di specialità medicinali contenenti tiopronina autorizzate all'estero, richiedendo, inoltre, una valutazione clinica da parte di specialisti che hanno indicato come alternative terapeutiche alla tiopronina nel trattamento della cistinuria la penicillamina e il captopril.

In casi particolari, l'AIFA ha autorizzato, con specifiche determinazioni³, alcune aziende farmaceutiche ad importare le specialità medicinali carenti e a fornirle, a titolo gratuito e su specifica richiesta, alle strutture sanitarie. Le specialità medicinali che hanno già seguito l'iter sopra descritto sono l'Idrocortisone, il Florinef®, il Glucantim®, il Berinert®, l'Haemocompletan® e il Propycil®. **bif**

Bibliografia

1. D.M. 11 maggio 2001. "Definizione di procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali nel mercato nazionale". G.U. n. 124 del 30/05/2001.
2. D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219. "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE". G.U. n. 142 del 21/06/2006.
3. www.agenziafarmaco.it (area di attività "Produzione e Controllo"; sezione "Attualità").

Box

SIRIO-CARENZE

SIRIO-Carenze è uno strumento informativo, di prossima attivazione, che si porrà come interfaccia tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche in modo da consentire in caso di carenze un intervento più efficace ed efficiente da parte dell'Agenzia. In particolare, a SIRIO-Carenze, disponibile on

line (<https://sis.sanita.it/dativen>), potranno accedere sia il personale addetto dell'AIFA sia quello delle aziende farmaceutiche. Per facilitare le attività di segnalazione da parte delle aziende è stato previsto il medesimo accesso già esistente per le comunicazioni dei dati di vendita.

Il sistema consentirà alle singole aziende farmaceutiche di inserire la segnalazione del medicinale carente indicando il motivo, la data di segnalazione, la data di inizio e quella prevista di fine carenza.

Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD): le tappe per un uso razionale dei farmaci

Riassunto

Il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD, dall'inglese *attention deficit hyperactivity disorder*) è un disordine dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato da inattenzione e impulsività/iperattività. La prevalenza riportata in letteratura di questa sindrome è stimata tra il 2 e il 4%. La diagnosi si basa sull'osservazione clinica e sulla raccolta di informazioni fornite da fonti multiple. La terapia necessita un approccio multimodale che combina interventi psicosociali con terapie mediche. Per garantire l'uso appropriato del farmaco di scelta, il metilfenidato, viene istituito un registro nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco. Il registro è stato sviluppato sulla base di un protocollo realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare.

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a childhood neuropsychiatric developmental disorder characterized by inattention, hyperactivity and impulsiveness.

In literature, prevalence of the syndrome is estimated between 2% and 4% of school-age children. Diagnosis is based on clinical observation and collection of information coming from several sources. The treatment approach is multimodal and consists in the association of stimulant medication and/or behaviour therapy. In order to manage the appropriateness of use of the drug of election, methylphenidate, an Italian national registry will be implemented by the National Health Institute and the Italian Medicines Agency (AIFA). The register has been created on the basis of a protocol prepared by a multidiscipline working group.

Scenario

Il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD) è una patologia neuropsichiatrica ad esordio in età evolutiva, caratterizzata da inattenzione, impulsività e iperattività.

Nel nostro paese la prevalenza del disturbo è stimata tra il 2-4% della popolazione in età scolare; quella delle forme particolarmente gravi (Disturbo Ipercinetico della classificazione ICD-X dell'OMS) è stimata nell'1% della popolazione in età scolare.

Il disturbo può presentarsi con differenti manifestazioni cliniche e può compromettere numerose tappe dello sviluppo e dell'integrazione sociale del bambino predisponendolo ad una patologia psichiatrica o ad una condizione di disagio sociale. Sulla base di evidenze neuropsicologiche, genetiche e neuro-radiologiche è oggi giustificata la definizione psicopatologica dell'ADHD quale disturbo neurobiologico che si manifesta come alterazione nell'elaborazione delle risposte agli stimoli ambientali. La sintomatologia è in relazione alla qualità dell'integrazione scolastica e familiare.

L'ADHD è una condizione molto complessa e variabile dal punto di vista clinico; il suo trattamento necessita dell'intervento multidisciplinare di specialisti, con la collaborazione tra pediatra, genitori e insegnanti guidati da neuropsichiatri e psicologi. Nonostante i progressi fatti nella valutazione, diagnosi e trattamento dei pazienti affetti da ADHD, la gestione di questo disordine rimane ancora controversa. Le opinioni differenti e contrastanti riguardo l'ADHD hanno causato confusione nelle famiglie, nei medici e negli educatori. Il dibattito ha posto l'attenzione sulla necessità di diagnosticare e trattare il disordine in modo specifico.

“Le opinioni differenti e contrastanti riguardo l'ADHD hanno causato confusione nelle famiglie, nei medici e negli educatori”

Il percorso del metilfenidato in Italia

Negli ultimi anni negli Stati Uniti l'impiego di psicostimolanti, tra cui metilfenidato e amfetamine, per il trattamento farmacologico dell'ADHD, ha sollevato un forte dibattito incentrato principalmente sulla facile reperibilità e frequente prescrizione di queste sostanze, oltre che su un loro potenziale abuso. Negli USA la diagnosi di ADHD viene formulata dal medico di base e il primo approccio è quello farmacologico; ne consegue che ad un alto tasso di diagnosi, spesso errate, siano associati trattamenti inappropriati. Nel contesto europeo, invece, l'approccio all'ADHD è multidisciplinare e la terapia farmacologica viene riservata ai casi gravi e nell'ambito di un programma multimodale (psicoterapia e farmacoterapia).

Il metilfenidato è utilizzato nel trattamento di pazienti affetti da disturbi dell'attenzione con o senza iperattività e da narcolessia (incontrollabile desiderio di dormire o improvvisi attacchi di sonno profondo). Questo farmaco è uno stimolante centrale, variante dell'amfetamina, e come tale appartiene ai farmaci d'abuso regolamentati dal DPR 309/90, recentemente modificato dalla Legge 21/02/2006 n. 49. Si tratta di un medicinale messo a punto negli anni '50 e registrato nel 1958 in Italia con il nome commerciale di Ritalin®, che nel 1989 è stato sospeso dal commercio con decisione autonoma della ditta produttrice (Ciba-Geigy).

Nell'ottobre del 2000 la Commissione Unica del Farmaco (CUF), su richiesta di Società rappresentanti la Pediatria di Base e la Neuropsichiatria Infantile, ha invitato la ditta Novartis, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), a presentare richiesta per la reintroduzione sul mercato italiano del metilfenidato. La Novartis ha accettato dando disponibilità per una nuova registrazione e commercializzazione del prodotto.

Nel settembre del 2001 la CUF ha deliberato la reintroduzione in Italia del farmaco, vincolandola alla predisposizione di un piano terapeutico per la sua prescrizione nei centri specializzati in collaborazione con le Regioni, in modo tale da garantire la massima tutela dei bambini potenzialmente trattati mediante un uso razionale del farmaco.

Alla fine del 2002 la Direzione Generale dei Farmaci ha attivato la procedura per la nuova autorizzazione all'immissione in commercio per il Ritalin® con le indicazioni terapeutiche di disturbo dell'attenzione con iperattività e narcolessia.

Nel marzo 2003 si è svolta a Cagliari la Conferenza Nazionale di Consenso sull'ADHD, a cui hanno partecipato tutti i rappresentanti delle Società Scientifiche interessate, delle associazioni dei genitori e dei servizi preposti alla presa in carico dei pazienti con disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva; sono stati messi in luce i punti cruciali per utilizzare tutti gli strumenti terapeutici esistenti, per ottimizzare il trattamento dei soggetti affetti da questa sindrome.

Nell'arco del 2004 le procedure di reintroduzione in commercio del Ritalin® sono state portate avanti da parte della Novartis. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approntato un nuovo schema di decreto all'AIC e ha contrattato il prezzo della specialità medicinale, dispensabile dal Servizio Sanitario Nazionale.

Per facilitare la definizione di un valido percorso terapeutico, comprendente l'uso del metilfenidato, è stato istituito e predisposto un registro nazionale coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'AIFA, la Conferenza permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome di

Trento e Bolzano e il Ministero dello Salute. Il 28 giugno 2004 è stato istituito un Comitato scientifico, nell'ambito di questa collaborazione tra AIFA, Ministero e ISS, incaricato di predisporre il Registro Nazionale dell'ADHD.

I lavori del Comitato si sono conclusi con:

- la stesura del protocollo del Registro;
- la definizione delle procedure operative;
- la lista dei Centri clinici accreditati alla diagnosi e alla terapia dell'ADHD identificati dalle singole Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano (Centro di riferimento);
- la predisposizione informatica del Registro.

“Per facilitare la definizione di un valido percorso terapeutico, comprendente l'uso del metilfenidato, è stato istituito e predisposto un Registro Nazionale”

Il progetto del Registro

Il Registro vincola la prescrizione del metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro di Riferimento. Il protocollo prevede che la terapia con metilfenidato debba essere iniziata dal neuropsichiatra infantile e la prima prescrizione debba avvenire presso il Centro di Riferimento indicato dalla Regione. Il piano terapeutico, personalizzato per ogni bambino, prevede il controllo clinico da parte del neuropsichiatra infantile del Centro di Riferimento dopo una e quattro settimane di terapia per la valutazione di efficacia e tollerabilità. Qualora venga deciso di mantenere la terapia saranno programmati controlli clinici dopo i primi cinque mesi e, successivamente, almeno ogni sei mesi. Il piano terapeutico deve riportare la durata prevista del trattamento (massimo sei mesi, rinnovabili). La valutazione dei periodi intermedi sarà effettuata dal neuropsichiatra infantile delle strutture territoriali in collaborazione con il pediatra di famiglia. In questi controlli intermedi, il neuropsichiatra infantile delle strutture territoriali o il pediatra possono effettuare la prescrizione del farmaco, attenendosi a quanto previsto dal Piano Terapeutico del Centro di Riferimento che dovrà accompagnare (in copia) la ricetta. Almeno una volta all'anno il trattamento farmacologico sarà interrotto per verificare la possibilità di continuare il trattamento della sindrome con la sola terapia psico-comportamentale.

Il quadro clinico sarà monitorato attentamente per verificare intensità dei sintomi, compromissione globale, eventuale comorbidità e/o comparsa di complicanze, efficacia e tollerabilità degli interventi terapeutici.

L'ISS è responsabile della qualità e veridicità dei dati presenti nel database centrale e presso i Centri di Riferimento Regionali. I dati relativi ad ogni bambino iscritto nel Registro saranno immessi sul modulo di arruolamento e di follow-up presenti su un'area protetta del portale dell'Istituto, attraverso cui i centri, i servizi territoriali di neuropsichiatra infantile e i pediatri potranno accedere tramite un accesso riservato (www.iss.it/adhd/).

Ad oggi l'unico modo per poter usufruire del metilfenidato è costituito dall'importazione dall'estero tramite il Servizio di Farmacia di Aziende Ospedaliere, ASL, IRCCS e Centri Specializzati

previa autorizzazione dell'AIFA (Decreto 11 febbraio 1997) e successiva dispensazione ai pazienti in regime di day-hospital dopo consenso informato scritto dei genitori, illustrato anche al bambino in maniera adeguata alla sua età.

Tale percorso prescrittivo espone a maggiori rischi circa il reale controllo della terapia e ad eventuali casi di abuso.

L'obiettivo del Registro è di armonizzare la gestione globale dei pazienti affetti da ADHD, tramite la rete dei neuropsichiatri e dei centri di riferimento regionali coordinati dall'ISS. L'operato della rete potrebbe essere poi esteso alle altre patologie neuropsichiatriche per promuovere la salute mentale di bambini e adolescenti. Considerato, infatti, l'uso di psicofarmaci nei bambini e negli adolescenti per una vasta gamma di condizioni cliniche, sono necessari strumenti che permettano un monitoraggio a più lungo termine e su più vasta scala nella popolazione pediatrica, per migliorare il profilo di sicurezza di tali farmaci.

Il percorso diagnostico terapeutico

L'istituzione del Registro facilita la possibilità di effettuare la prescrizione del metilfenidato.

In accordo con quanto formulato dalla Consensus Conference di Cagliari, infatti, il percorso diagnostico terapeutico è delineato dai seguenti punti contemplati nel Registro:

- la diagnosi di ADHD deve basarsi sulla classificazione del DSM-IV* per una valutazione accurata del bambino, condotta da operatori della salute mentale dell'età evolutiva con specifiche competenze sulla diagnosi e terapia dell'ADHD e sugli altri disturbi che possono mimarne i sintomi (diagnosi differenziale) o che possono associarsi ad esso (comorbidità). Tale valutazione deve sempre coinvolgere oltre al bambino, i suoi genitori e gli insegnanti: devono essere raccolte, da fonti multiple, informazioni sul comportamento e la compromissione funzionale del bambino, e devono sempre essere considerati sia i fattori culturali che l'ambiente di vita. Già a partire dal percorso diagnostico è essenziale la partecipazione e comunicazione del pediatra di famiglia, referente per la salute del bambino.

*Il DSM-IV opera classificazioni ampiamente compatibili con quelle proposte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nella XI revisione della Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari correlati (ICD XI).

- L'ADHD va considerato come una malattia cronica con picco di prevalenza in età scolare. Scopo principale degli interventi terapeutici svolti dagli operatori dell'età evolutiva deve essere quello di migliorare il benessere globale

(la salute) del bambino. In particolare gli interventi terapeutici sono tesi a: migliorare le relazioni interpersonali con genitori, fratelli, insegnanti e coetanei; diminuire i comportamenti dirompenti e inadeguati; migliorare

Box

I FARMACI PER L'ADHD

La terapia

Le modalità terapeutiche per l'ADHD sono quella comportamentale, con vari interventi psicosociali, e quella farmacologica. Secondo la maggior parte degli autori il metilfenidato rappresenta oggi il farmaco di scelta.

I disturbi della condotta, dell'apprendimento e dell'interazione sociale richiedono invece interventi psicosociali, ambientali e psicoeducativi, centrati sulla famiglia, sulla scuola e sui bambini.

Gli psicostimolanti: metilfenidato

Gli psicostimolanti sono considerati la terapia più efficace per l'ADHD e il metilfenidato è il farmaco di cui, fino ad oggi, è stata raccolta la maggiore esperienza.

Gli psicostimolanti agiscono sui trasportatori per le monoamine: il metilfenidato modula soprattutto la quantità di dopamina, e di noradrenalina, presente nello spazio inter-sinaptico. Potenzia una trasmissione dopaminergica deficitaria e attenua uno stato di iperattività dopaminergica. È in grado di migliorare l'inibizione delle risposte, la memoria di lavoro e i processi di discriminazione degli stimoli.

• Farmacocinetica e farmacodinamica

Nei bambini, il picco delle concentrazioni ematiche è raggiunto dopo circa 2 ore dalla somministrazione orale, con una durata di azione di 1-4 ore e una emivita di 2-3 ore. La relazione dose/risposta del farmaco è molto variabile, ed è associata alla fase di incremento dei livelli ematici del farmaco così che il dosaggio deve essere individualizzato. Nei paesi in cui il farmaco è in commercio, è disponibile in compresse da 5-10-20 mg; negli USA anche in capsule a rilascio lento da 20 mg. In considerazione del profilo cinetico e dinamico, è necessario somministrare più dosi giornaliere. Alla sospensione, alcuni bambini possono mostrare un effetto *rebound* con

esacerbazione dei disturbi comportamentali, effetto che può essere prevenuto con uno schema terapeutico con un dosaggio maggiore al mattino seguito da dosi inferiori durante la giornata, o usando formulazioni a rilascio controllato.

• Efficacia

I risultati di alcuni studi clinici controllati hanno evidenziato che il metilfenidato è efficace in circa il 70% dei bambini con ADHD. L'effetto terapeutico è rapido. Una settimana di trattamento è in genere sufficiente per ottenere benefici valutabili anche in ambito scolastico: aumento dell'attenzione, della capacità di portare a termine i compiti assegnati, oltre ad una riduzione dell'impulsività, della distrazione e delle interazioni interpersonali conflittuali. Negli studi finora condotti è stato notato che la stessa dose di metilfenidato può tuttavia produrre in bambini con ADHD cambiamenti in positivo, in negativo o nulli, in base al metodo di valutazione usato. Questo paradosso evidenzia l'eterogeneità dei metodi di valutazione finora utilizzati nelle sperimentazioni cliniche, che vanno da una soggettiva percezione di miglioramento da parte dei genitori, a valutazioni cliniche ambulatoriali, fino all'analisi del rendimento scolastico del bambino. Circa il 30% dei bambini con ADHD non risponde al metilfenidato. I fattori che sembrano limitare l'efficacia del farmaco sono: la predominanza di ansia e depressione nel quadro sintomatologico (sintomi che nei bambini con ADHD il metilfenidato migliora), la concomitanza di lesioni organiche e neuroevolutive, e la presenza di condizioni socioeconomiche ed ambientali sfavorevoli. Tutti elementi che conducono anche alla difficoltà ed eterogeneità della definizione diagnostica di

questa sindrome. Mentre l'efficacia nel breve periodo è ben documentata, pochi sono stati finora gli studi che hanno analizzato gli effetti a lungo termine del metilfenidato. I risultati ottenuti non hanno evidenziato nei pazienti trattati un miglior inserimento sociale o il raggiungimento di più alti livelli di scolarità rispetto ai controlli. Ne consegue che le evidenze a tutt'oggi disponibili supportano l'uso del farmaco solo per un periodo di breve durata e nell'ambito di una terapia non solo farmacologica.

• Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più comuni degli psicostimolanti e del metilfenidato in particolare sono diminuzione di appetito, insonnia e irritazione gastrointestinale: l'insonnia può essere prevenuta evitando le somministrazioni serali, la mancanza di appetito e i disturbi gastrointestinali somministrando il farmaco dopo i pasti. Quando il farmaco è somministrato correttamente, cefalea e dolori addominali sono rari, temporanei e raramente impongono la modifica o la sospensione della terapia. Rare, seppur documentate, sono la neutropenia e l'eosinofilia.

In individui predisposti, possono verificarsi o peggiorare movimenti involontari, tic e idee ossessive. In alcuni bambini, possono indurre variazioni rapide del tono dell'umore con aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, eccessiva euforia, irritabilità, tristezza (disforia). Nei bambini, dosi elevate di farmaco possono indurre, paradossalmente sedazione e diminuzione delle capacità di apprendimento. Nei bambini l'abuso e la dipendenza sono praticamente inesistenti. Diversi studi mostrano peraltro che adolescenti con ADHD in terapia con psicostimolanti dall'infanzia presentano minore incidenza di abuso di

le capacità di apprendimento scolastico; aumentare le autonomie e l'autostima; migliorare l'accettabilità sociale del disturbo e la qualità della vita dei bambini affetti. I genitori devono essere informati, in modo compren-

sibile ed esaustivo, della natura del disturbo e delle specifiche modalità educative, delle diverse strategie terapeutiche possibili, dei Centri di Riferimento per la malattia e delle Associazioni delle famiglie.

sostanze psicotrope rispetto ad adolescenti che, da bambini, non avevano ricevuto alcun trattamento farmacologico per ADHD. Possibili effetti sull'accrescimento staturale-ponderale sono stati segnalati nei trattamenti prolungati ma sono necessari studi con follow-up più lungo, standardizzati per stadio puberale e con valutazione accurata dei parametri ausologici.

Il metilfenidato può interferire con l'effetto dei farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (sedativi, anti-convulsivanti ed antidepressivi). Richiede inoltre cautela l'uso concomitante di decongestionanti nasali che contengono stimolanti (quali la pseudoefedrina): l'effetto additivo può dar luogo a tachicardia e palpitazioni. I soggetti in trattamento con psicostimolanti sono a maggior rischio di eventi cardiovascolari. Il rischio è in funzione diretta dell'età: minore nei bambini, maggiore negli adolescenti e negli adulti. È necessario sottoporre tutti i soggetti a ECG e valutazione cardiologica prima dell'inizio della terapia e, periodicamente, nel corso del trattamento.

I farmaci non-psicostimolanti (noradrenergici)

Numerosi farmaci, in grado di bloccare in maniera più o meno selettiva la ricaptazione della noradrenalina, sono efficaci nella terapia dell'ADHD. Il sistema noradrenergico modula la funzione di numerose aree cerebrali coinvolte nei meccanismi di vigilanza, allerta ed attenzione. I farmaci in grado di modulare la funzione noradrenergica sono: antidepressivi triciclici, agonisti alfa-2 adrenergici, bloccanti selettivi del *reuptake* della noradrenalina. Alcuni di tali farmaci presentano però minore tollerabilità (desipramina: effetti anticolinergici e rischio di cardiotoxicità), tolleranza agli effetti

terapeutici dopo alcuni mesi (clonidina). Altri (ad es. atomoxetina, non in commercio in Italia) hanno dimostrato efficacia e tollerabilità simile agli psicostimolanti, senza potenziale d'abuso.

Atomoxetina

L'EMA ha recentemente approvato con procedura di mutuo riconoscimento l'atomoxetina, un inibitore selettivo del *reuptake* della noradrenalina per la terapia dell'ADHD in bambini al di sopra dei 6 anni di età, adolescenti e adulti.

L'atomoxetina è stata dapprima introdotta sul mercato negli USA nel novembre del 2002 e poi successivamente nel Regno Unito nel maggio del 2004.

L'efficacia dell'atomoxetina è stata valutata attraverso 8 studi controllati verso placebo condotti in circa 1500 pazienti, di cui più di 1000 erano bambini e adolescenti. Alcuni dei pazienti, sia pediatrici che adulti, sono stati seguiti in studi in aperto per vari anni (periodo di tempo superiore a 3 anni) per ottenere dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza del trattamento a lungo termine. Ad oggi non vi sono chiare evidenze circa l'efficacia a lungo termine e all'effettiva necessità di un trattamento protratto oltre i 3-6 mesi.

Riguardo la sicurezza del farmaco va sottolineato che, nel corso del 2005, sia l'EMA che la Food and Drug Administration (FDA) hanno allertato il personale medico e i pazienti circa l'aumentato rischio di pensieri suicidari in bambini e adolescenti in terapia con l'atomoxetina. L'incremento del rischio suicidario è stato identificato in una meta-analisi di alcuni trial della durata da sei a diciotto settimane. Lo studio ha dimostrato che lo 0,4% dei bambini trattati con atomoxetina manifesta pensieri suicidari mentre in quelli trattati con placebo non si è registrato nessun caso del

genere. Un'analisi simile è stata eseguita anche tra adulti con ADHD o con depressione: in questi soggetti non si è avuto incremento di comportamenti autolesionistici. Le autorità regolatorie hanno deciso di far inserire nella scheda tecnica del prodotto le avvertenze aggiornate sul rischio di ideazione e comportamento suicidario, per richiamare l'attenzione sul fatto che i ragazzi che stanno iniziando la terapia a base di atomoxetina devono essere controllati attentamente per monitorare eventuali manifestazioni anomale del comportamento, pensieri suicidari o peggioramenti del quadro clinico psichiatrico.

Particolare attenzione va anche rivolta agli effetti cardiovascolari che possono essere indotti dal farmaco. L'FDA ha recentemente chiesto ai produttori di farmaci stimolanti utilizzati nel trattamento dell'ADHD di aggiungere un nuovo avvertimento sugli effetti avversi per il sistema cardiovascolare mentre ha respinto le raccomandazioni segnalate da un gruppo di esperti favorevoli al "black box" riguardante il possibile rischio di morte improvvisa (*sudden death*): questa informazione è stata inserita nelle avvertenze generali del farmaco. L'FDA aveva inviato nel maggio 2006 una lettera direttamente agli sponsor per rinforzare le precauzioni per l'uso. Da parte di una nota casa produttrice è stato prodotto e aggiunto un nuovo avviso circa i rischi di eventi cardiovascolari e psichiatrici prodotti da atomoxetina nel trattamento dell'ADHD. È possibile che il rischio riferito a questo farmaco rifletta le differenze nel meccanismo d'azione dell'atomoxetina.

È chiaro che, una volta disponibile in Italia, anche questo farmaco verrà sottoposto alle stesse procedure di erogazione e monitoraggio (il registro) del metilfenidato.

- Ogni intervento va adattato alle caratteristiche del soggetto in base all'età, alla gravità dei sintomi, ai disturbi secondari, alle risorse cognitive, alla situazione familiare e sociale. Gli interventi psicologici prevedono il lavoro con il paziente, con i genitori e con gli insegnanti. Gli interventi psico-comportamentali sono adeguati per le forme di ADHD in età prescolare, per le forme meno gravi o con prevalenza del deficit di attenzione, per le forme senza grave impulsività, aggressività o disturbi della condotta o quando esista indisponibilità della famiglia o del soggetto anche all'intervento farmacologico. Sono particolarmente opportuni in presenza di disturbi dell'apprendimento e di disturbi d'ansia.
- L'eventuale intervento farmacologico dovrebbe essere intrapreso solo se indicato da un neuropsichiatra infantile, in accordo con le evidenze riconosciute dalla comunità scientifica internazionale e tenuto conto degli aspetti psicologici e sociali del bambino e della sua famiglia. Tale intervento va sempre discusso con i genitori e spiegato al bambino in maniera adeguata al suo livello cognitivo, presentandolo come un ausilio agli sforzi intrapresi e non come la soluzione "automatica" dei problemi, con attenta valutazione delle implicazioni psicologiche della somministrazione del farmaco. La prescrizione farmacologica deve essere sempre preceduta da un consenso informato firmato dai genitori o dai tutori legali. Gli psicostimolanti (e il metilfenidato in particolare) sono i farmaci di prima scelta quale parte di un piano multimodale di trattamento per bambini con forme gravi e invalidanti di ADHD.
- Dopo aver considerato le possibili controindicazioni, gli effetti indesiderati e le possibili alternative farmacologiche e non, la terapia con metilfenidato deve essere iniziata dal neuropsichiatra infantile dopo aver valutato tutte le informazioni disponibili e sentiti gli altri operatori sanitari e sociali (psicologo, pediatra di famiglia, assistente sociale, ecc.) che si prendono cura della salute del bambino e della sua famiglia. **bf**

Gruppo di lavoro multidisciplinare sul metilfenidato

- A. Addis (Agenzia Italiana del Farmaco, Roma)
 D. Besana (Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Infantile Arrigo, Alessandria)
 M. Bonati (Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano)
 C. Calzone (Ospedale Matera)
 A. Costantino (Neuropsichiatria Infantile Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e R. Elena, Milano)
 P. Curatolo (Neuropsichiatria Infantile, Università Tor Vergata, Roma)
 A. Loizzo (Istituto Superiore Sanità, Roma)
 N. Martini (Agenzia Italiana del Farmaco, Roma)
 G. Masi (Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris, Pisa)
 P. Panei (Istituto Superiore Sanità, Roma)
 P. Popoli (Istituto Superiore Sanità, Roma)
 P. Rossi (Agenzia Italiana del Farmaco, Roma)
 P.L. Tucci (Federazione Italiana Medici Pediatri, Firenze)
 S. Vella (Istituto Superiore Sanità, Roma)
 A. Zuddas (Neuropsichiatria Infantile Università Cagliari)

Bibliografia di riferimento

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC, 1994.
2. American Academy of Pediatrics. Diagnostic evaluation of the child with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2000; 105: 1158-70.
3. American Academy Child & Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the use of stimulant medication in children, adolescent and adults. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 2002; 41: 26S-49.
4. Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Linee-guida per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva. Diagnosi e la terapia farmacologica (Masi G, Zuddas A, eds). *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva* 2004; 24 (Suppl. 1): 41-87.
5. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Suppl. 1): I-7-I-30.
6. World Health Organisation. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, 10th revision. Geneva: World Health Organisation; 1992.
7. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PJ, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351: 429-33.
8. Besoli G, Venier D. Il disturbo di attenzione con iperattività: indagine conoscitiva tra i pediatri di famiglia in Friuli-Venezia Giulia. *Quaderni acp* 2003; X: 8-9.

9. Gallucci F, Bird HR, Berardi C, Gallai V, Pfanner P, Weinberg A. Symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: findings of a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1051-8.
10. Marchini L, Puzzo F, Pirella A, et al. Se non sta fermo solo in USA scatta la ricetta. *Occhio Clinico Pediatria*; 4: 12-4.
11. Corbo S, Marolla F, Sarno V, Torrioli MG, Vernacotola S. Prevalenza dell'ADHD in bambini seguiti dal Pediatra di Famiglia. *Medico e Bambino* 2003; 1: 22-5.
12. Ciotti F. La sindrome ipercinetica "pura" fra gli alunni nel territorio cesenate. *Quaderni acp* 2003; X: 18-20.
13. Sarno V. Il pediatra alle prese con i problemi psico-relazionali: uno studio pilota. *Medico e Bambino* 2003; 1 (suppl.): 9-12.
14. Camerini GB, Coccia M, Caffo E. Il Disturbo da Deficit dell'Attenzione-Iperattività: analisi della frequenza in una popolazione scolastica attraverso questionari agli insegnanti. *Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza* 1996; 63: 587-94.
15. Masi G, Mugnaini D, Brovedani P, et al. Teacher reports of ADHD symptoms in Italian children at the end of first grade. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 419-26.
16. Zuddas A, Marzocchi GM, Oosterlaan J, Cavolina P, Ancilletta B, Sergeant JA. Factor structure and cultural aspects of Disruptive Behaviour Disorders symptoms in Italian children. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 420-8.
17. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advance in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 65-99.
18. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2000; 3: 617-28.
19. Richters JE, Arnold LE, Jensens PS, et al. NIMH collaborative multisite, multimodal treatment study of children with ADHD; I. Background and rationale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 987-1000.
20. Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Linee-guida per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva. II. Trattamento cognitivo-comportamentale (Chiarenza G, Bianchi E, Marzocchi GM, eds). *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva* 2004; 24 (Suppl 1): 89-107.
21. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 780-8.
22. Santosh PJ, Taylor E. Stimulant drugs. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 (Suppl. 1): 27-43.
23. Seeman P, Madras BK. Mechanism of drug action. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 386-96.
24. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2004; 113: 754-61.
25. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004; 113: 762-9.
26. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder across the life-cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 409-32.
27. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics* 2003; 111: 97-109.
28. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 195-211.
29. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003; 111: 179-85.
30. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999; 104: e20.
31. Buitelaar J, Danckaerts M, Gillberg C, et al. A prospective, multi-center, open-label assessment of atomoxetine in non-North-American children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 249-57.
32. Kratochvil CJ, Heligenstein JH, Dittman R, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 776-84.
33. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T, Atomoxetine Study Group. Atomoxetine treatment of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108: E83.
34. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts MJ, et al. Relapse prevention in patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 896-904.
35. MTA Cooperative Group. A 14-month randomised clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
36. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1088-96.
37. Conners CK, Epstein JN, March JS, et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 159-67s.
38. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Effectiveness and tolerability of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 693-5.
39. Michelson D, Faries DE, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescent with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose response study. *Pediatrics* 2001; 108: e83.
40. Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1896-901.
41. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, et al. Efficacy of atomoxetine vs placebo in school age girls with ADHD. *Pediatrics* 2002; 10: e75.
42. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with ADHD, including an assessment of evening and morning behaviour: a double blind, placebo controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114: e1-8.

Che cosa ne pensa di...

Nell'ambito dell'attività di informazione scientifica che le aziende svolgono verso medici e farmacisti, il decreto di recepimento del codice comunitario dei medicinali vieta la concessione, l'offerta o la promessa di premi, vantaggi pecuniari o in natura, salvo che siano di valore trascurabile e comunque collegabili all'attività espletata dagli operatori sanitari. Con il seguente questionario, che si colloca nel contesto dell'iniziativa "Tre penne per una BIF", lanciata nel n. 3/2006, vogliamo provare a sondare le opinioni degli operatori sanitari in merito al tema sollevato.

Ricevere un gadget, oppure un invito a cena dopo una conferenza in cui si pubblicizza un nuovo medicinale, potrebbe incidere veramente sulle prescrizioni e sulle decisioni cliniche dell'operatore sanitario?

La invitiamo cortesemente a compilare il seguente questionario anonimo e ad inviarlo via fax al numero 0686282250 o per posta all'indirizzo: Redazione BIF, via Bradano 3/c, 00199 - Roma.

Professione	Regione _____	
<input type="checkbox"/> Medico <input type="checkbox"/> Farmacista		
Età _____	Sesso	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
<p>• QUALE GIUDIZIO DAREBBE PER OGNUNA DELLE SEGUENTI ATTIVITÀ DI PUBBLICITÀ DA PARTE DI UN'INDUSTRIA?</p>		
Un testo di consultazione scientifica collegabile all'attività del Medico e del Farmacista		
<input type="checkbox"/> Molto appropriata	<input type="checkbox"/> Abbastanza appropriata	<input type="checkbox"/> Inappropriata
Una conferenza seguita da una cena		
<input type="checkbox"/> Molto appropriata	<input type="checkbox"/> Abbastanza appropriata	<input type="checkbox"/> Inappropriata
La copia di un articolo estratto da una rivista		
<input type="checkbox"/> Molto appropriata	<input type="checkbox"/> Abbastanza appropriata	<input type="checkbox"/> Inappropriata
Una penna sponsorizzata dall'azienda		
<input type="checkbox"/> Molto appropriata	<input type="checkbox"/> Abbastanza appropriata	<input type="checkbox"/> Inappropriata
Il ricettario o altro strumento medico		
<input type="checkbox"/> Molto appropriata	<input type="checkbox"/> Abbastanza appropriata	<input type="checkbox"/> Inappropriata
Il rimborso delle spese sostenute per un congresso		
<input type="checkbox"/> Molto appropriata	<input type="checkbox"/> Abbastanza appropriata	<input type="checkbox"/> Inappropriata
Una borsa con il marchio aziendale		
<input type="checkbox"/> Molto appropriata	<input type="checkbox"/> Abbastanza appropriata	<input type="checkbox"/> Inappropriata
<p>• QUALE AFFERMAZIONE LEI RITIENE DI CONDIVIDERE?</p>		
<input type="checkbox"/> Un dono che ha un valore elevato è sempre sconveniente		
<input type="checkbox"/> Un dono che ha un valore elevato può essere appropriato se è utile all'attività professionale		
<input type="checkbox"/> Un dono particolarmente originale è sempre sconveniente		
<input type="checkbox"/> Un dono che può tradursi in benefici per i pazienti è comunque accettabile		
<input type="checkbox"/> Un dono ricevuto da un'industria è sempre sconveniente perché si traduce in costi maggiori per i cittadini		
<p>• SECONDO LEI, NEL PRENDERE DECISIONI CLINICHE, CON QUALE FREQUENZA UN OPERATORE SANITARIO È CONDIZIONATO DALLA PROMOZIONE DELLE AZIENDE?</p>		
<input type="checkbox"/> Raramente	<input type="checkbox"/> Spesso	<input type="checkbox"/> Molto spesso
<p>• LE PENNE SPONSORIZZATE CHE LEI RICEVE IN DONO...</p>		
<input type="checkbox"/> Le fanno comodo e le tiene anche nel taschino del camice		
<input type="checkbox"/> Sono allegre e ne fa la collezione		
<input type="checkbox"/> Le capita di portarle ai suoi figli che le usano a scuola		
<input type="checkbox"/> Le usa ma le perde spesso e finisce col lasciarle in giro		
<input type="checkbox"/> Non le usa molto perché trova imbarazzante farsi vedere con una penna pubblicitaria		



Sicurezza dei farmaci in pediatria

Viene di seguito presentata la sintesi dei risultati di uno studio sulla sicurezza dei farmaci in età pediatrica, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Il rapporto integrale è disponibile on line sul sito www.iss.it

Introduzione

Con l'obiettivo di migliorare le conoscenze sull'efficacia dei farmaci in pediatria, si sta affermando, a livello internazionale, la necessità di incrementare le sperimentazioni cliniche controllate anche in ambito pediatrico^{1,2}. Le sperimentazioni che precedono la commercializzazione di un farmaco, quando condotte in modo accurato, sono in grado di dare informazioni sufficienti sul beneficio atteso di un farmaco. Tuttavia, per le loro caratteristiche intrinseche, le sperimentazioni non sempre forniscono gli elementi necessari alla determinazione del profilo di sicurezza quando un farmaco viene utilizzato dalla popolazione generale.

Il problema principale in termini di sicurezza riguarda il fatto che nelle sperimentazioni è incluso comunque un numero limitato di soggetti. Reazioni avverse relativamente rare (per esempio, con una incidenza di 1 su 1000 o 1 su 5000 utilizzatori) possono risultare di impatto notevole sulla sanità pubblica, anche se non evidenziate all'interno delle sperimentazioni cliniche. Si può stimare che in Italia, in un anno, sono oltre 15 le sostanze utilizzate da più di 100.000 bambini di età inferiore a 14 anni, e per diversi antibiotici, il livello d'uso è superiore a 500.000 bambini. Il caso limite è quello dei vaccini che possono arrivare a essere utilizzati dall'intera popolazione di una certa fascia di età.

Per completare le informazioni sul profilo di sicurezza di un farmaco dopo la commercializzazione è necessario combinare diversi approcci, fondati in particolare sulle segnalazioni spontanee e sui sistemi di sorveglianza attiva. Il principale punto di forza di questi ultimi è quello di puntare a recuperare tutti gli eventi che si verificano durante la sorveglianza. Si supera così il principale limite delle segnalazioni spontanee, che è rappresentato da una possibile

sottonotifica differenziale tra farmaci a confronto. Con i dati raccolti nell'ambito di una sorveglianza attiva è possibile effettuare stime di rischio di reazioni avverse molto più affidabili di quelle derivanti dalle segnalazioni spontanee. Quando il farmaco viene utilizzato nella pratica clinica in grandi popolazioni non selezionate, gli studi epidemiologici post-marketing hanno una importanza rilevante per la conoscenza delle reazioni avverse.

Scopo generale dello studio³ è identificare eventi avversi da farmaci e vaccini che richiedono il ricovero tramite il Pronto Soccorso di alcuni ospedali pediatrici. Obiettivi specifici sono: stimare con un disegno di studio caso-controllo l'associazione tra uso di farmaci e insorgenza di alcune specifiche patologie; identificare farmaci o sostanze che hanno provocato l'accesso al Pronto Soccorso e il ricovero per eventi avversi da farmaci.

Lo studio, coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, è attualmente condotto in cinque ospedali o dipartimenti pediatrici (Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; Istituto Giannina Gaslini di Genova; Ospedale Pediatrico Bambino

Gesù di Roma; Ospedale Pediatrico Burlo Garofolo di Trieste). Hanno anche partecipato per un breve periodo l'Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale di Bari e la Clinica Pediatrica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Metodi

Sono inclusi nello studio i bambini ricoverati tramite Pronto Soccorso per alcune condizioni cliniche acute: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; disturbi del sistema nervoso centrale; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti.

“Il problema principale in termini di sicurezza riguarda il fatto che nelle sperimentazioni è incluso comunque un numero limitato di soggetti”

L'esposizione a farmaci dei bambini arruolati nello studio è stata rilevata tramite intervista a un genitore (o accompagnatore del bambino) su un questionario standardizzato ed è relativa all'assunzione del farmaco (e/o del vaccino) da parte del bambino nelle 3 settimane (6 settimane nel caso dei vaccini) precedenti l'inizio dei sintomi che hanno portato al ricovero. Sono stati anche raccolti dati su età, sesso, titolo di studio dei genitori, modalità di prescrizione (auto-prescrizione o prescrizione del medico), presenza di malattie croniche e di allergie, indicazione, dose e durata dell'uso del farmaco. È stato richiesto ai genitori il consenso informato per l'utilizzo dei dati rilevati a scopo di ricerca.

Per il calcolo dei rischi (Odds Ratio; OR) l'esposizione a farmaci nei bambini ricoverati per una delle condizioni di interesse è stata confrontata con l'analoga esposizione nell'insieme dei bambini ricoverati per le altre condizioni. Sono stati inclusi nello studio anche tutti i bambini ricoverati, su sospetto del medico di guardia, attraverso il Pronto Soccorso per un evento avverso da farmaci non compreso nelle patologie già elencate.

Risultati

Da novembre 1999 a dicembre 2003 sono stati inclusi 1859 bambini con le quattro condizioni cliniche acute in studio e 332 che presentavano un evento avverso a farmaci, indicato come ADE (*Adverse Drug Event*), non compreso nelle quattro condizioni. I problemi neurologici sono stati la causa principale di ricovero (41%), seguiti dalle malattie muco-cutanee (38%), dalle piastrinopenie (13%) e dalle lesioni gastroduodenali

(8%). L'età mediana è stata di 4 anni. I più piccoli sono risultati i bambini ricoverati per una ADE (2 anni), mentre i più grandi sono stati quelli con problemi neurologici (5 anni) (tabella I).

Circa l'87% dei bambini ricoverati per ADE si riferiva ad ingestione accidentale di farmaci o sostanze. L'80% dei bambini ricoverati per ingestioni accidentali di farmaci non presentava sintomi.

In relazione all'uso dei vaccini, nel complesso il 10% dei bambini ha ricevuto una vaccinazione nelle sei settimane precedenti il ricovero.

Per quanto riguarda i motivi di ricovero, le crisi convulsive sono state le diagnosi più frequenti tra le patologie neurologiche (43% del totale), seguite dai disturbi della vigilanza e della coscienza (22%). Tra le diagnosi di particolare gravità vanno segnalati 13 ricoveri per encefalite (tra cui una sindrome di Reye) e 8 casi di sindrome di Guillain-Barré.

Tra le malattie muco-cutanee, l'orticaria, associata o meno ad angioedema, ha rappresentato la diagnosi più frequente (45%), seguita dalle vasculiti (24%), dall'eritema (13%), e dalla sindrome di Shoenlein-Henock (12%). Fra gli eventi di particolare gravità vanno segnalati 13 casi di sindrome di Stevens-Johnson.

Nelle piastrinopenie i segni più frequenti sono stati ecchimosi e/o petecchie (80%), epistassi associata o meno a ecchimosi (9%).

Nelle patologie gastroduodenali sono ugualmente rappresentati i ricoveri sia per una diagnosi prevalentemente clinica di ematemesi o melena (42%) sia quelli per erosioni esofago-gastro-duodenali confermate endoscopicamente (50%). In 11 delle 12 ulcere la localizzazione è stata a livello gastrico.

Tabella I – Bambini ricoverati per le condizioni in studio.

Condizioni	Ricoveri		Età mediana (anni)	% esposti a farmaci	% esposti a vaccini
	n.	%			
Neurologiche	772	41	5	55	11
Muco-cutanee	701	38	4	73	8
Piastrinopenie	242	13	4	53	11
Gastroduodenali	144	8	3	85	10
Totale	1859	100	4	64	10
ADE	332	-	2	-	-
TOTALE	2191	-	4	64	10

I bambini ricoverati per patologie gastroduodenali e per malattie muco-cutanee sono risultati i più esposti a farmaci nel periodo di interesse.

In tutte le condizioni in studio le infezioni delle alte vie respiratorie hanno rappresentato l'indicazione più frequente per l'uso dei farmaci. La febbre, oltre ad essere associata a infezioni delle vie respiratorie, è stata anche spesso presente come unica indicazione. I problemi gastrointestinali e l'otite hanno rappresentato altre indicazioni molto frequentemente associate all'uso dei farmaci, così come combinazioni di diverse patologie.

Le due categorie di farmaci più utilizzate sono state gli analgesici-antipiretici (29,5%) e gli antibiotici (27,5%). Tra gli antibiotici, le cefalosporine hanno mostrato la prevalenza d'uso più elevata, seguite dalle penicilline e dai macrolidi. È stato osservato anche un utilizzo di medicinali non convenzionali (omeopatici e fitoterapici) concentrato soprattutto nei Centri del Nord (tabella II).

Il farmaco più prescritto è stato il paracetamolo: quasi il 20% dei bambini lo ha assunto nelle tre settimane precedenti il ricovero. Tra i farmaci più prescritti si trovano anche diverse molecole di antibiotici (principalmente amoxicillina con o senza acido clavulanico) e di corticosteroidi (beclometasone e betametasona), in accordo con le patologie più comuni in età pediatrica per i quali è frequente l'uso dei suddetti farmaci.

Di seguito sono riportati i risultati relativi alle piastrinopenie e alle lesioni gastroduodenali.

PIASTRINOPENIE

Un gran numero di farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche è stato associato con l'insorgenza di piastrinopenie. Fra questi i più conosciuti sono i sali d'oro, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli antibiotici sulfamidici, i diuretici orali⁴. Al momento, in Italia, non sono disponibili dati epidemiologici sulle piastrinopenie da farmaci. I dati raccolti nello studio rappresentano la più importante casistica raccolta in Italia e una delle maggiori a livello internazionale.

Risultati

Nel periodo in studio sono stati inclusi 242 bambini con piastrinopenie. La maggior parte dei quali (66%) proviene dall'Ospedale Santobono di Napoli.

L'OR di sviluppare piastrinopenia è risultato essere 0,8 (Intervallo di Confidenza, IC 95% 0,6-1,0) per l'utilizzo di qualsiasi farmaco (rispetto a non averne utilizzato nessuno). Focalizzando l'analisi sulle categorie di farmaci con almeno dieci utilizzatori nella popolazione (casi e controlli), l'OR più elevato si osserva fra gli esposti ad antibiotici (OR 2,1; IC 95%: 1,5-3,0). Le principali categorie di antibiotici presentano incrementi di rischio relativamente omogenei. Per quanto riguarda le altre categorie di farmaci un incremento non significativo si osserva per i mucolitici (OR

Tabella II – Categorie di farmaci più frequentemente utilizzate nella popolazione in studio.

Categoria	Condizioni in studio								Totale	
	Neurologiche		Muco-cutanee		Piastrinopenie		Gastroduodenali		n.	%*
	n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*	n.	%*
Paracetamolo** e Fans	167	39,6	253	49,6	62	48,1	67	54,9	549	29,5
Antibiotici	119	28,2	268	52,4	68	52,7	56	45,9	511	27,5
Penicilline	39	9,2	121	23,7	29	22,5	18	14,8	207	11,1
Cefalosporine	42	10,0	108	21,1	23	17,8	21	17,2	194	10,4
Macrolidi	25	5,9	58	11,4	16	12,4	10	8,2	109	5,9
Cortisonici	64	15,2	100	19,6	14	10,9	34	27,9	212	11,4
Mucolitici	40	9,5	63	12,3	20	15,5	12	9,8	135	7,3
Antistaminici	33	7,8	70	13,7	4	3,1	5	4,1	112	6,0
Vitamine	48	11,4	26	5,1	1	0,8	12	9,8	87	4,7
Antiasmatici	29	6,9	37	7,2	3	2,3	11	9,0	80	4,3
Procinetici	39	9,2	10	2,0	6	4,7	11	9,0	66	3,6
Medicine non convenzionali	24	5,7	28	5,5	5	3,9	4	3,3	61	3,3

* La percentuale è calcolata sul totale dei bambini esposti a farmaci.

** Da solo o in combinazione con altre sostanze.

Tabella III – Rischio di sviluppare piastrinopenia tra gli utilizzatori delle principali categorie di farmaci.

Farmaci	Casi (n. 242)	Controlli (n. 916)	OR aggiustato* (IC 95%)
Antibiotici	68	175	2,1 (1,5-3,0)
Penicilline	29	57	2,2 (1,4-3,6)
Cefalosporine	23	63	1,6 (0,9-2,6)
Macrolidi	16	35	2,1 (1,1-3,8)
Mucolitici	20	52	1,6 (0,9-2,7)
FANS	17	76	0,9 (0,5-1,5)
Corticosteroidi	14	98	0,5 (0,3-1,0)

*OR aggiustato per l'uso di tutti gli altri farmaci.

1,6; IC 95% 0,9-2,7), mentre nessun incremento di rischio si osserva per i FANS (OR 0,9; IC 95% 0,5-1,5) (tabella III).

Discussione

Gli antibiotici sono risultati tra i farmaci maggiormente associati a piastrinopenie. L'OR è 2,1, ma nell'interpretazione di questo incremento del rischio si deve tenere conto che tali farmaci sono particolarmente indicati nel trattamento di infezioni che potrebbero essere responsabili di piastrinopenia. Tuttavia, il ruolo confondente dell'indicazione dovrebbe essere simile per le diverse categorie di antibiotici, così come per le diverse sostanze. Di conseguenza, il confronto fra antibiotici o fra categorie dovrebbe essere privo di distorsioni.

LESIONI GASTRODUODENALI

Le lesioni gastroduodenali rappresentano, nella popolazione adulta, una delle più frequenti reazioni avverse ai farmaci. Fra le sostanze maggiormente implicate rientrano in particolare gli analgesici e i FANS. Anche se i FANS e il paracetamolo sono fra i farmaci più frequentemente utilizzati in età pediatrica, sono relativamente limitate le informazioni disponibili sulla gastrolesività associata all'uso in questa fascia di età⁵. I dati disponibili sono nel complesso rassicuranti, anche se derivano soprattutto da sperimentazioni cliniche mirate a confrontare paracetamolo e ibuprofene. Nello studio clinico di maggiori dimensioni finora condotto, nel quale circa 84.000 bambini sono stati randomizzati a ricevere ibuprofene o paracetamolo come antipiretici, non si è osservato alcun ricovero ospedaliero per ulcera o emorragie gastroduodenali⁶.

Tabella IV – Rischio di sviluppare lesioni gastroduodenali tra gli utilizzatori di diversi farmaci.

Farmaci	Casi (n. 144)	Controlli* (n. 1014)	OR aggiustato** (IC 95%)
Antibiotici	56	187	1,8 (1,3-2,7)
Paracetamolo	44	164	1,7 (1,1-2,5)
Corticosteroidi	34	78	2,3 (1,5-3,7)
FANS	25	68	4,1 (2,3-7,2)

*Neurologiche+piastrinopenie.

**OR aggiustati per età e uso concomitante di altri farmaci.

Risultati

Sono stati analizzati 144 bambini con lesioni gastroduodenali, il 78% dei quali proveniente dal Santobono di Napoli. Analizzando le diagnosi si osserva che il 42% dei bambini è stato ricoverato per ematemesi o melena, e il 50% per erosioni esofago-gastroduodenali confermate endoscopicamente. Nel complesso il 74% dei bambini ha effettuato un'endoscopia che ha confermato la diagnosi.

I rischi più elevati sono stati stimati in associazione all'uso di FANS (OR 4,1; IC 95% 2,3-7,2), di corticosteroidi (OR 2,3; IC 95% 1,5-3,7), e di antibiotici (OR 1,8; IC 95% 1,3-2,7). Tra i FANS il rischio più elevato è stato stimato per il ketoprofene (OR 6,3; IC 95% 2,1-19,4). Il paracetamolo ha mostrato un rischio di 1,7 (IC 95% 1,1-2,5) (tabella IV).

Discussione

Il nostro studio conferma un incremento di circa 4 volte del rischio di lesioni gastroduodenali in associazione all'uso di FANS nella popolazione pediatrica. Si tratta di una stima sostanzialmente sovrapponibile a quanto osservato negli adulti. Per quanto riguarda i singoli FANS il ketoprofene è risultato l'antinfiammatorio non steroideo più gastrotossico. Sebbene il farmaco sia controindicato nei bambini di età inferiore a 6 anni, tre dei sei bambini che lo assumevano avevano una età compresa fra 1 e 3 anni.

La maggior parte dei ricoveri per lesioni gastroduodenali è avvenuto in un solo Centro (il Santobono di Napoli). Tra i bambini ricoverati al Santobono è risultato un uso elevato di corticosteroidi principalmente per il trattamento di infezioni delle alte vie respiratorie. Si deve quindi rilevare come l'uso inappropriato di corticosteroidi può essere associato con gravi reazioni gastroduodenali. **bif**

Bibliografia

1. Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999; 353: 1625.
2. Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 177-82.
3. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Capuano A, Bolli M, a cura di. Sicurezza dei farmaci in pediatria. Rapporti ISTISAN 06/16, 2006.
4. Rizvi MA, Kojouri K, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 134: 346. Comment in: *Ann Intern Med* 2003; 138: 239.
5. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002; 347: 1094-101.
6. Pierrot DA, Piira T, Goodenough B, Champion DG. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 521-6.

COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO SULLA "SICUREZZA DEI FARMACI IN PEDIATRIA"

Centro Nazionale di Epidemiologia,
Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS,
Roma

F. MENNITI-IPPOLITO
R. DA CAS
M. BOLLI

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione
di Farmacologia, Seconda Università di Napoli
A. CAPUANO

IRCCS Burlo-Garofolo, Trieste

G. MESSI
F. MARCHETTI
M. LAZZERINI
F. ROVERE
E. TRIPALDI

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

L. DA DALT
E. BRESSAN
A. CAPRETTA
E. FALCON

F. INTINI
B. MONGILLO
C. MORANDO

Istituto Giannina Gaslini, Genova

P. DI PIETRO
R. ROSSI
P. BARABINO
C. BIANCHI
S. RENNA

Clinica Pediatrica, Università Cattolica del
Sacro Cuore, Roma

P. MASTROIACOVO
P. DE ROSE
A. PUGLIESE
G. ZORZI

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

N. PIROZZI
C. CECCHETTI
V. IORI
M. LAURI

U. RAUCCI
A. REALE

Azienda Ospedaliera Policlinico
Consorziale, Bari

M. LATTARULO
M. FAGGIANO
D. DE MATTIA
A. DE SANTIS

Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon,
Napoli

F. VETRANO
G. SAGGIOMO
F. MENNA
F.M. GIULIANO
V. TIPO

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

L. SAGLIOCCA
G. TRAVERSA

a proposito di...

Progetto PsoCare

È stato pubblicato il primo rapporto PsoCare 2006 sul trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia. Il documento, scaricabile dal sito dell'AIFA www.agenziafarmaco.it, riassume i dati raccolti nel corso del primo anno del progetto PsoCare (agosto 2005-settembre 2006) e presenta l'analisi delle prescrizioni e le prime stime dei tassi di incidenza di eventi associati alle prescrizioni stesse.

Reazioni avverse ai farmaci nei bambini: i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza

È noto che pochi farmaci, tra quelli attualmente disponibili in commercio, sono stati specificamente studiati sulla popolazione pediatrica; a ciò consegue che il ricorso all'utilizzo off-label dei medicinali è frequente, con percentuali d'uso riportate in letteratura che vanno dal 66% al 39% rispettivamente in ambito ospedaliero e sul territorio¹. I trattamenti farmacologici sono quindi effettuati spesso in presenza di limitate informazioni relative alla tollerabilità e alla sicurezza per quanto riguarda l'uso nei bambini.

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADRs), anche se nella "gerarchia dell'evidenza" sono situate al livello più basso, rimangono una delle principali fonti di informazioni sulla sicurezza dei medicinali. Nel caso delle terapie farmacologiche pediatriche, le segnalazioni spontanee forniscono un contributo ancor più rilevante in quanto aumentano le conoscenze già scarse sulla tollerabilità e sulla sicurezza dei farmaci.

Di fatto in Italia, negli ultimi anni, la necessità di segnalare è stata scarsamente considerata dai pediatri. Ciò è quanto emerge dall'analisi delle segnalazioni di sospette ADRs inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e insorte nel periodo compreso tra il 2001 ed il 2005: lo strumento della segnalazione spontanea è stato

scarsamente utilizzato e la potenziale opportunità di studio ed apprendimento dai casi osservati è andata persa.

La RNF, attivata nel 2001, raccoglie le segnalazioni spontanee di sospette ADRs. Le segnalazioni vengono inserite in rete dai responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie di appartenenza del segnalatore previa valutazione della completezza/congruità dei dati e della loro codifica. Le ADRs sono codificate utilizzando il dizionario MedDRA*; sono definite gravi le reazioni fatali, che determinano ospedalizzazione o suo prolungamento, invalidità grave o permanente, mettono in pericolo la vita, provocano anomalie congenite o difetti alla nascita.

Dal gennaio 2001 al 31 dicembre 2005 sono state inserite complessivamente 32.318 segnalazioni con la distribuzione percentuale per fasce di età riportata in tabella I.

Fino ai 12 anni le segnalazioni di ADRs riguardano maggiormente i maschi, dopo tale età si assiste ad una inversione di tendenza con una maggiore frequenza nel sesso femminile riscontrabile in tutte le fasce successive.

Nella figura 1 sono riportati gli andamenti per anno delle segnalazioni totali e gravi nel periodo 2001-2005, rispettivamente negli adulti e nella popolazione di età inferiore a 18 anni.

Tabella I – Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età (2001-2005).

Fascia di età (anni)	Femmine	Maschi	Non indicato	Totale
< 1	874	1003	6	1883 (5,8%)
1-4	741	795	2	1538 (4,8%)
5-12	818	1027	12	1857 (5,7%)
13-18	381	381	4	766 (2,4%)
19-40	3079	1987	34	5100 (15,8%)
41-60	4497	3234	52	7783 (24,1%)
61-70	3195	2523	55	5773 (17,9%)
71-80	3223	2156	35	5414 (16,8%)
> 80	1480	708	16	2204 (6,8%)
TOTALE	18.288 (56,6%)	13.814 (42,7%)	216 (0,7%)	32.318 (100%)

*Medical Dictionary for Regulatory Activities.

A partire dal 2003, si nota una riduzione del numero delle segnalazioni, in parte attesa per gli effetti del D.Lgs. 95/2003² (oggi sostituito dal D.Lgs. 219/2006³) che limitavano la tipologia di reazioni da segnalare a quelle gravi o inattese, prevedendo l'obbligo di segnalazione per tutte le reazioni da vaccino e da medicinali posti sotto monitoraggio intensivo.

Nella figura 2 viene riportato l'andamento negli anni del numero delle segnalazioni complessive, mostrando anche l'andamento separato delle segnalazioni relative a farmaci e di quelle relative a vaccini indipendentemente dall'età dei pazienti.

Il 19% circa (6044) delle 32.318 schede totali riguarda soggetti di età minore di 18 anni, e in 4412 di queste segnalazioni (73%) è stato riportato come sospetto almeno un vaccino.

Il numero delle segnalazioni di reazioni gravi è rimasto relativamente stabile nel corso degli anni; per un miglioramento della qualità del reporting è aumentato il numero delle segnalazioni non gravi con notevole riduzione dei casi in cui il criterio gravità non veniva indicato (tabella II).

In relazione alla fonte va precisato che 595 (1,8%) segnalazioni sono state effettuate dai pediatri di libera scelta. In sintesi, in oltre cinque anni di attività di rete sono state inserite 1632 segnalazioni di sospette ADRs per 10.434.142 soggetti considerando i dati ISTAT relativi alla numerosità della popolazione residente al primo gennaio 2003. Ciò corrisponde ad un tasso di segnalazione per farmaci e vaccini pari a 18 per 100.000 abitanti con età inferiore a 18 anni, che si riduce a 3 x 100.000 se si escludono le segnalazioni da vaccino.

Le 1632 segnalazioni di ADRs sono relative a 2253 reazioni, infatti, come si vede dalla tabella III, una segnalazione può contenere più reazioni; il distretto principalmente interessato è stato quello della cute.

Figura 1 – Numero segnalazioni totali e gravi (2001-2005).

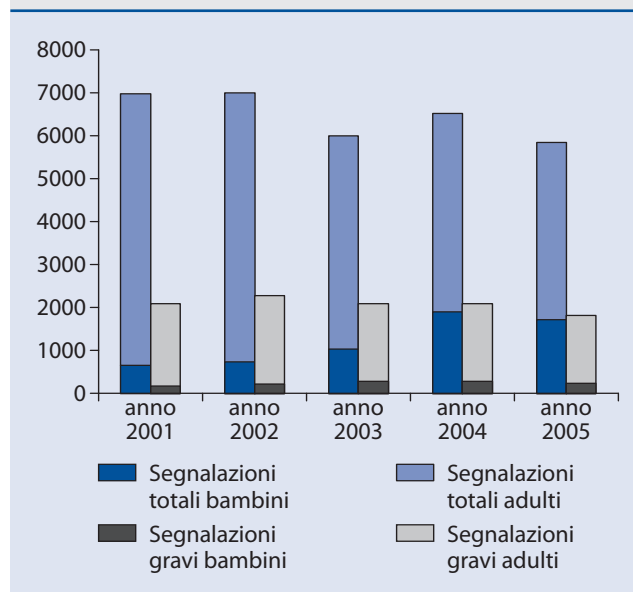


Figura 2 – Segnalazioni da farmaci e da vaccini (2001-2005).

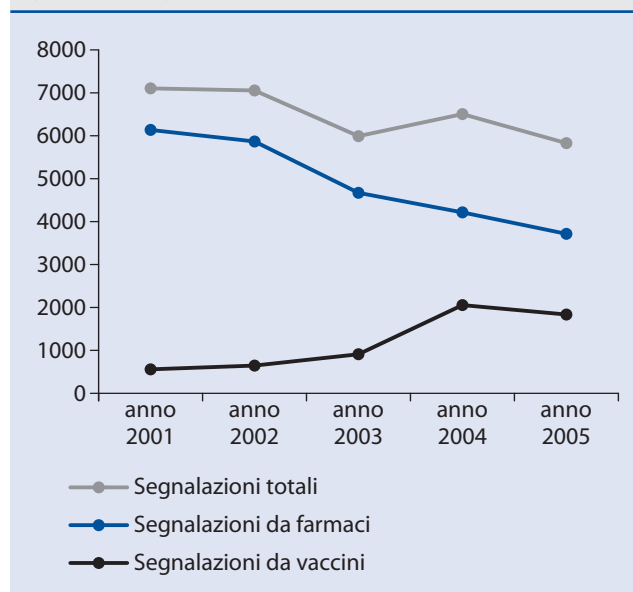


Tabella II – Segnalazioni di reazioni gravi e non gravi in soggetti < 18 anni (2001-2005).

	Gravi	Non gravi	Non indicato	Totali
Anno 2001	194	138	331	663
Anno 2002	214	169	359	742
Anno 2003	285	319	433	1037
Anno 2004	291	1405	207	1903
Anno 2005	249	1352	98	1699

Tabella III – Distribuzione per Classe anatomico-sistemica e per fascia di età.

Classe anatomico-sistemica	Fino a 1 anno	Da 1 a 4 anni	Da 5 a 12 anni	Da 13 a 18 anni	Totale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	122	243	310	301	976
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	41	63	101	47	252
Patologie del sistema nervoso	35	34	76	72	217
Patologie gastrointestinali	21	25	59	58	163
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	17	24	42	35	118
Disturbi psichiatrici	22	28	23	11	84
Patologie vascolari	10	16	26	27	79
Patologie dell'occhio	4	18	19	20	61
Patologie cardiache	6	11	13	22	52
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6	8	14	18	46
Patologie del sistema emolinfopoietico	9	5	12	10	36
Esami diagnostici	2	7	7	12	28
Patologie epatobiliari	6	4	8	10	28
Disturbi del sistema immunitario	2	3	11	8	24
Patologie renali e urinarie	1	3	9	10	23
Patologie dell'orecchio e del labirinto	3	2	6	6	17
Infezioni ed infestazioni	3	1	6	6	16
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1	3	1	6	11
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	1	3	3	8
Patologie congenite, familiari e genetiche	2	-	1	1	4
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	-	-	-	4	4
Patologie endocrine	-	-	3	-	3
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	-	1	-	1	2
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	-	-	-	1	1
TOTALE	314	500	750	689	2253

I farmaci coinvolti nelle segnalazioni

Le segnalazioni pediatriche coinvolgono principalmente i vaccini sia perché sono utilizzati nella maggioranza dei soggetti pediatrici, sia perché per essi è previsto l'obbligo di segnalare qualsiasi tipologia di reazione comprese anche quelle attese e non gravi. Le motivazioni di tale situazione non sono comunque esclusivamente normative. Negli ultimi anni c'è stata una costante opera di sensibilizzazione degli operatori sanitari impegnati nei programmi di immunizzazione ad opera della farmacovigilanza e delle diverse istituzioni coinvolte nella prevenzione delle malattie infettive.

Il reporting sembra essere diventato parte integrante delle attività di routine svolte nei centri vaccinali; un contatto reciproco tra responsabili di farmacovigilanza e operatori/segnalatori sembrerebbe

essersi realizzato consentendo di monitorare non solo la sicurezza dei singoli vaccini utilizzati, ma anche le campagne vaccinali in atto. Ciò ha permesso, ad esempio, di intercettare importanti segnali legati ad ADRs⁴, ma anche di agire senza creare panico e/o grosse disagi alle campagne vaccinali nei casi in cui si è dovuto procedere ad una sospensione (Hexavac[®]) o ad un ritiro dal commercio (Morupar[®])*.

Le attività di prevenzione ed in particolare di immunizzazione sono storicamente inquadrare nelle funzioni di sanità pubblica, con un'ampia attenzione a tutti gli aspetti che vanno dalla formazione degli operatori alla corretta esecuzione dei programmi di immunizzazione.

Tale attenzione non si riscontra invece per il monitoraggio dei farmaci in generale ed ancor più nell'ambito pediatrico.

*Dal 1° gennaio 2004 al 28 febbraio 2006 sono state segnalate complessivamente 4 reazioni anafilattiche e 3 da ipersensibilità successive alla somministrazione di Morupar[®], rispetto ad oltre un milione di dosi vendute. Per gli altri due prodotti in commercio, invece, sono state segnalate complessivamente uno shock anafilattico e tre reazioni da ipersensibilità, rispetto a oltre 2.800.000 dosi vendute (Vaccino Morupar[®]: Ritiro dal commercio - Nota Informativa importante per gli operatori sanitari 16 marzo 2006).

Ai vaccini, seguono per frequenza le segnalazioni dei farmaci più utilizzati nei bambini: gli antibiotici, gli antipiretici, alcuni FANS, i prodotti per le malattie da raffreddamento ed alcuni farmaci appartenenti alla classe dei medicinali per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (ATC: A).

Altre segnalazioni con numerosità ancora più bassa sono pervenute per altri farmaci delle stesse classi o di classi diverse; tuttavia, data l'esiguità numerica, non consentono di evidenziare particolari segnali di allerta.

Apparato gastrointestinale e metabolismo (classe ATC A)

Il maggior numero di segnalazioni riscontrato in questa classe ATC è relativo al gruppo dei farmaci procinetici (A03FA) ed in particolare a metoclopramide e a domperidone; la tipologia di reazioni segnalate (distonie, ipertono, tremori, ecc.) è nota per questi farmaci. Per quanto riguarda la metoclopramide nel 2004 è stata introdotta la controindicazione all'uso per i soggetti di età inferiore a 16 anni.

Antimicrobici per uso sistemico (classe ATC J)

La classe degli antimicrobici per uso sistemico è la più segnalata in età pediatrica anche senza considerare i vaccini; in particolare gli antimicrobici per uso sistemico rimangono il gruppo di farmaci per i quali è pervenuto il maggior numero di segnalazioni. In ordine decrescente le prime dieci molecole segnalate per frequenza sono: amoxicillina e amoxicillina+inibitori, ceftriaxone, cefaclor, claritromicina, cefpodoxima, cefibuten, cefprozil, azitromicina, cefotaxima.

Tra questi principi attivi, colpisce il ricorrente uso del ceftriaxone considerate le indicazioni autorizzate per questa molecola: *"Di uso elettivo e specifico in infezioni batteriche gravi di accertata o presunta origine da Gram-negativi 'difficili' o da flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici. In particolare il prodotto trova indicazione, nelle suddette infezioni, in pazienti defedati e/o immunodepressi. Profilassi delle infezioni chirurgiche"*.

Le ADRs da antimicrobici sono prevalentemente di tipo allergico a varia manifestazione, dall'orticaria allo shock anafilattico ad esito fatale; nella distribuzione per Classe sistemico-organica il principale coinvolgimento è a carico della cute mentre una compromissione di tipo respiratorio (asma, broncospasmo, ecc.) è meno frequente.

Altre reazioni coinvolgono l'apparato gastrointestinale (diarrea); sono stati segnalati alcuni rari casi di Stevens Johnson, eritema polimorfo e sindrome di Lyell.

Sistema muscolo-scheletrico (classe ATC M)

In questa classe ATC, il maggior numero di segnalazioni è dovuto agli antinfiammatori non steroidei: nei primi anni di vita acido niflumico e morniflumato sono i più segnalati, seguiti dall'ibuprofene; successivamente, nelle fasce di età più elevate, aumentano le segnalazioni per keto profene (incluso il sale di lisina), flurbiprofene e nimesulide.

Le reazioni segnalate sono proprie dei FANS ed includono casi di emorragia gastrointestinale.

Sistema nervoso centrale (classe ATC N)

Le segnalazioni relative a questa classe ATC coinvolgono in tutte le fasce di età principalmente il paracetamolo, seguito dall'acido valproico, acido acetil salicilico (soprattutto nella fascia d'età più elevata), carbamazepina e topiramato.

Sistema respiratorio (classe ATC R)

All'interno di questa classe di farmaci, i preparati per le malattie da raffreddamento e per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie sono le tipologie di farmaci maggiormente segnalate, in particolare i terpeni (11 segnalazioni) con 6 casi di bambini ospedalizzati con reazioni quali tosse o broncospasmo o dispnea a seguito dell'utilizzazione di Vicks Vaporub® e due casi dopo uso di Calyptol® inalante. Una ulteriore segnalazione di ADR ad un prodotto appartenente a questa classe di farmaci (Broncosedina®) è relativa ad un caso di necrosi epidermica con ospedalizzazione. Seguono per numerosità le segnalazioni di ADRs a montelukast, budesonide e desloratadina.

Conclusioni

L'analisi delle segnalazioni pediatriche offre l'opportunità per alcune riflessioni. In merito ai farmaci utilizzati per patologie importanti non vi sono notizie di ADRs, mentre per sintomi o patologie banali (ad esempio, raffreddori) sono presenti segnalazioni gravi, sia pure rare, che tuttavia da sole, non sempre, sono sufficienti a consentire l'adozione di una misura cautelativa.

Il dato certo è che l'attività di reporting dei pediatri di libera scelta è praticamente inesistente,

né si dimostrano più attivi gli operatori di strutture sanitarie pediatriche se si considera, ad esempio, che nel periodo compreso tra gennaio 2001 e aprile 2006 sono pervenute da due grandi ospedali pediatrici del Centro Sud solo 18 segnalazioni per struttura.

In linea generale il fenomeno dell'under-reporting è correlato a carenze culturali e nel caso della pediatria questa situazione appare più accentuata.

Nel sito web del Ministero della Salute, nella banca dati degli eventi formativi ECM, non è stata rilevata, dal gennaio 2005 a dicembre 2006, la presenza di eventi formativi relativi alla farmacovigilanza destinati ai pediatri, conferma indiretta dello scarso interesse per l'argomento.

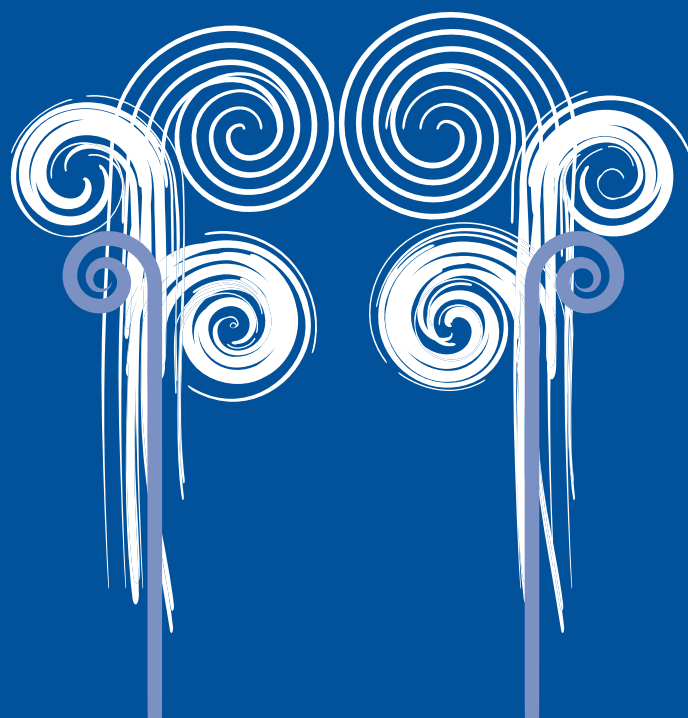
Il recente caso del ritiro del commercio del Morupar® ha dimostrato ancora una volta la valenza della segnalazione spontanea; infatti reazioni rare, come i casi di anafilassi verificatesi dopo la somministrazione di Morupar®, non si sarebbero potute evidenziare con nessuno studio clinico⁴. Questa consapevolezza manca ancora tra gli operatori sanitari e in particolare tra i pediatri. È necessario un forte intervento di sensibilizzazione che potrebbe iniziare anche nelle scuole

di specializzazione e potrebbe poi essere ripreso nelle principali occasioni di incontro e di aggiornamento degli specialisti. Una proposta potrebbe essere quella di richiedere ai Direttori delle scuole di specializzazione ed ai Presidenti delle Società scientifiche coinvolte di riservare uno spazio per la farmacovigilanza pediatrica rispettivamente nel corso di specializzazione e all'interno dei congressi nazionali.

Altre iniziative andrebbero poi sviluppate a livello locale, considerato il ruolo delle Regioni in materia di formazione dei professionisti. **bif**

Bibliografia

1. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, de Jong-van den Berg LT. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 159-65.
2. D.Lgs. 8 Aprile 2003 n° 95 pubblicato sulla G.U. n° 101 del 03/05/2003.
3. D.Lgs. 24 Aprile 2006 n° 219 pubblicato su S.O. n°153/L alla G.U. n° 142 del 21/06/ 2006.
4. Ritiro del vaccino Morupar®: il ruolo della segnalazione spontanea. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2006; 2: 76-8.



La redazione del BIF
augura un felice
anno nuovo
a tutti i suoi lettori

Inviare a:

FAX N: 02.24860139

oppure

E-MAIL: poligrafico@eu.dendrite.com

SCHEMA VARIAZIONE DATI ANAGRAFICI

COGNOME NOME

COD. FISCALE

DOVE ESERCITA LA SUA ATTIVITÀ:

*DENOMINAZIONE STRUTTURA ¹

*DENOMINAZIONE REPARTO ²

INDIRIZZO..... N. CIVICO.....

CAP LOCALITÀPROV.

*TEL..... *FAX..... *E-MAIL.....

DOVE DESIDERA RICEVERE LE NOSTRE COMUNICAZIONI SCRITTE (compilare se indirizzo diverso dal precedente):

INDIRIZZO..... N. CIVICO.....

CAP LOCALITÀPROV.

*TEL..... *FAX..... *E-MAIL.....

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

Attività esercitata:

- Medico
- Farmacista ospedaliero
- Farmacista privato (titolare)
- Farmacista privato (collaboratore)

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

- MMG
- PdLS
- Med. Osp.
- Altro:.....

***Specializzazione accademica in:**

.....

.....

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

***Campi facoltativi**

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

Per favore legga con attenzione la seguente informativa

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

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

* * *

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



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

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

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

Specialità:

AGRADIL®

Principio attivo:

veralipride

Azienda:

Sanofi-Synthelabo S.p.A

Indicazioni: neurolettico indicato esclusivamente per il trattamento delle vampate di calore nella sindrome menopausale.

Informazioni di sicurezza: nuove informazioni sulle reazioni avverse. Nel 2005 una valutazione di farmacovigilanza ha confermato alcuni effetti indesiderati già noti per la classe dei neurolettici: discinesia, sintomi extrapiramidali, parkinsonismo soprattutto nei casi di uso prolungato, sindrome ansioso-depressiva e sindrome da astinenza all'interruzione o sospensione del trattamento.

04 ottobre 2006

Specialità:

FERRIPROX®

Principio attivo:

deferiprone

Azienda:

ApoPharma Inc

Indicazioni: trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la terapia con deferossamina è controindicata o non adeguata.

Informazioni di sicurezza: rischio di agranulocitosi, l'attività di farmacovigilanza ha identificato 46 casi di agranulocitosi associati all'uso di Ferriprox®. Di questi, 9 sono risultati fatali, 4 di questi casi sono stati segnalati dal settembre 2005. In tutti i casi fatali è stata riscontrata la mancanza del monitoraggio settimanale della conta dei globuli bianchi, in 5 di questi casi Ferriprox® era stato prescritto fuori indicazione.

In due casi di sovradosaggio cronico con Ferriprox® sono stati riportati disturbi neurologici (nistagmo, disturbi del movimento, atassia, distonia, ed in un caso rallentamento psicomotorio) che sono poi progressivamente scomparsi con la sospensione del medicinale.

04 ottobre 2006

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.

a proposito di...

FANS non selettivi

Un anno dopo la revisione (iniziata ad ottobre 2005) della sicurezza cardiovascolare dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non selettivi, il Comitato scientifico per le specialità medicinali per uso umano (Committee for Medical Products for Human Use – CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency – EMA) ha concluso che il rapporto beneficio-rischio di questi farmaci è favorevole.

Il CHMP conferma che i FANS non selettivi sono terapie importanti per il trattamento di artriti e di altre condizioni dolorose, senza però escludere che essi possano essere associati ad un modesto aumento del rischio assoluto per eventi trombotici (come attacco cardiaco e stroke), soprattutto quando usati ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine. Per questo motivo il CHMP raccomanda, sia ai medici prescrittori sia ai pazienti, di usare la più bassa dose efficace per il più breve tempo possibile per il controllo dei sintomi. Al momento della prescrizione di un FANS, ai medici è anche raccomandato di considerare sia il profilo complessivo di sicurezza del singolo prodotto, sia i fattori di rischio individuali del paziente. Queste conclusioni non riguardano il principio attivo piroxicam, per il quale è in corso una procedura di Referral*, per valutare attentamente il profilo beneficio-rischio poiché alcuni dati suggeriscono un profilo di sicurezza gastrointestinale meno favorevole e un più alto rischio di reazioni cutanee rispetto agli altri FANS non selettivi.

*Procedura che consente allo Stato Membro, all'azienda farmaceutica, alla Commissione Europea, di chiedere il parere del CHMP ogni volta che sorge una questione di qualità, sicurezza ed efficacia che coinvolge un interesse comunitario e che non trova un accordo. Si conclude con una decisione finale vincolante per tutti gli Stati Membri.

Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere?

In questo numero del BIF, la rubrica "Dalla Ricerca alla Pratica Clinica" ospita un articolo un po' differente da quelli che solitamente vengono trattati in questa sede. Non viene infatti approfondito uno studio specifico ritenuto particolarmente utile per la pratica clinica, ma viene affrontato il tema, più generale, di come si possa individuare la tipologia di fonti di informazione più idonea, attendibile e fruibile per orientare il comportamento terapeutico o diagnostico dei professionisti della salute. Questo articolo può rappresentare quindi un utile contributo per favorire il trasferimento dei risultati dalla ricerca alla pratica clinica.

Introduzione

La produzione scientifica sta aumentando in modo vertiginoso. Ogni anno vengono pubblicate migliaia di ricerche cliniche, alcune delle quali forniscono contributi più o meno sostanziali per modificare il comportamento diagnostico o terapeutico. Data la mole di materiale di aggiornamento, che spesso fornisce risultati parzialmente o totalmente discordanti dai risultati delle ricerche precedenti, a metà degli anni '80, è stato proposto un metodo statistico per combinare in modo appropriato i risultati di ricerche condotte

sullo stesso argomento: la metanalisi. Anche questo strumento di sintesi si è rivelato inadeguato a descrivere la complessità delle scelte che si pongono ogni giorno al clinico, anche perché spesso il medico si trova a dover assumere decisioni senza il supporto di prove valide: le ricerche non risolvono tutti i problemi che si incontrano nella pratica quotidiana e riguardano pazienti altamente selezionati, spesso dissimili da coloro che affollano gli ambulatori e le corsie.

Negli anni successivi vennero costituiti gruppi di esperti con il compito di valutare e

soppesare i risultati delle singole ricerche e delle metanalisi, con lo scopo di fornire ai medici linee-guida di comportamento. Molti gruppi hanno deciso di sintetizzare le raccomandazioni in base a due criteri: il grado della raccomandazione e il livello di evidenza (box 1). Impiantare un defibrillatore a un paziente che ha avuto una sincope dovuta a una tachicardia ventricolare viene definita come una raccomandazione di grado 1 con livello di evidenza A, dal momento che sono disponibili dati sostanzialmente concordanti provenienti da numerose ricerche. La prescrizione dei

Box 1

CLASSIFICAZIONE UTILIZZATA NELLE LINEE-GUIDA IN BASE AL GRADO DI RACCOMANDAZIONE E AL LIVELLO DI EVIDENZA

Grado di raccomandazione

Classe I: condizione per la quale ci sono prove scientifiche e/o un generale consenso sull'utilità ed efficacia di una procedura o di un trattamento.

Classe II: condizione per la quale le prove scientifiche e/o le opinioni degli esperti sono divergenti per quanto riguarda l'utilità/efficacia di una procedura o di un trattamento.

- Classe IIa: il peso delle prove scientifiche o delle opinioni è a favore dell'utilità e dell'efficacia.
- Classe IIb: sulla base delle prove scientifiche o delle opinioni l'utilità e l'efficacia sono meno sicure.

Classe III: condizione per la quale ci sono prove e/o un generale consenso che la procedura o il trattamento non sono utili o efficaci e in alcuni casi potrebbero essere dannosi.

Livello di evidenza

Livello A: i dati sono ricavati da alcuni trial controllati e randomizzati o da metanalisi.

Livello B: i dati sono ricavati da un solo trial controllato e randomizzato o da ricerche non randomizzate.

Livello C: raccomandazione basata solo sul consenso degli esperti o su trattamenti giudicati standard.

Da *Circulation* 2005; 112: e154-e235¹⁶.

diuretici nei pazienti con scompenso, non essendo sostenuta da una serie di ricerche nelle quali si dimostra che tale trattamento riduca la mortalità o migliori in modo quantificabile la qualità della vita, viene definita come una raccomandazione di grado 1 con livello di evidenza C.

All'inizio degli anni '90, nell'era dell'ottimismo dell'Evidence-Based Medicine, i cultori di questo nuovo paradigma della pratica clinica ritenevano che ogni medico dovesse cercare le migliori prove pubblicate in letteratura, per affrontare ogni caso clinico sulla base di un'adeguata base scientifica. Negli anni successivi, definiti "dell'innocenza", gli stessi cultori, rendendosi conto che sarebbe stato irrealistico chiedere a tutti i medici di leggere le ricerche originali e valutarle criticamente, hanno proposto un modello di aggiornamento basato sulla lettura di pubblicazioni di tipo secondario, nelle quali i risultati delle singole ricerche erano in qualche modo pre-digeriti da un esperto.

Con il supporto di metanalisi e linee-guida il compito di un adeguato aggiornamento è del tutto risolto? Abbiamo ridotto la complessità della malattia e dei trattamenti a un numero, ottenuto con una metanalisi, nel quale vengono sintetizzati plurimi risultati, e a una serie di raccomandazioni sintetizzate in linee-guida elaborate dagli esperti della materia. Purtroppo la variabilità delle malattie e dei pazienti non ci consente di applicare automaticamente una sorta di ricettario valido per tutte le circostanze. In un certo senso, la valutazione critica si è spostata dalla valutazione di una ricerca alla valutazione di una metana-

lisi o di una linea-guida. Infatti, ci accorgiamo che grandi trial possono smentire i risultati di precedenti metanalisi o rendere non più attuali le linee-guida. Allora, quando si verifica questa discrepanza, a chi dobbiamo credere?

Trial contro trial

In una recente indagine¹ Ioannidis ha preso in considerazione 45 importanti ricerche cliniche randomizzate e controllate, nelle quali era stata dimostrata l'efficacia di un trattamento. I risultati di 7 di queste ricerche (16%) erano stati contraddetti da una successiva ricerca e i risultati di altre 27 (60%) erano stati invece confermati da una ricerca successiva. Per le restanti 11 (24%) non erano state svolte ulteriori ricerche sullo stesso argomento e quei risultati non erano stati né confermati né contraddetti. Ciò significa che complessivamente il 40% dei risultati di una ricerca o non viene sottoposto a una successiva verifica o viene contraddetto, e che un sesto dei risultati viene smentito negli anni successivi.

Paradossalmente i medici potrebbero tendere a incorporare nella pratica clinica i risultati ottenuti nell'ultima ricerca, nella convinzione che siano migliori dei risultati delle ricerche precedenti e senza tenere conto delle conoscenze scientifiche fino a quel momento accumulate. Nel 1999 vennero pubblicati i risultati dello studio RALES² nel quale si dimostrò che i pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata, trattati con 25 mg di spironolattone, avevano una mortalità inferiore (35%) rispetto a quelli trattati con placebo (46%). Qualche anno dopo alcuni ricercatori canadesi³

hanno potuto osservare che, prima della pubblicazione dei risultati di quella ricerca, la percentuale di pazienti in trattamento con spironolattone era di 34 su 1000 e dopo è salita a 149 per 1000. Nel frattempo il tasso di ricoveri per iperpotassiemia è passato da 2,4 a 11 per 1000 con un parallelo aumento della mortalità per iperpotassiemia dallo 0,3 al 2 per 1000.

Trial contro metanalisi

Le metanalisi hanno proprio lo scopo di condensare risultati ottenuti in ricerche diverse, condotte sullo stesso argomento, e di fornire una sintesi anche quando i risultati sono diffusi fra loro. Rimane però il dubbio se le metanalisi possano essere considerate una sorta di giudizio finale sull'efficacia di un trattamento, una sorta di conclusione inappellabile che non richiede ulteriori verifiche. LeLorier et al.⁴ hanno messo a confronto 19 metanalisi con 12 ricerche cliniche randomizzate e controllate, condotte successivamente. Secondo gli autori, nel 32% dei casi la metanalisi avrebbe consentito di adottare un trattamento rivelatosi inefficace in una ricerca successiva. Per esempio, nel 1988 Yusuf et al.⁵ pubblicarono i risultati di una metanalisi sulle ricerche fino a quel momento condotte e dimostrarono una riduzione della mortalità del 50% nei pazienti con infarto miocardico trattati con nitroglicerina. Nel 1994 vennero pubblicati i risultati dello studio GISSI-3⁶ su 43.047 pazienti: la mortalità era risultata del tutto sovrapponibile tra il gruppo di pazienti trattati con nitroglicerina e quelli trattati con placebo, smentendo in modo inequivocabile la conclusione

della precedente metanalisi. All'opposto, dall'indagine si ricava che il 25% delle metanalisi avrebbe escluso l'uso di un trattamento risultato invece efficace in una successiva ricerca. Per esempio, nel 1990 e 1992 vennero pubblicate due metanalisi^{7,8} nelle quali venivano prese in considerazione tutte le ricerche condotte con farmaci ipolipemizzanti in pazienti con pregresso infarto miocardico. Entrambe giunsero alla conclusione che la terapia ipolipemizzante non era in grado di ridurre il rischio di morte. Nel 1994 vennero pubblicati i risultati dello studio 4S⁹ nel quale si dimostrò che la mortalità si era ridotta dall'11,5% nei pazienti trattati con placebo all'8,2% in quelli trattati con simvastatina. Secondo DerSimonian e Levine¹⁰, quando si osserva un'ampia variabilità tra i risultati di varie ricerche, sarebbe opportuno prendere in considerazione le variabili che potrebbero spiegare le discrepanze osservate.

La comunità cardiologica internazionale fa risalire al 1986 la dimostrazione che la trombolisi è efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti con infarto miocardico acuto, in seguito alla pubblicazione dei risultati dello studio GISSI¹¹. Qualche anno dopo Lau et al.¹² provarono a eseguire una metanalisi cumulativa su tutte le ricerche condotte con farmaci trombolitici, rifacendo i calcoli per ogni nuovo articolo comparso sull'argomento, a partire dal primo pubblicato nel 1959 su una casistica di 23 pazienti. In tal modo, gli autori furono in grado di dimostrare che con la metanalisi eseguita in seguito alla pubblicazione della ricerca condotta nel 1973 (13 anni prima del GISSI) in letteratura erano disponibili dati sufficienti per dimostrare l'efficacia della streptochinasi. Sulla

base della loro valutazione lo studio GISSI, sebbene avesse arruolato un gran numero di pazienti, non era stato in grado di modificare i risultati disponibili fino a quel momento a favore della trombolisi.

Trial contro linee-guida

Come abbiamo detto, le linee-guida dovrebbero rappresentare la summa delle prove scientifiche, inglobate con le competenze degli esperti: una sintesi ragionata delle conoscenze disponibili.

Purtroppo le linee-guida soffrono di 5 importanti limitazioni.

1. La tempestività. Esiste un certo lasso di tempo tra la valutazione della letteratura pubblicata su un argomento, il dibattito tra gli esperti, la condivisione delle conclusioni, la stesura del testo, il confronto con revisori esterni e la pubblicazione su una rivista. Talvolta quando una linea-guida viene resa nota è già superata da una o più ricerche pubblicate nel frattempo. Non è d'altronde pensabile che gruppi di esperti si riuniscano e aggiornino le linee-guida ogniqualvolta viene pubblicata una nuova ricerca. Il *National Cholesterol Education Program* ha pubblicato la prima linea-guida nel 1988, la seconda versione nel 1993, la terza nel 2001 e tre anni dopo un aggiornamento a quest'ultima. Le tre versioni delle linee-guida per il trattamento dello scompenso cronico da parte dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology sono rispettivamente del 1995, 2001 e 2005.

2. L'indipendenza. Gli esperti che vengono chiamati a stilare le linee-guida hanno di solito rilevanti interessi economici e commerciali con le industrie che producono farmaci e dispositivi di cui si deve raccomandare l'uso. Molti di loro possiedono azioni (ovvero otterranno profitti da una maggiore commercializzazione di un prodotto farmaceutico o di un device), altri sono consulenti delle industrie o ricevono semplicemente pagamenti per conferenze, articoli, ricerche. Nel box 2 sono riportati i rapporti con le industrie dichiarati dagli estensori delle linee-guida per il trattamento delle dislipidemie, pubblicati nel 2004. Nessuno mette in dubbio le loro competenze né la loro onestà. Sorge però il dubbio che i loro giudizi e le loro raccomandazioni in qualche modo possano essere stati influenzati dagli interessi economici e dai vantaggi personali. Quando vennero stilate dall'American Heart Association le linee-guida sul trattamento dell'ictus, l'esperto che non fu d'accordo a considerare la trombolisi come un trattamento altamente raccomandato (Classe I) fu costretto a dimettersi e la sua posizione di cautela non venne presa in considerazione né comunicata ai lettori¹³. A proposito della stesura di linee-guida, in un documento ufficiale dell'European Society of Cardiology viene esplicitamente affermato: "ci si aspetta che le linee-guida siano obiettive, imparziali e indipendenti. Il finanziamento, ottenuto da industrie che possono trarre beneficio economico dalle raccomandazio-

Box 2

**ELENCO DELLE INTERAZIONI ECONOMICHE E COMMERCIALI DEGLI ESPERTI CHE HANNO STILATO LE LINEE-GUIDA SUL TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE:
IMPLICATION OF RECENT CLINICAL TRIALS FOR THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III. CIRCULATION 2004; 110: 227-39**

- Dr. Grundy has received **honoraria** from Merck, Pfizer, Sankyo, Bayer, Merck/Schering-Plough, Kos, Abbott, Bristol-Myers Squibb, and AstraZeneca; he has received **research grants** from Merck, Abbott, and Glaxo Smith Kline.
- Dr. Cleeman has **no financial** relationships to disclose.
- Dr. Bairey Merz has received lecture **honoraria** from Pfizer, Merck, and Kos; she has served as a **consultant** for Pfizer, Bayer, and EHC (Merck); she has received **unrestricted institutional grants** for Continuing Medical Education from Pfizer, Procter & Gamble, Novartis, Wyeth, AstraZeneca, and Bristol-Myers Squibb Medical Imaging; she has received a **research grant** from Merck; she has **stock** in Boston Scientific, IVAX, Eli Lilly, Medtronic, Johnson & Johnson, SCIEPI Insurance, ATS Medical, and Biosite.
- Dr. Brewer has received **honoraria** from AstraZeneca, Pfizer, Lipid Sciences, Merck, Merck/Schering-Plough, Fournier, Tularik, Esperion, and Novartis; he has served as a **consultant** for AstraZeneca, Pfizer, Lipid Sciences, Merck, Merck Schering-Plough, Fournier, Tularik, Sankyo, and Novartis.
- Dr. Clark has received **honoraria** for educational presentations from Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, and Pfizer; he has received **grant/research support** from Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, and Pfizer.
- Dr. Hunninghake has received **honoraria** for consulting and speakers bureau from AstraZeneca, Merck, Merck/Schering-Plough, and Pfizer, and for consulting from Kos; he has received **research grants** from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Kos, Merck, Merck/Schering-Plough, Novartis, and Pfizer.
- Dr. Pasternak has served as a **speaker** for Pfizer, Merck, Merck/Schering-Plough, Takeda, Kos, BMS-Sanofi, and Novartis; he has served as a **consultant** for Merck, Merck/Schering-Plough, Sanofi, Pfizer Health Solutions, Johnson & Johnson-Merck, and AstraZeneca.
- Dr. Smith has received institutional **research support** from Merck; he has **stock** in Medtronic and Johnson & Johnson.
- Dr. Stone has received **honoraria** for educational lectures from Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Kos, Merck, Merck/Schering-Plough, Novartis, Pfizer, Reliant, and Sankyo; he has served as a **consultant** for Abbott, Merck, Merck/Schering-Plough, Pfizer, and Reliant.

ni, minaccia di compromettere tale oggettività. Dati i vantaggi che possono trarre le industrie, la neutralità è indispensabile¹⁴.

3. L'interpretazione. Nonostante le linee-guida vengano elaborate da esperti che consultano le stesse fonti bibliografiche, può capitare che forniscano giudizi non del tutto sovrapponibili. Nel 2005 sono state pubblicate le linee-guida per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco dall'European Society of Cardiology (ESC)¹⁵ e dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)¹⁶. Per esempio, la raccomandazione per l'aggiunta degli antagonisti dell'angiotensina II agli ACE-inibitori viene considerata di classe IIa nelle linee-guida dell'ESC e di classe IIb in quella dell'ACC/AHA. Diverge anche il giudizio sull'indicazione all'impianto di

un pace-maker resincronizzante che "può essere preso in considerazione in pazienti con ridotta frazione di eiezione" secondo le linee-guida dell'ESC e "dovrebbe essere impiantato nei pazienti con frazione di eiezione inferiore o uguale a 35%" secondo quelle dell'ACC/AHA.

4. Le comorbilità. Gli estensori delle linee-guida sono focalizzati al trattamento dei pazienti con patologie di loro competenza e forniscono giudizi come se il paziente avesse solo una determinata patologia. Recentemente, Boyd et al.¹⁷ hanno provato ad applicare alla lettera le linee-guida per il trattamento di un'ipotetica signora di 79 anni ipertesa, diabetica, con osteoporosi, artrosi e broncopneumopatia, che dovrebbe assumere ogni giorno 19 farmaci e seguire una quindicina di raccomandazioni.

5. La scelta degli argomenti.

Vengono prevalentemente prodotte linee-guida per patologie che possono essere trattate con farmaci o dispositivi. Abbiamo visto che, per quanto riguarda dislipidemie e scompenso cardiaco, nell'arco di una decina di anni sono già stati pubblicati tre aggiornamenti, mentre per una questione altrettanto delicata e cruciale per la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti, come il fumo di sigaretta, non sono state emanate e aggiornate linee-guida per aiutare medici e pazienti a ridurre questo fattore di rischio.

Riprendiamo il titolo dell'articolo: a chi credere quando trial clinici, metanalisi o linee-guida forniscono informazioni contrastanti? Non possiamo aspettarci una formula o una ricetta, che ci tolga dagli impicci e ci permetta di formulare un giudizio che vada bene per tutte le occa-

sioni. Purtroppo non esistono scorciatoie: è sempre compito del medico saper soppesare gli elementi a sua disposizione per assumere una decisione adeguata per il trattamento di quel particolare paziente. In alcuni casi sarà necessario uniformarsi alle linee-guida, altre volte applicare i risultati di un successivo trial clinico, altre volte considerare i risultati di una metanalisi. Spesso si dovranno integrare le informazioni che derivano da queste tre fonti. Se vogliamo fornire il miglior percorso diagnostico e il miglior programma terapeutico a ogni nostro paziente dobbiamo accettare la complessità e saperla affrontare, senza applicare *tout court* un trattamento per tutte le stagioni. **bif**

Bibliografia

- Ioannidis JPA. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005; 294: 218-28.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
- LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-42.
- Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate, singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
- Rossow JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1112-9.
- Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease. Frequency of citation and outcomes. *Br Med J* 1992; 305: 15-9.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and subsequent large controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 664-70.
- Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
- Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-54.
- Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the "brain attack" campaign. *Br Med J* 2002; 324: 723-9.
- Priori SG, Klein W, Bassand JP. Medical practice guidelines. Separating science from economics. *Eur Heart J* 2004; 24: 1962-64.
- The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-140.
- A report from the American College of Cardiology/American Heart Association task force of practice guidelines. ACC/AHA practice guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in adult. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
- Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AV. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid disease. Implication for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716-24.

a proposito di...

Eudrapharm

Eudrapharm è il nuovo database realizzato dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA) per accedere pubblicamente alle informazioni sui farmaci, ad uso umano e veterinario, disponibili all'interno dell'Unione Europea (UE).

Il database, a cui si accede dall'indirizzo www.eudrapharm.eu, contiene i riassunti delle caratteristiche del prodotto, i fogli illustrativi e l'etichettatura dei medicinali.

Per il momento, la banca dati consente di raccogliere informazioni sui farmaci autorizzati tramite procedura centralizzata, ma l'EMA sta lavorando con gli organi regolatori nazionali degli Stati Membri al fine di includere anche informazioni sui farmaci approvati tramite procedure nazionali. Attualmente i documenti sono disponibili solo in lingua inglese, ma presto saranno consultabili anche in tutte le lingue ufficiali dell'UE.

Antipsicotici atipici nella malattia di Alzheimer

I pazienti affetti da demenza presentano frequentemente allucinazioni, delirio, aggressività e altri sintomi psicotici e comportamentali definiti come BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia). Oltre ad aumentare la sofferenza del paziente, i BPSD rappresentano un complesso problema assistenziale per chi lo assiste, spesso di gravità tale da rendere necessario il ricorso ai farmaci, in primo luogo antipsicotici. L'utilizzo di antipsicotici in pazienti anziani è tuttavia limitato da importanti effetti avversi, quali parkinsonismo, riduzione del livello di vigilanza, peggioramento dei deficit cognitivi, e altri ancora. Gli antipsicotici di nuova generazione, o "atipici", sembrano essere non meno efficaci degli antipsicotici "tradizionali" (come l'aloiperidolo) a fronte di un migliore profilo di tollerabilità e sicurezza, soprattutto per una ridotta incidenza di parkinsonismo. Recentemente è stata tuttavia segnalata la possibilità che l'uso di atipici nei pazienti anziani con BPSD si associ a un aumentato rischio di ictus e di decessi. Pur in presenza di dati sperimentali incompleti e controversi, la percezione di un miglioramento del bilancio benefici/rischi rispetto agli antipsicotici tradizionali, unita alla pressante necessità di disporre di trattamenti efficaci, ha favorito la diffusione degli antipsicotici atipici nel trattamento dei BPSD, anche in assenza di indicazioni registrate per questa condizione morbosa. Recentemente sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine i primi risultati del CATIE-AD (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease), studio pragmatico statunitense finanziato con fondi governativi, che per la prima volta indaga l'efficacia pratica degli antipsicotici atipici in pazienti ambulatoriali con BPSD, confrontando diverse molecole tra loro e rispetto al placebo.

Pubblichiamo di seguito l'intervista a Lon S. Schneider, uno degli autori dello studio, insieme ai riassunti in italiano ed inglese del lavoro originale.



**Intervista a
Lon S. Schneider***

Può spiegarci la ragione per la quale avete deciso di indagare l'efficacia dei farmaci antipsicotici atipici (AAD) in pazienti con malattia di Alzheimer (AD)?

Deliri, allucinazioni, aggressività e agitazione affliggono più della metà dei pazienti con AD e demenze AD-correlate; i farmaci antipsicotici vengono utilizzati nel trattamento di questi comportamenti e sintomi, e sono tra i farmaci psicotropi cui più frequentemente si ricorre nell'AD. Gli antipsicotici di seconda generazione (atipici) sono stati considerati efficaci almeno quanto gli antipsicotici tradizionali, come ad esempio l'aloiperidolo, con un più basso rischio di reazioni avverse importanti, e sono i farmaci di prima scelta per il trattamento di pazienti con demenza.

I dati disponibili sono attendibili, coerenti, e trasferibili nella pratica clinica?

In realtà scarseggiano sia gli studi clinici randomizzati di confronto con placebo o con un farmaco attivo, sia i dati a lungo termine da studi controllati che abbiano valutato l'efficacia pratica degli AAD. Inoltre, i dati disponibili sull'efficacia si sono rivelati incoerenti, le percentuali di risposta al placebo sono state alte, e ai pazienti è stato chiesto di assumere i farmaci per periodi di studio di 6-12 settimane, indipendentemente dalla comparsa di benefici: una situazione artificiale che non permette di considerare l'efficacia pratica del trattamento. Infine, sino ad ora, gli studi clinici hanno reclutato principalmente pazienti istituzionalizzati, e pertanto non sappiamo se quei risultati possano applicarsi anche ai pazienti ambulatoriali¹.

Recentemente è stata espressa preoccupazione circa la sicurezza degli AAD...

Sì è vero. Sono emersi nuovi problemi legati alla sicurezza degli AAD sulla base di 15 studi clinici controllati verso placebo a breve termine, circa 8-12 settimane, per lo più su pazienti ospiti di strutture¹. In questi studi, l'utilizzo di AAD in pazienti anziani sembra essere associato a un aumentato rischio di eventi avversi cerebrovascolari e di decessi². Malgrado la scarsità di dati da studi adeguati, farmaci antidepressivi come il citalopram sono stati suggeriti come alternative ai farmaci antipsicotici, almeno per comportamenti aggressivi e agitazione, ma non ci sono evidenze di efficacia e sicurezza.

Che tipo di studio avete condotto?

Uno studio controllato, in doppio cieco per determinare l'efficacia di olanzapina, quetiapina e risperi-

*Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles.

done confrontati con placebo in pazienti non ricoverati (ambulatoriali e residenti a domicilio o in strutture protette) con AD e psicosi, aggressività, o agitazione (fase I). I pazienti che avevano interrotto il trattamento durante la fase I potevano venire arruolati in una seconda fase dello studio (fase II), e assegnati casualmente, in condizioni di doppio-cieco, a ricevere uno dei trattamenti con farmaci antipsicotici a cui non erano inizialmente stati assegnati, o a ricevere citalopram.

Quali sono stati gli outcome dello studio?

Come outcome primario è stato considerato il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e il momento della sospensione per qualsiasi motivo, in fase I. Questo indicatore di esito è stato scelto in quanto, incorporando il giudizio di pazienti, caregiver e medici sull'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità, rappresenta una misura di efficacia più globale, che rispecchia i benefici terapeutici in rapporto agli effetti indesiderati.

Il principale outcome secondario è stato il conseguimento alla dodicesima settimana di un miglioramento (pari almeno ad un minimo predeterminato) sulla base della scala Clinical Global Impression of Change (CGIC), mentre i pazienti continuavano ad assumere il farmaco di fase I. Questo outcome è analogo a quello utilizzato in precedenti studi clinici, principalmente su pazienti ospiti di strutture, consistente in una variazione dei sintomi osservata a breve termine, dopo un periodo di durata equivalente. Gli altri outcome secondari hanno considerato il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento in fase I e il momento dell'interruzione della terapia per mancanza di efficacia, oppure a causa di eventi avversi, intolleranza o decesso. La sicurezza è stata valutata raccogliendo informazioni sul verificarsi di reazioni

avverse. Il peso corporeo dei pazienti e i livelli ematici di prolattina, glucosio, colesterolo e trigliceridi sono stati determinati alla 12esima, 24esima e 36esima settimana.

Perché avete scelto questo particolare outcome?

Anziché utilizzare medie di punteggi da scale numeriche, abbiamo scelto come indice pragmatico di outcome sui singoli pazienti il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e il momento dell'interruzione per qualsiasi motivo. La decisione di interrompere il trattamento, infatti, incorpora il giudizio dei pazienti, dei caregiver e dei medici circa la sua efficacia, sicurezza e tollerabilità, rispecchiando i benefici terapeutici in relazione agli effetti indesiderati. Studi precedenti hanno confrontato, mediante scale di stima, i punteggi medi di gruppi di pazienti al termine di periodi di 6-12 settimane, indipendentemente dalla tollerabilità, e senza considerare gli esiti nei singoli pazienti.

Le industrie farmaceutiche sono state coinvolte nello studio?

No. Le industrie farmaceutiche produttrici dei farmaci inclusi nello studio hanno solamente offerto l'approvvigionamento dei farmaci; non sono state coinvolte nel disegno dello studio, nelle analisi o nell'interpretazione dei risultati. Questo studio è stato finanziato dal *National Institute of Mental Health*. Gli autori e un comitato di protocollo hanno realizzato il disegno dello studio. I ricercatori dei singoli centri hanno raccolto i dati e uno degli autori li ha analizzati. Il dattiloscritto è stato redatto dagli autori che garantiscono la completezza e la veridicità dei dati e delle loro analisi.

Può descrivere i principali risultati dello studio?

421 pazienti sono stati randomizzati e hanno ricevuto almeno

una dose di farmaco. Non ci sono state complessivamente differenze significative tra i gruppi di trattamento relativamente al tempo intercorso tra l'inizio della terapia e la interruzione per qualsiasi motivo, che variava tra le 5,3 settimane con quetiapina e le 8,1 settimane con olanzapina. Il tempo medio di sospensione del trattamento per mancanza di efficacia è stato più lungo nel gruppo olanzapina (22,1 settimane) e nel gruppo risperidone (26,7 settimane) rispetto al gruppo placebo (9,0 settimane). Il tempo di sospensione del trattamento dovuto a mancanza di efficacia per i pazienti che assumevano quetiapina (media, 9,1 settimane) non è stato significativamente diverso da quello osservato nei pazienti che assumevano placebo.

Tutti e tre i gruppi di pazienti che hanno ricevuto un AAD hanno mostrato una probabilità significativamente maggiore di interrompere il trattamento per qualsiasi motivo rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo. Alla 12esima settimana, il 32% dei pazienti nel gruppo olanzapina ha mostrato una risposta (cioè un punteggio CGIC che indica almeno un miglioramento minimo con uso continuato di medicinale della fase I dello studio), rispetto al 26% nel gruppo quetiapina, al 29% nel gruppo risperidone e al 21% nel gruppo placebo: queste percentuali non erano significativamente differenti ($P=0,22$). La percentuale complessiva di interruzione del trattamento alla 12esima settimana è stata del 63%.

Globalmente, i tassi di sospensione del trattamento per qualsiasi motivo nei quattro gruppi dello studio variano tra il 77 e l'85%. Sebbene in uno studio di più ampie dimensioni le differenze tra i gruppi avrebbero potuto essere significative, i nostri dati suggeriscono che il trattamento con AAD non offre importanti benefici clinici rispetto al

placebo. Considerando il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la sua sospensione per mancanza di efficacia, olanzapina e risperidone sembrano favoriti, ma questo dato è stato controbilanciato da più alte percentuali di interruzione della terapia dovute alle reazioni avverse associate a questi farmaci.

I medici hanno mostrato una propensione a cambiare farmaco più rapidamente in caso di mancanza di

efficacia o eventi avversi. Sebbene gli AAD siano risultati più efficaci rispetto al placebo, le reazioni avverse ne hanno limitato complessivamente l'efficacia, e il loro uso dovrebbe essere limitato ai pazienti che presentano pochi o nessun effetto collaterale, e nei quali siano evidenziabili dei benefici. Medici, pazienti e famigliari devono considerare rischi e benefici in modo da ottimizzare la cura del paziente. **bif**

Bibliografia

1. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:191-210.
2. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294:1934-43.

Riassunto

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2006; 12: 1525-38.

Background. Gli antipsicotici di seconda generazione (atipici) vengono largamente usati per trattare psicosi, forme di aggressione, e stati di agitazione nei pazienti con malattia di Alzheimer, tuttavia i benefici di questi farmaci non sono ancora certi, e sono emersi problemi anche sulla loro sicurezza. Nello studio è stata valutata la sicurezza degli antipsicotici atipici nei pazienti ambulatoriali affetti da malattia di Alzheimer.

Metodi. In questo trial controllato verso placebo, in doppio cieco, condotto in 42 centri, 421 pazienti ambulatoriali con malattia di Alzheimer, che hanno manifestato psicosi, forme di aggressione, stati di agitazione sono stati randomizzati a olanzapina (dose media, 5,5 mg al giorno), quetiapina (dose media, 56,5 mg al giorno), risperidone (dose media, 1,0 mg al giorno), o placebo. Le dosi sono state aggiustate secondo le diverse necessità, e i pazienti sono stati seguiti fino a 36 settimane. Gli outcome principali sono stati il tempo, a partire dal trattamento iniziale fino a interruzione del trattamento, e il numero di pazienti che presentavano almeno un miglioramento minimo sulla scala Clinical Global Impression of Change (CGIC) a dodici settimane.

Risultati. Non ci sono state differenze significative tra i diversi trattamenti relativamente alla distanza temporale precedente l'interruzione della terapia: olanzapina (mediana, 8,1 settimane), quetiapina (mediana, 5,3 settimane), risperidone (mediana, 7,4 settimane), e placebo (mediana, 8,0 settimane) ($P=0,52$). Il tempo medio antecedente l'interruzione del trattamento per mancanza di efficacia ha favorito olanzapina (22,1 settimane) e risperidone (26,7 settimane), rispetto a quetiapina (9,1 settimane) e placebo (9,0 settimane) ($P=0,002$). Il tempo antecedente l'interruzione del trattamento per

eventi avversi o intollerabilità ha favorito il placebo. In particolare, il 24% dei pazienti che hanno ricevuto olanzapina, il 16% dei pazienti che hanno ricevuto quetiapina, il 18% dei pazienti che hanno ricevuto risperidone, e il 5% dei pazienti che hanno ricevuto placebo hanno interrotto il trattamento assegnatogli per intollerabilità ($P=0,009$). Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi per quanto riguarda il miglioramento sulla scala CGIC. Il miglioramento è stato osservato nel 32% dei pazienti sottoposti a trattamento con olanzapina, il 26% dei pazienti in trattamento con quetiapina, il 29% dei pazienti in trattamento con risperidone, e il 21% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo ($P=0,22$).

Conclusioni. Gli effetti avversi controbilanciano i vantaggi della terapia con antipsicotici atipici per il trattamento di psicosi, o forme di aggressione, o stati di agitazione nei pazienti con malattia di Alzheimer.

Abstract

Background. Second-generation (atypical) antipsychotic drugs are widely used to treat psychosis, aggression, and agitation in patients with Alzheimer's disease, but their benefits are uncertain and concerns about safety have emerged. We assessed the effectiveness of atypical antipsychotic drugs in outpatients with Alzheimer's disease.

Methods. In this 42-site, double-blind, placebo-controlled trial, 421 outpatients with Alzheimer's disease and psychosis, aggression, or agitation were randomly assigned to receive olanzapine (mean dose, 5.5 mg per day), quetiapine (mean dose, 56.5 mg per day), risperidone (mean dose, 1.0 mg per day), or placebo. Doses were adjusted as needed, and patients were followed for up to 36 weeks. The main outcomes were the time from initial treatment to the discontinuation of treatment for any reason and the number of patients with at least minimal improvement on the Clinical Global Impression of Change (CGIC) scale at 12 weeks.

Results. There were no significant differences among treatments with regard to the time to the discontinuation of treatment for any reason: olanzapine (median, 8.1 weeks), quetiapine (median, 5.3 weeks), risperidone (median, 7.4 weeks), and placebo (median, 8.0 weeks) ($P=0.52$). The median time to the discontinuation of treatment due to a lack of efficacy favored olanzapine (22.1 weeks) and risperidone (26.7 weeks) as compared with quetiapine (9.1 weeks) and placebo (9.0 weeks) ($P=0.002$). The time to the discontinuation of treatment due to adverse events or intolerability favored placebo. Overall, 24% of patients who received olanzapine, 16% of patients who received quetiapine, 18% of pa-

tients who received risperidone, and 5% of patients who received placebo discontinued their assigned treatment owing to intolerability ($P=0.009$). No significant differences were noted among the groups with regard to improvement on the CGIC scale. Improvement was observed in 32% of patients assigned to olanzapine, 26% of patients assigned to quetiapine, 29% of patients assigned to risperidone, and 21% of patients assigned to placebo ($P=0.22$).

Conclusions. Adverse effects offset advantages in the efficacy of atypical antipsychotic drugs for the treatment of psychosis, aggression, or agitation in patients with Alzheimer's disease.

bif-iller

"Curiamoci tutt'e due"

[...] Ecco come andò la cosa. Sentitosi male, il dottore pensò di chiamare un collega perché lo visitasse. Ma chi? Uno più bravo di lui, era umiliante. Uno più asino, era pericoloso, oltre che difficile trovarlo. Benché, in ogni caso, si sarebbe procurata una soddisfazione: guarendo, quella di salvarsi la pelle; decedendo, quella – forse superiore – dello smacco d'un collega.

In conclusione, Pagliuca chiamò un collega di circa ottant'anni. Ed ecco la tragica scena che si svolse, così come ci fu descritta dalla signorina Evelina, ancora tutta tremante. Pagliuca era a letto, quando entrò il medico ottantenne.

"Mio caro", disse al collega, "voi sapete che da gran tempo non esercito più, a causa dell'età e degli acciacchi che mi affliggono. Son venuto proprio perché siete voi".

"Ve ne ringrazio". Fa l'ammalato, con voce flebile, "ma potevo chiamare un medico più giovane di me? Non sarebbe stato decoroso".

"L'ho capito, e perciò son qua. Che vi sentite, caro collega?"

"Prima eravamo colleghi, ma ora io son l'ammalato e voi il medico".

"È vero".

A un tratto l'ottuagenario barcolla.

"Ahi", mormora, "stiamo per diventare un'altra volta colleghi".

"Forse sto per guarire?"

"No, sto per ammalarmi io. Sentitemi il polso".

"Veramente, vi ho mandato a chiamare perché lo sentiste a me. Ma il dovere anzitutto".

L'ammalato si trasforma in medico.

"Perbacco", grida, "voi state malissimo. Dovete mettervi subito a letto. Aspettate..."

S'alza e cede il suo posto nel letto al medico curante, divenuto ammalato.

"Non vi disturbate, caro", mormora l'ottantenne con voce spenta, "io ero venuto per curarvi e non per esser curato".

"Già", fa l'altro, "ma se io non curo voi, chi curerà me?"

"È vero, ma se voi siete ancora malato, non potete occuparvi di me".

"Allora chi comincia?"

"Sorteggiamo".

"No, curiamoci tutt'e due reciprocamente e contemporaneamente".

Si mostrarono la lingua, poi, mediante una complicatissima posizione, s'auscoltarono l'un l'altro, finché, forse a causa dello sforzo, il più vecchio, com'era da prevedersi, soccombette.

Da: **Achille Campanile**. In campagna è un'altra cosa.

Milano: Rizzoli, 1984.

Clinical Evidence. Un contributo utile alla pratica clinica quotidiana



Clinical Evidence: un progetto culturale

Il successo di un progetto culturale si misura attraverso il mantenimento e la coerenza nel tempo di chi lo propone e di chi l'utilizza. Per questo motivo, è in distribuzione la quarta edizione di Clinical Evidence (CE), versione italiana, curata dal Centro Cochrane italiano per conto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Questa quarta versione di CE contiene tutte le informazioni già presenti nei precedenti volumi più ulteriori aggiornamenti e, come l'ultima edizione, è composta di due strumenti diversi: il volume cartaceo CE conciso e l'edizione web.

Mentre l'edizione cartacea è destinata ai soli medici di medicina generale, tutti i medici possono accedere, previa registrazione, al formato elettronico online (<http://aifa.clinev.it>), che contiene la traduzione integrale e l'adattamento italiano dell'edizione originale in inglese.

Nel corso del 2002 è stata di-

stribuita, sperimentalmente e gratuitamente, la prima edizione italiana di CE, un volume di oltre 1.100 pagine, consegnato, attraverso dieci Regioni, a 43.000 fra medici di famiglia, medici specialisti ospedalieri, docenti universitari e infermieri professionali.

A questa prima ampia diffusione ha fatto seguito un'indagine sull'accettabilità e l'impatto del volume sull'attività quotidiana dei professionisti. Dall'indagine condotta è stato subito evidente che il volume era stato accolto positivamente dagli operatori che lo avevano ricevuto e ciò ci ha convinto a presentarlo in versione aggiornata ogni anno.

CE rappresenta una novità nel panorama editoriale scientifico.

Non è un testo di medicina ma un libro tascabile contenente riassunti concisi, e regolarmente aggiornati, delle informazioni disponibili riguardo l'efficacia e gli effetti negativi dei diversi interventi clinici.

Il progetto di CE consiste nel partire da un quesito clinicamente rilevante e, successivamente, ricercare e sintetizzare le migliori prove di efficacia.

Con questa modalità CE – muovendo da domande su terapia e prognosi di condizioni cliniche che i professionisti si pongono nella loro attività – consente di accedere a una sintesi critica e tempestivamente aggiornata delle prove di efficacia disponibili, organizzata per aree.

“CE consente di accedere a una sintesi critica e tempestivamente aggiornata delle prove di efficacia disponibili, organizzata per aree”

Clinical Evidence: uno strumento EBM

Due sono, pertanto, le sue “caratteristiche-chiave”: presentazione delle migliori informazioni sintetizzate nel modo più chiaro possibile e mancanza di specifiche raccomandazioni di utilizzo.

In una parola uno “strumento EBM” vero, mirato a mettere a di-

sposizione le informazioni più attendibili, lasciando al singolo operatore la scelta di applicarle o meno sulla base della propria esperienza e della propria autonoma capacità di valutarne la rilevanza per il singolo paziente nello specifico contesto nel quale esso viene assistito.

Per questo motivo, si tratta di un contributo molto importante tra i diversi strumenti informativi messi a disposizione dei medici da parte dell'AIFA.

L'evoluzione del contributo è misurabile anche attraverso la forma editoriale presente in versione online. A ciò si aggiunge lo strumento di formazione a distanza (FAD) costruito intorno all'opera che permette di trasformare l'informazione acquisita in crediti validi come ECM.

È infatti noto che l'efficacia di un effetto sulle attitudini prescrittive dei medici è tanto maggiore quanto più tali programmi sviluppano delle metodiche interattive. È per questa ragione che CE si è mosso in una forma che consenta un maggiore

coinvolgimento degli utenti inserendosi nell'ambito dei programmi di FAD.

A questo proposito, l'Agenzia ha promosso l'avvio di un progetto di formazione a distanza denominato ECCE (Educazione Continua Centrata sulle Evidenze) basato anche sui contenuti di CE. Il sistema si rifà alla pratica quotidiana, grazie all'uso del caso clinico. Affrontare un caso/percorso di ECCE permette al medico di formarsi su dati di fatto, le prove evidence-based fornite dalla letteratura analizzata da CE, calati però nella realtà professionale quotidiana. L'accesso è gratuito, riservato ai soli medici, previa registrazione. Per entrare nel sistema, gli iscritti riceveranno per e-mail una password che dà diritto all'accesso alla FAD ECCE.

La disponibilità di informazioni ricavate in modo rigoroso e indipendente dalla migliore letteratura scientifica rappresenta una condizione necessaria perché gli operatori sanitari possano offrire ai propri pazienti le migliori cure. **bif**

C	C		R		A	M		S		S	U	G	O	S	A	
C	O	M	P	A	T	I	B	I	L	I	T	A		E	D	
	L	E	G	G	E	R	A		E	N		N	N	T		
P	E	R		G	A	M	M	O	P	A	T	I	E		S	
H	I	C		L		E	B	R	A	I	S	M	O		U	
I		U	G	U	C	C	I	O	N			E		P	D	
	E	R	E	T	T	I				T	E	O	D	O	R	O
E	M	O	N	I		S	E	D	O	T	T	E			O	R
	E	C	O	N	O	M	I	E		R	I				C	E
F	A	R	M	A	C	O	G	E	N	E	T	I	C	A		
A		O	I	N	O		E				T	E	N	A	C	I
R	E	M		T		P	R		C	A	M		R	C	N	
M	I	O	G	E	N	O		P		T	E	N	N	I	S	
A	R		E		E	L	I	C	E		D	A	I	N	I	
C	E	A		E	M	I	S	F	E	R	I		T	I	C	
O		P	R	I	A	P	O		G	I	A	N	I			U
L	E	O	N		T	O	F	I		N		O	N			R
O	C	R	A		O	S	A	N	N	A		T	A	L	O	
G	A	I		O	D	I	N	O		T	A	T		O		
I		A	N	S	E		O	X		E	L	E	T	T	I	

Soluzione del cruciverba pubblicato sul BIF 4/2006.

Pietro Dri

Il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica



Il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia sintetizza il contenuto dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC).

I dati presentati nel 5° volume, recentemente pubblicato, si riferiscono al periodo che va dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2005, e sono suddivisi in tre sezioni principali:

- l'analisi delle sperimentazioni cliniche,
- la distribuzione territoriale e la composizione dei Comitati Etici,
- il dettaglio dei Centri Privati idonei alla sperimentazione clinica.

È inoltre presente l'Appendice contenente l'elenco aggiornato di tutta la normativa relativa alle sperimentazioni cliniche, i cui testi completi sono consultabili sul sito dell'OsSC all'indirizzo:

<http://oss-per-clin.agenziafarmaco.it/normativa.htm>

Le sperimentazioni cliniche

Nel periodo oggetto del 5° Rapporto, il totale delle sperimentazioni cliniche presenti nell'OsSC e le ricerche di Fase I (valutate dalla specifica Commissione operante presso l'Istituto Superiore di Sanità)

è di oltre 3500 studi, di cui 620 solo nel 2005.

Come già messo in evidenza negli scorsi anni, è confermato il lento ma continuo processo di recupero della ricerca italiana verso le fasi iniziali di sviluppo. I dati analizzati mostrano che, per la prima volta dal 2000, nell'ultimo anno la quota di ricerche di Fase III è scesa al di sotto del 50% del campione e quella delle Fasi I e II insieme è salita oltre il 38%.

Contemporaneamente, la ricerca clinica del nostro Paese risulta sempre più coinvolta a livello internazionale, ribadendo l'andamento già evidenziato nei precedenti Rapporti: il dato relativo al 2005, infatti, mostra l'Italia partecipante a studi internazionali per circa il 74% delle ricerche multicentriche inserite, mentre il dato complessivo 2000-2005 si attesta oltre il 66%.

Le informazioni dell'OsSC evidenziano che gli studi clinici in Italia sono promossi nel 73,7% dei casi da aziende farmaceutiche, mentre quelli no profit sono il 26,3% del totale.

I promotori profit concentrano la loro ricerca nei gruppi terapeutici degli antineoplastici e immunomodulatori (24,2%), dei farmaci per il sistema nervoso (12,7%) e degli antimicrobici generali per uso sistemico (11,3%), mentre gli enti no profit indagano prevalentemente la categoria degli antineoplastici (57,7%).

Per quanto riguarda la distribuzione territoriale, nell'analisi della partecipazione di ciascuna Regione sul totale degli studi clinici, mantengono le posizioni di vertice la Lombardia (58,5%), l'Emilia-Romagna (40,2%), il Lazio (34,3%), la Toscana (32,6%) e il Veneto (28,6%).

I Comitati Etici

Il recente Decreto Ministeriale 12 maggio 2006, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 22 agosto 2006, definisce il Comitato Etico come "un organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale

“La ricerca clinica del nostro Paese risulta sempre più coinvolta a livello internazionale”

tutela", confermandone il ruolo centrale affidato anche dalla precedente normativa.

Nel 5° Rapporto, contenente i dati fino al 2005, i Comitati Etici registrati nell'OsSC sono 309. L'elevato numero di queste strutture, se da un lato rappresenta una forma di garanzia per i cittadini coinvolti nelle ricerche cliniche, dall'altro evidenzia la necessità di attuare un'armonizzazione procedurale e metodologica.

Nei prossimi mesi, a seguito dell'entrata in vigore del nuovo decreto, verrà effettuata una riorganizzazione generale dei Comitati Etici presenti in Italia, nella quale saranno coinvolti anche gli Assessorati alla Sanità regionali e delle Province autonome.

I dati presentati nel 5° Rapporto mostrano che il 56% dei Comitati Etici è concentrato in sole cinque Regioni: Lombardia, Lazio, Sicilia, Veneto e Campania. In Valle d'Aosta, Piemonte e Lombardia esiste un Comitato Etico regionale che si affianca a quelli locali, mentre in Umbria è presente il solo Comitato Etico regionale centrale. Anche l'attività dei Comitati Etici dei centri coordinatori è molto concentrata: sono 189 i Comitati Etici che hanno valutato almeno una sperimentazione in qualità di centro coordinatore e i primi 25 sono coordinatori del 65,1% del totale.

I Centri Privati

Attualmente i Centri Privati ritenuti idonei alla sperimentazione clinica dei medicinali dal Ministero della Salute prima, e dall'Agenzia Italiana del Farmaco poi, sono 36, prevalentemente del Centro e Nord Italia.

Alcuni Centri Privati sono stati trasformati in Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico con apposito decreto pubblicato nella Gazzetta Ufficiale e, pertanto, non compaiono più nel relativo registro dell'OsSC.

Le unità operative in cui è possibile condurre sperimentazioni cliniche nei Centri Privati che figurano con maggiore prevalenza sono Cardiologia (36,1%), Medicina generale, Oncologia e Ortopedia e Traumatologia (30,6%), mentre Neurologia e Urologia si attestano al 27,8%.

Il 5° Rapporto – con ulteriori tabelle di approfondimento sulle strutture territoriali coinvolte nelle sperimentazioni cliniche – e un estratto in inglese sono disponibili on-line sul sito dell'OsSC all'indirizzo:

http://oss-per-clin.agenziafarmaco.it/dati_publicazioni.htm

a proposito di...

Publicità su medicinale omeopatico

L'AIFA ha chiesto la sospensione di una pubblicità su Oscillococinum, un medicinale omeopatico prodotto da estratti del fegato e del cuore di anatre selvatiche migratorie. Nonostante in Italia sia vietata la promozione al pubblico dei prodotti omeopatici, la Società Boiron ha promosso una pubblicità dissimulata di Oscillococinum, che è apparsa su diversi quotidiani a tiratura nazionale e riviste di settore vantando proprietà antinfluenzali. Il nome commerciale del medicinale omeopatico (sulla foto della confezione) è stato parzialmente oscurato. Nonostante ciò si deduce chiaramente l'identità del prodotto, attraverso alcuni elementi tra cui l'attività antinfluenzale dichiarata.

L'inglese medico: migliorare la lettura

Nonostante l'80% della letteratura medica in tutto il mondo sia scritto in lingua inglese, ancora troppo spesso medici e farmacisti si trovano a disagio di fronte a questa vasta mole di letteratura anglofona e alla necessità, ormai ineludibile, di comprendere e comunicare in lingua inglese.

Da qui l'utilità di pubblicare sul BIF una serie di contributi pratici su come migliorare le capacità linguistiche, partendo dalla definizione di inglese medico-scientifico non in termini di vocabolario medico, ma in termini di inglese generale in contesti medici. Il primo di tali contributi fornisce utili indicazioni per migliorare la lettura; ne seguiranno altri che approfondiranno gli aspetti relativi a scrittura, comprensione orale e capacità espositiva.

La lettura è la capacità linguistica solitamente acquisita per prima nella seconda lingua. Nell'ambito della Medicina è anche la capacità più immediatamente richiesta, in quanto l'80% della letteratura medica in tutto il mondo è scritto in lingua inglese.

La lettura del testo medico

Un testo medico può essere definito come un testo letto da personale medico in ambiente medico con uno scopo medico. I generi di testo che possono essere conformi a questa definizione sono tanti: articoli di ricerca, recensioni, lettere, fax, telegrammi, cartelle cliniche, ricette mediche, indicazioni all'uso di un farmaco, ecc.

Sfogliando l'indice di qualsiasi rivista internazionale di medicina si possono trovare molti di questi generi all'interno di un solo volume. Vista l'importanza della conoscenza di una varietà di testi, è consigliabile che il medico dedichi almeno un'ora a settimana alla lettura di una rivista internazionale (ad esempio *The British Medical Journal* o *The Lancet*). Le riviste internazionali si possono reperire nelle biblioteche universitarie o mediante abbonamento. Per argomenti scientifici di carattere generale si consiglia di abbonarsi alla rivista *Scientific American*, che consente una lettura «scientifica» concettualmente accessibile a tutti.

Qualunque argomento medico si studi in italiano, sarebbe opportuno leggerlo anche su dei testi in lingua inglese. Questa strategia favorisce l'apprendimento del lessico, in quanto la lettura precedente in italiano provvede alla creazione del quadro mentale (detto «schema») sui concetti che verranno successivamente espressi nella seconda lingua.

Strategie di apprendimento della lettura

Il medico deve essere a conoscenza delle tre principali tecniche di lettura: la lettura veloce (*skimming*), la lettura mirata (*scanning*) e la lettura intensiva (*intensive reading*).

- **Lettura veloce** (*skimming*). Questa tecnica viene usata per la lettura rapida e superficiale di un testo allo scopo di cogliere l'idea generale dell'oggetto trattato. Comporta l'identificazione di alcune parole «chiave» nel testo. Per esempio, si potrebbe leggere velocemente l'abstract di un articolo di ricerca per scoprire di cosa tratta l'articolo.
- **Lettura mirata** (*scanning*). Questa tecnica comporta la ricerca di informazioni specifiche. Per esempio, si potrebbe leggere in modo mirato l'indice di un libro per scoprire se contiene un determinato argomento. Bisogna notare che alcuni programmi software eseguono questa funzione automaticamente. Nell'uso del software MEDLINE, per esempio, non è necessario che il medico faccia alcun tipo di *scanning*.
- **Lettura intensiva** (*intensive reading*). Questa tecnica comporta la lettura dettagliata di un testo allo scopo di comprenderlo in modo chiaro ed esauriente. Per esempio, si dovrebbe fare una lettura intensiva di un articolo di ricerca se si vuole apprendere tutto ciò che vi è riportato.

La tecnica di lettura da adottare in un testo dovrebbe corrispondere allo scopo per il quale si sta leggendo. Per esempio, per capire un metodo di ricerca è necessaria una lettura intensiva, per capire di che tratta un articolo di ricerca si dovrebbe adottare la tecnica di *skimming*, per sapere quanti soggetti sono stati utilizzati in un espe-

rimento si dovrebbe scegliere lo *scanning*; ancora, non sarebbe utile leggere il foglietto illustrativo di un farmaco in maniera intensiva, ma questo tipo di lettura sarebbe essenziale se si leggessero delle istruzioni precise o se si dovesse tradurre un testo medico. La tabella I mostra quali generi di testo medico sono più adatti alle tre tecniche di lettura.

È comunque importante sapere che esistono diversi tipi di testo che richiedono diversi tipi di lettura, e che in qualunque situazione occorre adottare uno stile che sia appropriato al testo che si ha davanti.

La lettura efficace

Contrariamente a quanto si pensa, si può capire una frase senza capire necessariamente tutte le parole che essa contiene. Esaminiamo ad esempio la frase: «All adverse effects were graded according to the toxicity criteria of tbc Gynaecologic Oncology Group». Per capirne il senso è sufficiente capire solamente alcune parole chiave (*effects, graded, toxicity, criteria*). Le altre parole (ad esempio *all, were, to, the*, cioè le parole grammaticali: articoli, ausiliari, ecc.) non trasmettono informazioni semantiche importanti. Questa teoria «semantica» della comprensione è confermata dal punto di vista fisiologico. Non è vero, per esempio, che leggiamo da sinistra a destra seguendo un percorso lineare con i nostri occhi. È stato riscontrato che in media leggiamo le prime quattro parole di ogni frase senza muovere gli occhi. Durante la lettura, invece di muovere gli occhi in un unico movimento uniforme, li muoviamo facendo una serie di salti in avanti molto veloci. Questo significa che non

Tabella I – Generi di testo medico e relative tecniche di lettura.

Tecnica di lettura	Utile per...	Non utile per...
Skimming	abstracts	foglietti illustrativi dei farmaci
Scanning	foglietti illustrativi dei farmaci	abstracts
Intensive	articoli di ricerca	foglietti illustrativi dei farmaci

leggiamo «una parola per volta» ma gruppetti di parole insieme.

L'errore principale che commette chi sta cercando di migliorare la lettura di una lingua straniera è quello di cercare di leggere e capire un testo «parola per parola». La paura di non capire la frase lo porta ad un'analisi troppo attenta delle singole parole facendogli leggere il testo molto lentamente e tornando sempre sui suoi passi per controllare il significato di ciò che ha appena letto. **La strategia essenziale per una lettura efficace è quella di fermarsi il meno possibile cercando di non tornare indietro.** Fidandosi del fatto che è sufficiente capire solo alcune parole «chiave» di una frase, il medico che sta imparando l'inglese dovrebbe cercare di «leggere gruppetti di parole» (4 o 5 parole per volta) e di non fermarsi sulle parole singole. Il controllo delle parole sconosciute può verificarsi in un secondo tempo e solo se il testo richiede una lettura intensiva.

L'intuizione del significato e l'utilizzo del vocabolario

Immaginiamo che un medico stia facendo una lettura intensiva del seguente brano: «A severe allergic reaction during tbc infusion of paclitaxel was an indication for immediate discontinuation of the infusion and withdrawal of the woman from study treatment» e abbia evidenziato la parola «withdrawal», il cui significato è importante per la sua comprensione del testo.

La reazione quasi istintiva del medico sarà di cercare subito il significato di «withdrawal» sul vocabolario. Ma questa ricerca non è immediatamente necessaria. **Invece è importante che egli tenti di intuire i significati di**



“Per costruire il significato di un testo medico è necessario capire come le sue frasi sono collegate fra loro. In questo senso, le parole «connettive» inglesi svolgono una funzione importante”.

parole sconosciute prima di cercarle sul vocabolario. Questa «intuizione» è resa possibile dalle indicazioni fornite dal contesto in cui la parola si trova. Nella frase riportata sopra si capisce che una reazione allergica è un segnale per la discontinuazione dell'infusione e per il «withdrawal» della donna dal trattamento. Si potrebbe quindi ipotizzare che la parola «withdrawal» abbia il significato di «ritiro».

La conseguenza positiva di questa strategia è che si utilizzerà il vocabolario di meno, sviluppando di più i propri processi cognitivi di comprensione. Inoltre, quando si deve usare il vocabolario per la conferma di un'ipotesi, si impiega molto meno tempo che non per una ricerca «alla cieca». Lo sviluppo di una strategia di intuizione è quindi essenziale per una lettura efficace.

La comprensione del gruppo nominale

Nel testo scientifico il gruppo nominale gioca un ruolo di primaria importanza; è stato infatti calcolato che i gruppi nominali costituiscono più del 60% dei testi scientifici. Un gruppo nominale contiene un nome che rappresenta l'idea importante del discorso e altre parole (nomi, aggettivi, avverbi) che sono modificatori del nome. Per esempio, le parole «nervous system» costituiscono un gruppo nominale. Il nucleo è «system», il quale è modificato a sinistra dalla parola «nervous». Questo processo di modificazione a sinistra potrebbe in teoria continuare all'infinito:

human ← central ← nervous ← system

La difficoltà per il medico italiano è costituita dal fatto che il gruppo nominale in inglese si modifica a sinistra mentre in italiano si modifica a destra (sistema nervoso centrale umano).

I gruppi nominali più difficili sono quelli in cui il modificatore è un nome (ad esempio *blood flow*, *nerve deafness*, *maintenance insomnia*). In questo caso il lettore non solo deve capire che si tratta di un gruppo nominale, ma deve anche individuare il legame tra due concetti diversi.

Un'esercitazione intensiva nell'identificazione e comprensione del gruppo nominale è quindi di fondamentale importanza per la lettura efficace di un testo scientifico.

L'importanza delle parole «connettive» e delle espressioni «hedging»

Per costruire il significato di un testo medico è necessario capire come le sue frasi sono collegate fra loro. In questo senso, le parole «connettive» inglesi svolgono una funzione importante. Possono svolgere una funzione «aggiuntiva» (*also*, *furthermore*, *moreover*, *in addition*), una funzione sequenziale (*and*, *then*, *first ... second ... third ... finally*), una funzione di contrasto (*however*, *on the other hand*, *although*, *whereas*, *but*) e una funzione di conclusione (*as a result*, *thus*, *consequently*, *therefore*, *so*, *hence*). Nel testo riportato sotto le parole connettive sono state sottolineate. Risulta chiaro che senza una conoscenza delle funzioni che esse svolgono all'interno delle frasi diventa molto difficile per il lettore collegare i singoli concetti espressi nel testo. Si raccomanda quindi uno studio approfondito di questi aspetti cruciali della lettura.

*Our finding of increased leftward PT asymmetry among musicians **should** be seen in the following context. First, PET has demonstrated that the posterior superior temporal region, including the PT, is involved in music perception. Second, in one postmortem myeloarchitectonic study of a musician with melody deafness after circumscribed brain injury, the lesion was centred on the left PT, sparing the primary auditory and inferior parietal cortex. Third, gross left-right asymmetry of the PT, as measured in our study, reflects cytoarchitectonic asymmetries of auditory association areas located on the PT. Thus, our morphometric findings in musicians **may** suggest that the functional capacity of cortex shown to subserve musical functions increases with leftward structural asymmetry of this neural system. This result lends anatomical support to behavioural and electrophysiological evidence of a difference in lateralisation of musical processing between musicians and non musicians, with more left-lateralised representation in musicians. Our data concur with the general concept that, because of time constraints of interhemispheric transfer, efficiency of neuronal assemblies **is expected to** increase with the number of elements clustered in one hemisphere. In fact, this principle **may** be the essence of hemispheric specialisation.*

In inglese, come in italiano, le espressioni «hedging» vengono utilizzate nei testi medici per modificare il grado di sicurezza di una tesi. Per esempio, la differenza tra una frase che inizia con «These results show...» ed una che inizia con

LIBRI PER L'ESERCITAZIONE DELLA LETTURA

N.B. Assicuratevi che la vostra edizione dei libri elencati contenga una chiave/un elenco delle soluzioni.

Libri con esercizi*Principiante*

Hill, *Stories for Reading Comprehension* (+ cassette), Longman
Eckstut et al., *First Impressions*, Longman
Bartram & Parry, *Penguin Elementary Reading Skills*, Penguin

Eckstut & Lubelska, *Beneath the Surface*, Longman
Reading for English (Computer assisted), Oxford University Press

Greenall & Pye, *Reading 1*, Cambridge University Press
Viney, *Departures and Connections in Reading*, Oxford University Press

Intermedio/Avanzato

Roseberry et al., *Reading in Action*, Prentice Hall
Davies et al., *Task Reading*, Cambridge University Press
Abbs et al., *Authentic English for Reading*, Oxford University Press

Rentz, *The Reader's Journal*, Prentice Hall
Foll, *Contrasts*, Longman

Eckstut & Lubelska, *Widely Read*, Longman
Greenall & Swan, *Effective Reading*, Cambridge University Press

Walter, *Genuine Articles*, Cambridge University Press*
Hill, *Further Stories for English Comprehension*, Longman
Walker, *Exploring Newspapers*, Macmillan
Taylor et al., *Ways to Reading*, Macmillan
Land, *Behind the Headlines*, Longman
James & Evans, *Beyond Words*, Prentice Hall

Dobbs & Dobbs, *More Reasons for Reading*, Prentice Hall
Greenall & Pye, *Reading 2, 3 & 4*, Cambridge University Press

Letture in contesti accademici

Seal, *Academic Encounters*, Cambridge University Press
Abdulaziz, *Academic Challenges in Reading*, Prentice Hall
Glendinning & Holmstrom, *Study Reading*, Cambridge University Press
McGovern et al., *Reading*, Prentice Hall

Collane di libri/romanzi facilitati*Principiante*

Macmillan Bookshelf, *Levels 1-2*, Macmillan
Easystarts, Longman
Longman Originals (*Stages 1-4*), Longman
Oxford Bookworms (*Stages 1-6*), Oxford University Press
Oxford Graded Readers, Oxford University Press
Ready Readers (+ cassette), Penguin

Intermedio/Avanzato

Simply Stories (+cassette), Penguin
Longman Structural Readers 1-6, Longman
Longman Classics 1-4, Longman
Longman Fiction, Longman
Macmillan Bookshelf, *Levels 3-4*, Macmillan
Oxford Bookworms Collection, *Advanced*, Oxford University Press
Oxford Progressive English Readers, Oxford University Press
Modern Short Stories for Students of English, Oxford University Press

* Tratta l'inglese americano.

Sia Internet che MEDLINE costituiscono una fonte di materiale originale in lingua inglese il cui utilizzo è importantissimo per lo sviluppo della capacità di lettura del medico che sta perfezionandosi nella lingua.

Internet

Internet è una rete telematica che consente ai computer di trasferire informazioni in tutto il mondo utilizzando le linee telefoniche internazionali ma pagando una tariffa locale. Finora è stata utilizzata principalmente per la posta elettronica (e-mail) e per aver accesso a testi e immagini multimediali sulla World Wide Web (WWW). Per la sua facilità di accesso, Internet costituisce una risorsa quasi illimitata per la lettura di testi in lingua inglese su qualsiasi argomento.

MEDLINE

Banca dati della U.S. National Library of Medicine di Bethesda, MEDLINE (versione elettronica dell'Index Medicus), contiene riferimenti a più di 3200 periodici medici internazionali, selezionati secondo il loro prestigio scientifico, per un totale di oltre 400.000 citazioni all'anno. È disponibile su CD-ROM (Read Only Memory) e su Silver Platter. Il servizio MEDLINE è aggiornato mensilmente ed è reperibile presso numerose librerie universitarie.

PubMed, l'interfaccia gratuita di MEDLINE, è accessibile all'indirizzo www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi

«These results may show...» è che l'autore della seconda vuole dire che è meno sicuro delle sue conclusioni. Questo tipo di modificazione di opinione viene di solito espresso attraverso i verbi modali *may, might, is expected to, should, can, must,*

ought to, will (nel brano riportato sopra le espressioni «hedging» sono state evidenziate in neretto). È quindi molto importante che il medico sia in grado di individuare queste espressioni e di capire il grado di sicurezza che esprimono.

Esercitarsi con la lettura

Elenco del materiale didattico

L'elenco del materiale didattico predisposto per l'apprendimento autonomo della lettura è costituito da libri di esercitazione. Come si è già detto, per aiutare la capacità di lettura è essenziale che il medico utilizzi anche un *Learner's Dictionary*. Oltre al vocabolario dovrebbe possedere una rubrica personale (oppure un dischetto se usa il PC) per annotare i problemi di lettura in modo sistematico ed esercitarsi su di essi.

Altrettanto importante per il miglioramento della lettura è l'utilizzo del materiale autentico.

Elenco del materiale autentico

Sebbene qualsiasi testo scritto in lingua inglese sia una fonte possibile per il miglioramento della lettura, le categorie di materiale indicate nella tabella II sono da considerarsi le più utili per chi studia/lavora nell'ambito della Medicina (le categorie sono le stesse indicate per il miglioramento del lessico).

Come si è già detto, è importante conoscere il maggior numero possibile di generi di testo. Tutti i giornali e le riviste citati nella tabella II sono disponibili attraverso abbonamento. La possibilità di leggere un testo utile in inglese ogni giorno è quindi alla portata di tutti. Mentre si legge, si dovrebbero adoperare le tecniche elencate prima. Esempi specifici di come utilizzare il materiale autentico sono elencati di seguito.

Tabella II – Categorie di materiale utili in ambito di Medicina.

Categoria	Esempio	Contenuti
Giornali quotidiani	The Times	Notizie inglesi
	The Guardian	Notizie inglesi
	The Wall Street Journal	Notizie americane
	International Herald Tribune	Notizie internazionali
	The European	Notizie europee
	The Sun	Tabloid inglese scandalistico
Riviste settimanali	Newsweek	Notizie internazionali
	Time	Notizie internazionali
	The Economist	Notizie internazionali di economia
Riviste da "tempo libero"	Vogue	Moda internazionale
	What PC?	Informatica
	Photography	Fotografia
Riviste internazionali di medicina	Nature	Inglese – tutte le scienze naturali e biomediche
	Science	Americano – tutte le scienze naturali e biomediche
	New England Journal of Medicine	Americano – scienze biomediche e cliniche
	Lancet	Inglese – scienze biomediche e cliniche
Libri	Libri di testo di Medicina	
	Letteratura classica	
	Romanzi	
	Gialli	
	Testi teatrali	
	Poesia	

SELF-STUDY**Come migliorare la lettura utilizzando un articolo di giornale/rivista in lingua inglese**

- Leggete il titolo e i sottotitoli, esaminate foto, disegni, grafici e scrivete quale pensate sia l'argomento trattato nell'articolo.
- Leggete il testo velocemente per capire il senso generale e controllate le vostre previsioni. Non cercate di capire ogni parola. Se le vostre previsioni si rivelano sbagliate, annotate le parole-chiave che non avete capito e cercate di comprendere perché avete sbagliato.
- Cercate di dividere il testo (se non è stato già diviso) in più parti con una introduzione, una parte centrale e una conclusione. Esaminate il testo per vedere se esiste un'idea-chiave che si presenta frequentemente.
- Rileggete con attenzione paragrafo per paragrafo, sottolineando la frase principale in ciascuno. Se c'è una parola importante che non riuscite a capire, cercatela sul vocabolario. Decidete se lo scopo del testo è di informare, divertire, dare un'opinione o presentare opinioni diverse. Giudicate il punto di vista, lo stile e la conoscenza della materia in esame.

Verifica della propria lettura

Analizzate i seguenti punti:

- Avete trovato il testo facile, difficile o di media difficoltà?
- La vostra conoscenza della materia vi ha aiutato a capire?

- Il linguaggio usato è stato troppo formale/colloquiale/tecnico?
- Vi manca ancora la conoscenza di: vocabolario tecnico, vocabolario generale, frasi idiomatiche, grammatica, sintassi?
- C'è stato un miglioramento rispetto alla lettura precedente di altri testi simili?

Come analizzare e utilizzare il linguaggio usato in un articolo

- Fate un elenco di tutte le parole che si riferiscono ad un tema particolare.
- Fate un elenco di tutte le parole che si riferiscono a posizione, tempo o qualunque altra idea rilevante per la comprensione del testo.
- Fate un elenco delle parole/frasi idiomatiche.
- Fate un elenco delle espressioni usate per sostenere una tesi, per negare, enfatizzare, presentare opinioni contrastanti, concludere, sintetizzare, ecc.
- Fate un elenco di tutte le parole sconosciute. Utilizzando queste parole scrivete un testo che riguardi le vostre esperienze (è molto difficile ricordare un elenco di parole nuove).
- Fate per iscritto una sintesi del testo, eliminando tutti i dettagli superflui e cercando di semplificare ciò che rimane.
- Registrate una descrizione orale del testo utilizzando un elenco di parole chiave.
- Fate per iscritto una descrizione di ciò che avete appreso riguardo all'argomento letto e al linguaggio.
- Fate una copia del testo cancellando una parola ogni dieci e riempite gli spazi qualche giorno dopo.

In sintesi

Si può concludere questo capitolo con una breve sintesi. Per imparare a migliorare la propria capacità di leggere il medico dovrebbe:

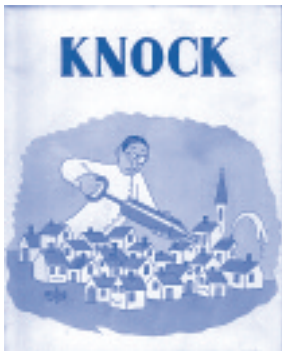
- avere accesso al materiale didattico e autentico consigliato per il miglioramento della lettura;
- conoscere le strategie usate nella lettura;
- conoscere le strategie e le difficoltà specifiche nella lettura del testo scientifico (ad esempio gruppi nominali, connettivi);

- leggere regolarmente utilizzando una varietà di testi;
- avere un sistema di esercitazione per la lettura;
- avere un sistema di registrazione di quanto è stato appreso nella lettura;
- avere un sistema di verifica di quanto è stato appreso nella lettura.

A cura di Hugo Bowles.
In collaborazione con Va' Pensiero,
www.vapensiero.info

Il sottile confine tra salute e malattia

“Cadere malati – vecchia nozione che non regge più di fronte ai dati della scienza attuale. La salute non è che una parola, che senza alcun inconveniente si potrebbe cancellare dal nostro vocabolario. Io conosco solo persone più o meno affette da malattie più o meno numerose a evoluzione più o meno rapida. Naturalmente, se gli andate a dire che stanno bene, non chiedono altro che di credervi. Ma voi li ingannate. La vostra sola scusa è che avete già troppi ammalati da curare per prenderne di nuovi”. Jules Romains. Knock, ou le triomphe de la médecine, 1923.



Da qualche anno c'è chi va ripensando all'idea di malattia, allargandone i confini e mutandone i connotati. Basti pensare a come sono state trasformate in malattie bisognose di cure condizioni fisiologiche o parafisiologiche come l'osteoporosi, la menopausa e la timidezza; quest'ultima addirittura

ribattezzata come “disturbo da ansia sociale”. Si tratta di una sorta di rivoluzione dovuta a variabili sociali e culturali, purtroppo spesso accompagnate dalla necessità di allargare un mercato¹.

Definita *disease mongering*, ovvero “commercializzazione di malattie”, la nuova rivoluzione sta riscuotendo molto successo tra le multinazionali farmaceutiche¹.

Aumenta il numero di malati e di malattie, e si promuovono fattori di rischio remoti in rischi prossimi e gravi²⁻⁴.

Sono tante le tecniche a disposizione di un *disease monger* per creare più pazienti: trasformare uno stato da fisiologico a patologico (come nel caso della menopausa); inventare di sana pianta una sindrome, definendola in maniera ambigua (disfunzione sessuale femminile); abbassare le soglie di riferimento sopra le quali sono consigliate terapie farmacologiche (livelli di colesterolo, pressione arteriosa); sponsorizzare un'associazione di pazienti per lanciare una campagna di sensibilizzazione su una malattia etichettata come “trascurata”.

La medicalizzazione sta subendo un fenomeno nuovo, legato alla spinta dell'industria farmaceutica di promuovere la vendita di medicinali appena usciti sul mercato, o riciclati per usi diversi da quelli del passato^{2,3,5}.

Queste stesse considerazioni hanno portato l'autorevole rivista Lancet⁴ a riassumere in tre le tappe da seguire nella campagna promozionale di un nuovo prodotto:

- richiamare l'attenzione della popolazione ber-

saglio (del nuovo prodotto) verso una patologia, e mettere in luce le carenze dei trattamenti finora disponibili;

- successivamente, informare la popolazione già preoccupata che esiste il nuovo farmaco, mettendone in risalto gli eccezionali vantaggi;
- infine, indurre i medici a prescrivere il nuovo medicinale, e la popolazione a richiederlo.

Sebbene l'espansione promozionale della medicalizzazione sia una realtà estremamente attuale, l'idea (almeno letteraria) di medicalizzare la popolazione non è recente. Emerge da almeno due titoli: “L'Alienista” di Machado de Assis, scritto al passaggio tra 1800 e 1900, nel quale Simao Bacamarte, primo psichiatra in Brasile reduce da studi europei, crea un manicomio, dove rinchioda uno dopo l'altro tutti i cittadini di Itaguaí; e l'assai più nota commedia di Jules Romains intitolata “Knock, ou le triomphe de la médecine”, recitata – con enorme successo – a Parigi nel 1923 e di cui riportiamo, tradotti in italiano, alcuni passi significativi.

Il protagonista di questa commedia è il dottor Knock, un medico che sta per avviare la propria attività professionale presso un piccolo paese di montagna, in sostituzione di un altro dottore. Quest'ultimo viveva in ristrettezze, malgrado il suo titolo, a causa della buona salute degli abitanti. Ma il dottor Knock inizia il suo operato persuadendo tutta la popolazione a sottoporsi ad una visita di controllo e diagnosticando malato anche chi si trova in buona salute. Dai dialoghi di queste visite è evidente come le diagnosi siano il risultato di un operato coercitivo da parte del dottore nei confronti degli abitanti del paese colmi di aspettative. L'esito di questa attività, oltre l'arricchimento personale del medico e del farmacista del paese, è la trasformazione del villaggio in un gigantesco ospedale dove la *conditio sine qua non* per la prosperità è quella di occuparsi dei malati.

Il primo sano che il Dr. Knock trasforma in malato è il banditore (“Tambour”) a cui affida il

compito di annunciare la sua venuta nel paese, in sostituzione di un altro medico più anziano. Il dialogo tra i due è un esempio esplicito delle più recenti preoccupazioni riportate in letteratura.

Tambour: ... Non potreste, nella vostra bontà, darmi ora la mia consultazione gratuita?

Knock: Sì. Ma sbrighiamoci. Ho appuntamento con M. Bernard, l'istitutore, e con il farmacista Mousquet... Di che soffrite?

Tambour: Aspettate che rifletto. Ecco. Dopo mangiato, ci sono delle volte che ho una specie di prurito qui (mostra l'epigastrio, in alto) È un solletico, o piuttosto un pizzicorino

Knock: (con aria di profonda concentrazione) Attenzione. Non ci confondiamo. È un solletico, o un pizzicorino?

Tambour: È un solletico (medita). Ma è anche un po' un pizzicorino

Knock: Ditemi esattamente dove

Tambour: Qua

Knock: Qua... o qua?

Tambour: Là. O forse là... tra i due

Knock: Proprio tra i due?... O forse non sarebbe piuttosto appena più a sinistra, là, dove metto il dito?

Tambour: Mi sembra di sì

Knock: Vi fa male se spingo col dito?

Tambour: Sì, direi di sì

Knock: Ah! ah! (medita con aria preoccupata) E forse avete più pizzicorino quando avete mangiato testa di vitello all'aceto?

Tambour: Non ne mangio mai. Ma mi sembra che se ne mangiassi, effettivamente, avrei più pizzicorino

Knock: Ah! ah! Molto importante. Ah! ah! Che età avete?

Tambour: Cinquantuno, vado per i cinquantadue

Knock: Più vicino ai cinquantuno o ai cinquantadue?

Tambour: (che a poco a poco si preoccupa) Più vicino ai cinquantadue. Li avrò a novembre

Knock: (mettendogli una mano sulla spalla) Caro amico, oggi fate il vostro lavoro come d'abitudine. Stasera, coricatevi presto. Domani mattina, restate a letto. Passerò a vedervi. Per voi, le mie visite saranno gratuite. Ma non ditelo in giro. È un favore.

Tambour: (con ansia) Dottore, voi siete troppo buono. Ma è dunque cosa grave, quella che ho?

Knock: Forse non ancora molto grave. Ma è tempo di curarvi. Fumate?

Tambour: No, mastico tabacco

Knock: Divieto assoluto di masticare tabacco. Vi piace il vino?

Tambour: Bè, bevo ragionevolmente

Knock: Non più una goccia di vino. Siete sposato?

Tambour: Sì, dottore (si asciuga la fronte)

Knock: Da quel lato, saggezza totale, siamo intesi?

Tambour: Posso mangiare?

Knock: Oggi, dato che lavorate, prendete un po' di minestra. Domani, verremo a restrizioni più serie. Intanto, rispettate quello che vi ho detto

Tambour: Non credete che sarebbe meglio che me ne vada subito a letto? Non mi sento realmente bene

Knock: (aprendo la porta) Assolutamente no. Nel vostro caso, è male mettersi a letto tra il levare e il tramonto del sole. Fate i vostri annunci come se niente fosse, e aspettate tranquillamente fino a stasera.

È vero che nel mondo di oggi una certa medicalizzazione è essenzialmente un meccanismo di promozione industriale; ma la tentazione di medicalizzare il prossimo è un virus non nuovo, e presumibilmente Knock non è stato la sola vittima del contagio. E forse Knock nel mondo di ieri e le laboriose strategie della promozione industriale nel mondo di oggi non potrebbero avere avuto e avere successo se non ci fosse quello che secondo William Osler è un carattere primordiale del genere umano: "The desire to take medicines is perhaps the greatest feature which distinguishes man from animals" (in H. Cushing, Life of Sir William Osler, 1925).

E per chiudere con Knock:

"Voi mi date un villaggio popolato da alcune migliaia di individui neutri, indefiniti. Il mio ruolo è di definirli, di portarli a un'esistenza medica. Io li metto a letto, e vedo che cosa se ne può ricavare: un tubercolotico, un neuropatico, un arteriosclerotico, quello che si vuole, ma – buon Dio! Qualcuno. Niente mi disturba come questo essere né carne né pesce che voi chiamate un individuo in salute". **bif**

Bibliografia

1. Cagliano S. Strategie miliardarie per gonfiare il mercato dei farmaci, e rischio per la salute. Ricerca & Pratica 2006; 22: 193-5.
2. Heath I. Combating disease mongering: daunting but nonetheless essential. PLoS Medicine 2006; 3: e146. www.plosmedicine.org
3. Moynihan R, Cassel A. Selling sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients. New York: Nation Books, 2005.
4. Collier J, Iheanacho I. The pharmaceutical industry as an informant. Lancet 2002; 360: 1405-9.
5. Wolinsky H. Disease mongering and drug marketing. Does the pharmaceutical industry manufacture diseases as well as drugs? EMBP Reports 2005; 6: 612-4.

Farmaci orfani

Incrociare due parole sullo schema di un cruciverba è un'operazione piuttosto facile. Certamente è meno difficile di quanto sia per un paziente affetto da una malattia rara "incrociare", nel corso della propria esistenza, il farmaco che la possa curare.

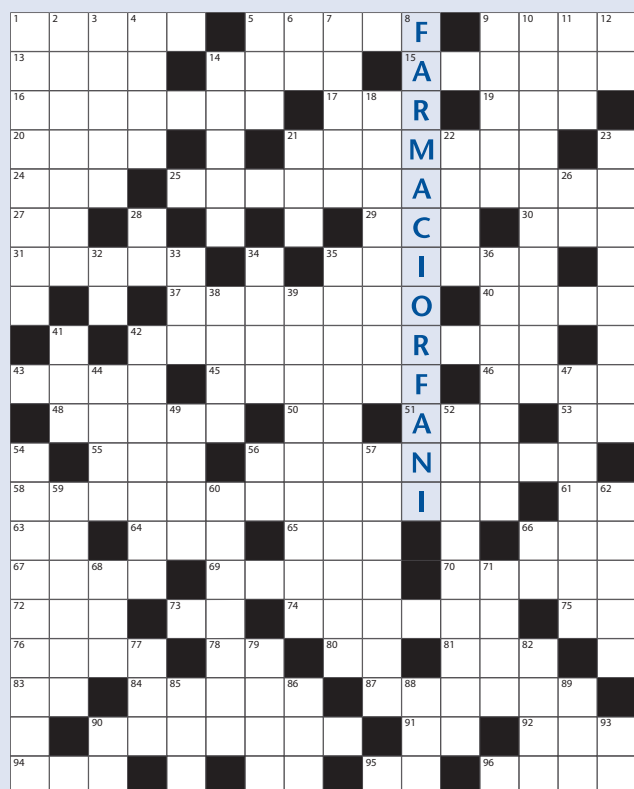
Si tratta di malattie spesso sconosciute perfino ai medici, che nei loro corsi di studi le trovano solo brevemente descritte nei testi clinici, tanto da essere destinate a cadere presto nell'oblio. Anche la letteratura scientifica è avara di pubblicazioni al riguardo. Sarà dunque arduo per questi pazienti trovare esperti della propria malattia, e forse ancor di più trovare i farmaci per curarla, col risultato di creare un'imbarazzante e inaccettabile disuguaglianza in termini di assistenza socio-sanitaria. Una malattia è definita rara, in Europa, quando colpisce non più di cinque soggetti ogni 10.000 abitanti. L'OMS ha classificato finora circa 5000 patologie rare, di cui un buon 80% causato da anomalie genetiche. Queste patologie hanno per lungo tempo costituito un vero e proprio tallone d'Achille dei sistemi sanitari occidentali, tarati e governati sulla base di esigenze e di interessi per lo più correlati alle patologie a più elevata diffusione sociale. Uno dei maggiori ostacoli ad un'adeguata disponibilità di cure per questi pazienti è costituito dallo scarso interesse che l'industria farmaceutica pone nello sviluppare farmaci alle normali condizioni di mercato; questo perché, in mancanza di incentivi, i costi della loro commercializzazione non sarebbero recuperati con le vendite. Prendendo atto delle problematiche cui si è accennato, la legislazione europea sui farmaci orfani prevede oggi tutta una serie di incentivi, costituiti fondamentalmente dall'esclusiva di mercato per un periodo di dieci anni, dall'assistenza fornita dall'EMA per l'elaborazione di protocolli di sviluppo che aumentino le possibilità per un farmaco di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, dall'accesso diretto alla procedura centralizzata, dalla riduzione delle tasse di registrazione e dalla facilitazione nell'accesso a fondi UE per la ricerca in questo campo. Il tutto per far sì che al danno di essere affetti da una malattia rara non si aggiunga la beffa di dover essere trattati con farmaci di serie B.

È importante ricordare ciò che si sta facendo in Italia nel contesto dei bandi AIFA per la ricerca indi-

pendente sui farmaci: una delle 3 aree di ricerca è proprio mirata ad acquisire nuove conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani per le malattie rare. Nel bando 2005, 20 dei 54 progetti finanziati dall'AIFA (37%) riguardano le malattie rare. Anche nel bando 2006, i cui progetti sono attualmente in fase di valutazione, il 41% delle proposte presentate è inerente all'area delle malattie rare. Si tratta di un segnale di attenzione al problema da parte dell'AIFA e la testimonianza di un rilevante interesse da parte di ricercatori e clinici. **if**

Per saperne di più

- Centro Nazionale Malattie Rare: www.iss.it/cnmr (accesso verificato il 20/11/2006).
- European wide database on rare diseases and orphan drugs (ORPHANET): www.orpha.net (accesso verificato il 20/11/2006).
- European network of population based registries for congenital anomalies (EUROCAT): www.eurocat.ulster.ac.uk (accesso verificato il 20/11/2006).
- Rare Diseases Task Force (RDTF): www.rdtf.org (accesso verificato il 20/11/2006).
- Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: a bibliographic survey. Disponibile on line sul sito: www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases.pdf (accesso verificato il 20/11/2006).



ORIZZONTALI

- 1 Divisorio anatomico
- 5 Équipe
- 9 Le loro cime sono appetibili
- 13 Monti della Sicilia
- 14 La vecchia Thailandia
- 15 Può essere megaloblastica
- 16 C'è nell'asma
- 17 Agenzia Sanitaria Regionale
- 19 Grande antilope africana
- 20 C'è quello respiratorio
- 21 Delitti
- 24 Rosa in giallo
- 25 La danno le droghe
- 27 Via di somministrazione parenterale (sigla)
- 29 Una tassa sulla casa
- 30 Riflessi da martelletto (sigla)
- 31 Se intestinale assorbe
- 35 Il poema del "Cantami o diva"
- 37 Strumento per mondare castagne o piatto di portata
- 40 Segue 'oh' nello sforzo per sollevare
- 42 Farmaci orfani a Londra
- 43 Stimolazione elettrica transcutanea (sigla)
- 45 Il de la Breton autore del Pornographe
- 46 Gruppi di cellule tumorali isolate
- 48 Si ricorda per una capsula
- 50 Sud Ovest
- 51 Aria senza fine
- 53 Unità operativa
- 55 In forma di sali viene ancora usato per l'artrite reumatoide
- 56 Custodia per libri o preziosi
- 58 Tipica crisi epilettica
- 61 La terza preposizione
- 63 Anno del signore (sigla)
- 64 Gatto d'oltremarica
- 65 Organizzazione dei rifugiati internazionali attiva alla fine della seconda guerra mondiale (sigla)
- 66 Neoplasia endocrina multipla che può essere di tipo 1 o 2
- 67 Briciola
- 69 Tutti sotto Augusto
- 70 C'è quella favosa
- 72 Insegnante in breve
- 73 Articolo di cotone
- 74 Centro per i trapianti nel Sud Italia
- 75 Bolo senza estremità
- 76 Si ricorda con Eurialo
- 78 Un paese fantastico
- 80 Due latino
- 81 Tre quarti di otto
- 83 È una classe per lavatrici
- 84 Dolore
- 87 Odore sgradevole
- 90 Scottatura
- 91 Il dittongo della rosa
- 92 Associazione medica americana (sigla)
- 94 Ossa del bacino
- 95 Azienda Ospedaliera
- 96 Così sia

VERTICALI

- 1 Farmaci usati per... tranquillizzare
- 2 A volte sono solari
- 3 Capo
- 4 Termine caro a Lombroso
- 5 Breve concessione
- 6 Taranto
- 7 Il verbo del cuore
- 8 Servono per malattie rare (2 parole)**
- 9 Ci sono quelli animale e vegetale
- 10 Rottura provocata delle membrane
- 11 Meno all'opposto
- 12 Divinità della mitologia babilonese
- 14 Piacevole fattore di rischio per alcune malattie
- 18 Malattie a trasmissione sessuale dovute a Treponema
- 21 Al quale
- 22 Suffisso di sostantivi indicanti qualità
- 23 Fazioso
- 26 Ossido d'azoto
- 28 Millilitro
- 32 Nota
- 33 Uno dei partiti delle ultime elezioni in Russia (sigla)
- 34 Arthur tennista americano vittima dell'AIDS
- 35 Applicazione pratica della ionizzazione
- 36 Rispetto di se stessi
- 38 Può precedere scatole e pista
- 39 Lo sono i calcoli più piccoli
- 41 Indica la profilassi post esposizione contro l'HIV (sigla)
- 42 Prelibato mollusco
- 44 Illuminante gas nobile
- 47 Ha una tipica forma a C
- 49 Rauca
- 52 Sta nella membrana plasmatica
- 54 Cellule primigenie
- 56 Corrispondono ai millilitri (sigla)
- 57 Difetto di percezione degli odori
- 59 Sensazione dolorosa
- 60 La scienza dell'orecchio
- 62 Canale di fine intestino
- 66 Il suo solfato si usa nell'eclampsia
- 68 Consiglio Superiore di Sanità
- 71 Colpo
- 77 Un riparo nel deserto
- 79 Il fratello di papà o mamma
- 82 Ha il trolley
- 85 Latina
- 86 Anticorpi anti nucleo (sigla)
- 88 Fa parte dell'ONU
- 89 La parte non proteica dell'emoglobina
- 90 La vecchia CEE (sigla)
- 93 Ancona

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						GRAVE					
						<input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO NON GRAVE					
8	EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti						9 ESITO:				
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19						RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__					
						RISOLUZIONE CON POSTUMI MIGLIORAMENTO REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA DECESSO IL __/__/__ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta NON DISPONIBILE					
10	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 _____					
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____			15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____								
B) _____			12. LOTTO _____			13. DOSAGGIO/DIE _____					
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____			15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____								
C) _____			12. LOTTO _____			13. DOSAGGIO/DIE _____					
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____			15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____								
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione											
16. IL FARMACO È STATO SOSPESO?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
18. IL FARMACO È STATO RIPRESO?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
20	INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:										
A: B: C:											
21	FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO										
22	USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):										
23	CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)										
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE											
24	QUALIFICA DEL SEGNALATORE				25 DATI DEL SEGNALATORE						
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA				<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> ALTRO							
26 DATA DI COMPILAZIONE				<input type="checkbox"/> NOME E COGNOME <input type="checkbox"/> INDIRIZZO <input type="checkbox"/> TELE E FAX							
				<input type="checkbox"/> E-MAIL							
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



FARMACOVIGILANZA news



UNO STRUMENTO
NATO NELL'AMBITO
DELL'INFORMAZIONE
SUI FARMACI,
UTILE PER GLI
OPERATORI DELLA
FARMACOVIGILANZA
E SPECIFICO PER GLI
AGGIORNAMENTI
RELATIVI AI RISCHI
LEGATI
ALL'UTILIZZO DEI
MEDICINALI.

Sei interessato a ricevere *FARMACOVIGILANZA news*?

**Fanne richiesta al tuo responsabile
locale di farmacovigilanza**

Clinical Evidence 4

Quarta edizione

Per una pratica clinica fondata sulle prove di efficacia



Clinical Evidence è:

- **conciso**, e inviato gratuitamente a tutti i medici di medicina generale



- **in edizione integrale**, on line, e accessibile a tutti i medici previa registrazione (<http://aifa.clinev.it>)

ECCE

Educazione Continua Centrata sulle Evidenze

Per una informazione e un aggiornamento evidence-based

ECCE, nato da Clinical Evidence, è:



- una delle fonti del progetto di formazione a distanza dell'AIFA
- un programma che consente l'acquisizione di crediti ECM (<http://aifa.progettoecce.it>)