



Bollettino d'Informazione sui Farmaci

1/08

- 5 Le note in aggiornamento:
1 e 66**
- 12 La pratica clinica mette
alla prova l'innovazione
terapeutica: l'esempio
"ivabradina"**
- 18 Tossicità gastrointestinale
da FANS: quali strategie
preventive per ridurla?**
- 34 Nimesulide:
un aggiornamento**
- 39 Codeina e allattamento:
rischio di intossicazione
nel neonato**



Bimestrale
dell'Agenzia
Italiana
del Farmaco



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

Direttore responsabile
Nello Martini

Direttore scientifico
Antonio Addis

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

Redazione
Elisabetta Neri
Linda Pierattini
Francesca Rocchi
Carmela Santuccio
Valeria Severi

Segreteria di Redazione
Monica Pirri

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

Responsabile
Manuela Baroncini

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

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

**© Agenzia Italiana
del Farmaco**

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

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

Questo numero
è stato chiuso
in aprile 2008.

Stampa
Istituto Poligrafico
e Zecca dello Stato

A questo numero,
oltre ai componenti
del comitato scientifico
e della redazione,
hanno contribuito:

M.C. Barbera,
M. Bonati,
L. De Fiore,
E. Donnarumma,
A.P. Maggioni,
E. Marotta,
E. Matarangolo,
G. Mazzaglia,
I. Pagano,
P. Rossi,
E. Saffi Giustini,
L. Sottosanti,
L. Tartaglia,
M. Venegoni.

Scusate il ritardo

Il nuovo *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* pubblica il suo primo numero dell'anno 2008 con qualche ritardo. Sarà facile capire perché. Infatti, il *Bif* si presenta in una veste completamente rinnovata e, speriamo, più funzionale alla sua ambizione di informare e formare i medici e i farmacisti italiani. Del resto, è nello stile della nostra rivista non assecondare quella urgenza che in troppe occasioni caratterizza la proposta di molte tematiche riguardanti la farmacoterapia. Questo orientamento non è dovuto al caso o alla cattiva organizzazione: è piuttosto una scelta di cui vorremmo spiegare meglio il significato.

Le informazioni corrono sempre più veloci e sulle scrivanie degli operatori sanitari si accatastano velocemente riviste scientifiche – ma più spesso reprint, pieghevoli, pubblicazioni estemporanee – con nuovi dati, notizie e suggestioni più o meno reali o fantasiose su trattamenti quasi sempre presentati come “innovativi”. Allo stesso confuso contesto contribuiscono gli allarmi – anche in questo caso più o meno basati su dati reali – e gli inviti alla precauzione nel prescrivere nuovi medicinali. La scelta del farmaco è diventata una decisione ancora più complessa e lo scenario nel quale il medico e il farmacista si trovano ad agire cambia ad una velocità che in molti vorrebbero frenetica. Cambiamenti talvolta giustificati dalla disponibilità di risorse terapeutiche nuove che però richiedono particolari passaggi diagnostico-terapeutici prima di poter essere adottate senza riserve. Non volendo uniformarci ad uno scenario caratterizzato necessariamente dalla rapidità, preferiamo proporre approfondimenti più ponderati e documentati, capaci di aiutare la crescita di un senso critico. Fare informazione *meditata* è dunque una scelta, che intende richiamare l'attenzione su una crescita

professionale del personale sanitario a ritmi diversi da quelli dettati dagli oltre 28.000 appuntamenti congressuali e 17.000 materiali informativi circolanti ogni anno, così come delle visite dei 30.000 informatori scientifici del farmaco.

Il *Bif* si rinnova nella forma desiderando ancora di più rilanciare il proprio ruolo grazie al supporto di una versione elettronica presto accessibile (*Bif online*) e di un programma di formazione a distanza collegato alla rivista (*Bifad*). Novità non destinate a modificare il carattere della nostra proposta: voler essere uno strumento informativo *slow* coerentemente integrato con il resto dell'offerta formativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco, periodica, monografica ed elettronica.

Oltre ad aggiornare riguardo i grandi temi che condizionano l'uso corretto dei medicinali e ad illustrare il razionale delle decisioni regolatorie, il *Bif* darà spazio ai dati originali scaturiti dalla ricerca indipendente supportata dai cittadini italiani tramite la nostra Agenzia. Inoltre, la rivista restituirà agli operatori sanitari i dati da loro stessi raccolti durante le fasi di monitoraggio speciale dei farmaci potenzialmente innovativi. Questa attenzione garantirà che lo sforzo di produrre dati originali non venga scoraggiato dalle difficoltà di trovare uno spazio editoriale che renda pubblici risultati così faticosamente ottenuti. Ancora una volta, quindi, il *Bif* mantiene il proprio impegno di informare, in modo indipendente e senza cedere alla tentazione dell'urgenza, nella convinzione di riuscire comunque a proporsi come strumento tempestivamente utile per una pratica clinica critica e aperta alla curiosità per il nuovo. **bif**

Farmaci essenziali e *primary health care*: a 30 anni dal WHO TRS 615 e da Alma Ata

Il rapporto detto WHO TRS 615 del 1977 (box 1) e la Dichiarazione di Alma Ata del 1978 (box 2) rimandano, con le loro date ed i loro contenuti, ad un anniversario lontano e che appartiene ad un organismo “globale” come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ma che interessa direttamente la storia recente ed attuale degli scenari del farmaco in Italia dei quali il Bollettino d'Informazione sui Farmaci è stato ed è testimone e racconto.

Lasciando da parte gli obiettivi “celebrativi”, il modo più giusto per riflettere sul duplice compleanno sembra essere dunque quello di ritrovarne il senso e le implicazioni in ciò che ha caratterizzato l'evoluzione della realtà italiana nell'ultimo decennio.

1 Il punto di partenza e la chiave di lettura della riflessione si trovano nella stretta coerenza e continuità, di metodo e di progettualità, tra i termini che qualificano i documenti dell'OMS: “essenziali” e “*primary health care*”. Il contesto della fine degli anni '70 era quello della “maturità” della prima rivoluzione farmacologica e tecnologica della medicina e della sanità “moderne” (per l'Italia si era anche alla legge 833 istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale). Rappresentante ed interprete ufficiale della “salute pubblica” come espressione del diritto universale all'accessibilità alle risorse sanitarie, l'OMS sottolineava con le sue definizioni i criteri che dovevano guidare una politica al servizio del diritto delle persone, come individui e come collettività: tutto, e solo, ciò che è in grado di modificare-controllare i rischi di morbi-motilità dei singoli e delle popolazioni deve essere considerato essenziale, cioè dovuto e fruibile, alle condizioni di mercato

(costi e modalità di distribuzione e di accesso) più favorevoli, a parità dimostrata di efficacia e di sicurezza. La *primary care*, cioè la continuità dei servizi di base e specialistici (in quest'ordine di priorità e di investimenti), è il contesto che rende possibile ed appropriata la trasferibilità della logica e degli strumenti “essenziali” nelle realtà assistenziali.

2 La seconda (anni '80-'90) e la terza (quella che caratterizza gli ultimi dieci anni) rivoluzione farmacologica (e tecnologica) diventano il test della tenuta e della praticabilità di quei principi: ovvi dal punto di vista di una razionalità scientifica al servizio della salute come diritto, ma profondamente in controtendenza rispetto ad una duplice evoluzione:

- a. il comparto del farmaco diventa esplicitamente, ed in modo esponenzialmente crescente, espressione di una produzione che risponda primariamente alle regole-leggi del mercato;
- b. i servizi sanitari diventano anzitutto un capitolo della pianificazione economica, nei singoli paesi e nelle realtà regionali o globali.

3 Non ci sono risposte semplici: soprattutto perché non si possono cercare né trovare all'interno dell'ambito sanitario, che è espropriato della sua competenza specifica di essere primariamente un servizio ai bisogni di salute. Principi e criteri di scelta o di controllo tra i tanti beni di mercato sono imprescindibili per limitare i margini di palese inefficacia e di rischio. Essi però rappresentano semplicemente una strategia a posteriori, sostanzialmente dipendente, di contenimento parziale, di sorveglianza, sempre precaria, di compatibilità economiche, dovendo rinunciare di fatto ad entrare nel merito della qualità dei contenuti

delle prescrizioni, e ancor meno dei risultati dei comportamenti, delle strategie diagnostico-curative.

4 Diventa “essenziale” confrontarsi direttamente non con i prodotti, ma con le progettualità e le modalità con cui si producono le conoscenze che stanno nei prodotti. È il passaggio (in termine di integrazione) dalla logica della Commissione Unica del Farmaco alla legislazione sulla sperimentazione: non solo, né principalmente, come recepimento di una normativa europea e globale, ma anche come attivazione nella rete diffusa di tutti i servizi del sistema sanitario nazionale (inclusa la medicina generale) di una cultura della responsabilità nella produzione delle conoscenze. Con tutte le sue

difficoltà e parzialità operative, la rete dei Comitati etici si propone come l'espressione organizzata e permanente (almeno) di una presa di coscienza, e in carico, delle priorità di porsi domande: non solo, né principalmente, sulla correttezza formale dei modi e dei metodi di produrre conoscenza ed EBM, ma sulla pertinenza-rilevanza delle ipotesi e dei risultati rispetto ai bisogni (ancora) inevasi di salute individuale e collettiva.

5 Il decreto sulla ricerca con fini di salute pubblica esplicita la necessità e la possibilità di interpretare il ruolo di controllo in termini di sperimentazione di percorsi innovativi nella produzione di conoscenza: una cultura cosciente delle profonde e non evitabili

Box 1 I farmaci essenziali: il WHO TRS 615

Nel 1977, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) pubblica il primo report sui farmaci essenziali¹. Indicato con l'acronimo WHO TRS 615 (*World Health Organization, Technical Report Series, No. 615*), il report tecnico costituisce la prima lista di farmaci “essenziali” cioè definiti tali da “soddisfare le necessità di cura della maggioranza della popolazione e sempre disponibili in quantità sufficiente e sotto la forma farmaceutica appropriata”.

La lista, redatta da una commissione di esperti indipendenti provenienti da tutti i paesi del mondo,

dal 1977 ad oggi, è stata aggiornata ogni due anni².

L'ultimo aggiornamento, pubblicato nel marzo del 2007³, ne costituisce la quindicesima versione ed è stato integrato nell'ottobre dello stesso anno con la pubblicazione della prima lista di farmaci essenziali a uso pediatrico⁴.

Il report tecnico, inizialmente costituito da un unico elenco di farmaci, dal 2003 è stato suddiviso in due liste: una lista “principale” che comprende farmaci che rispondono ai bisogni minimi per un sistema di cura di base, efficaci, costo-effettivi ed

impiegati per le malattie prioritarie, ed una lista “complementare” che elenca i farmaci essenziali “per malattie prioritarie, ma che necessitano di controlli medico-diagnostici specializzati”.

I farmaci compresi nei due elenchi, secondo il giudizio della Commissione di esperti, devono rispettare alcuni parametri, quali l'efficacia rispetto alle specifiche patologie, la sicurezza, il costo e l'adeguatezza. Non esiste una lista unica di farmaci essenziali valida per tutti i paesi, ma per ognuno di essi ci sono delle priorità derivanti dalle diverse forme di patologie presenti. •

Bibliografia

1. World Health Organization. The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization. 1977 (WHO Technical Report Series, No. 615).
2. www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html (accesso verificato il 31/03/2008).
3. www.who.int/medicines/publications/08_ENGLISH_indexFINAL_EML15.pdf (accesso verificato il 31/03/2008).
4. [www.who.int/childmedicines/publications/EMLc%20\(2\).pdf](http://www.who.int/childmedicines/publications/EMLc%20(2).pdf) (accesso verificato il 31/03/2008).

contraddizioni dell'universo del farmaco, delle tecnologie, della sanità può “tenere” solo se diventa capace di assumersi la responsabilità di formulare domande che ridanno la centralità non agli strumenti (farmaci o dispositivi), ma agli obiettivi di salute individuale e collettiva. Il problema non è più la metodologia della sperimentazione (che deve essere, ovviamente, adeguata), ma la verifica del se e quando la comunità assistenziale è in grado – ha l'autonomia e la capacità culturale ed organizzativa – di rappresentarsi e di esprimersi come soggetto collettivo di ricerca. L'ipotesi – altro non è, considerata la sua formulazione che data solo pochi anni – è in fase attiva di verifica sul campo, sperimentando anche la praticabilità di creare spazi di autonomia di finanziamento e/o di esplorare (è il caso del modello TTO) strategie di condivisione del rischio di ricerca trasferibile tra produttori di medicinali e responsabili di salute pubblica.

Trent'anni dopo i farmaci essenziali e la dichiarazione di Alma Ata, l'affermazione dei principi e dei criteri della continuità tra servizi essenziali di salute e diritti fondamentali degli individui e delle

persone è interpretabile solo in termini di ricerca. Come in tutte le ricerche – sperimentali ed osservazionali – ciò che più conta è la chiarezza nella formulazione dell'ipotesi e degli obiettivi. I risultati non sono, per definizione, anticipabili se non come probabilità attese. È interessante trovarsi – in un paese che un tempo (e specificamente in quello cui rimandano i documenti dell'OMS citati nel titolo) aveva un ruolo marginale soprattutto nella formulazione delle ipotesi – nella posizione di aver anticipato i temi sui quali l'IGWGI (*Inter Governmental Working Group on Innovation*) deve riportare nell'Assemblea dell'OMS di quest'anno per rispondere alla domanda: può l'innovazione essere compatibile, in una società di mercato, con le esigenze di salute pubblica? Una delle ipotesi di risposta è che la salute pubblica è l'innovazione: anche questa è un'ipotesi di ricerca, i cui termini di riferimento sono, in fondo, gli stessi che si confrontavano trent'anni fa, proponendo ciò che è essenziale come condizione per assicurare risposte a tutte/i coloro che ne hanno diritto in quanto ne hanno il bisogno. **bif**

Box 2 Dichiarazione di Alma Ata (1978)

Nel 1978, nell'ambito della conferenza internazionale sull'assistenza primaria tenutasi ad Alma Ata (URSS), i ministri di 134 paesi membri, in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e il Fondo delle Nazioni Unite per l'Infanzia (UNICEF) formularono la Dichiarazione di Alma Ata¹ sull'assistenza sanitaria primaria (Alma Ata Declaration on Primary Health Care).

La Dichiarazione di Alma Ata, espressa in dieci punti,

individua nella promozione e nella tutela della salute requisiti essenziali per lo sviluppo economico e sociale e la stabilità mondiale, afferma che i governi sono i responsabili della salute dei propri cittadini e fissa come obiettivo, entro l'anno 2000, il raggiungimento di un livello di salute che permetta a tutti i popoli del mondo di condurre una vita socialmente ed economicamente produttiva. Individua nell'assistenza primaria la chiave per conseguire questo risultato

ed esorta i governi e la comunità internazionale a sviluppare ed implementare l'assistenza sanitaria primaria in tutto il mondo, in quanto la salute come “stato generale di benessere fisico, mentale e sociale, e non semplicemente l'assenza di malattia o di infermità, è un diritto umano fondamentale (...)”¹. •

1. www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf (accesso verificato il 31/03/2008).

Le note in aggiornamento: 1 e 66

Le note AIFA sono uno strumento regolatorio, frutto di un percorso di valutazione critica della Commissione Tecnico Scientifica (CTS), volto a conciliare l'appropriatezza prescrittiva con le migliori prove di efficacia presenti in letteratura. Il loro contenuto può quindi modificarsi nel tempo in relazione all'aggiornamento continuo delle evidenze scientifiche. In tale ottica, tra le novità introdotte con la pubblicazione delle note AIFA 2007, vi è la revisione periodica delle singole note.

Le recenti acquisizioni relative al profilo beneficio-rischio dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) hanno reso necessario un aggiornamento delle evidenze di efficacia e sicurezza che sono alla base dei criteri di stesura delle note 1 e 66.

In breve si riportano le principali novità introdotte con gli aggiornamenti delle suddette note (G.U. n. 45 del 22-02-07), che sostituiscono le precedenti versioni.

Nota 1. La nota è rimasta pressoché invariata. In relazione all'aggiornamento della nota 66, è stata rimossa la limitazione alla rimborsabilità dei COXIB in associazione agli inibitori di pompa (PPI). In ogni caso, la CTS sottolinea nelle "Particolari avvertenze" della nota che l'efficacia dei PPI nel ridurre il danno gastrico da COXIB è al momento documentata da un solo RCT di modeste dimensioni.

Nota 66. È stata integralmente rivista nelle tre parti che la costituiscono: Background, Evidenze disponibili, Particolari avvertenze.

Alla luce delle nuove evidenze di efficacia e sicurezza, la CTS dell'Agenzia Italiana del Farmaco ha concluso che tutti i FANS selettivi e non della ciclossigenasi 2 possono essere accomunati in un'unica categoria.

Le condizioni cliniche che limitano la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dei farmaci compresi in nota restano invariate. La scelta di prescrivere un farmaco rispetto ad un altro va condotta considerandone il singolo profilo di rischio, poiché le differenze principali tra i diversi FANS sono imputabili all'incidenza e al tipo di effetti indesiderati e non solo quindi alla selettività di azione verso i due tipi di ciclossigenasi.

La nuova versione della nota dedica ampio spazio

alla valutazione della sicurezza. Le recenti acquisizioni sulla potenziale tossicità cardiovascolare degli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COXIB) ne incoraggiano l'impiego in alternativa ai FANS non selettivi solo dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare e solo se vi è un'indicazione specifica.

Il rischio di eventi trombotici va invece attentamente considerato per l'impiego prolungato dei FANS non selettivi.

La CTS, tenendo conto delle indicazioni dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e della Food and Drug Administration (FDA), raccomanda in generale di impiegare i FANS selettivi e non, alla dose minima efficace e per il più breve tempo possibile e, nel caso di trattamenti a lungo termine, di valutarne periodicamente la necessità d'impiego.

Infine, nelle "Particolari avvertenze", si ribadisce cautela nell'impiego dei FANS in pazienti particolarmente a rischio, quali anziani, donne in gravidanza, e pazienti affetti da patologie renali; rispetto alla precedente versione della nota si richiama l'attenzione sul rischio di epatotossicità maggiore della nimesulide rispetto agli altri FANS e sui maggiori rischi cardiovascolari, ormai accertati, degli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COXIB) e del diclofenac.

Si riportano, qui di seguito, le note pubblicate.

Nota 1

Gastroprotettori

misoprostolo
esomeprazolo
lansoprazolo
omeprazolo
pantoprazolo
rabeprazolo
misoprostolo + diclofenac*

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei;
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi;

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata.

* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla nota 66.

Background

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, ed aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio specificate nella nota limitativa.

Sulla base di studi clinici randomizzati e osservazionali anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono risultati essere condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore. Pertanto tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio ma non raccomandazioni tassative per trattare, ad esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti.

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati inoltre gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando accanto agli inibitori di pompa anche gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (H2 antagonisti).

Evidenze disponibili**Misoprostolo**

Risulta ancora oggi l'unico farmaco per il quale esistono dati convincenti che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS. Lo studio (MUCOSA) di grandi dimensioni (8853 pazienti) ha infatti documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo. Una metanalisi di 24 studi, che ha valutato l'efficacia del misoprostolo non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche o duodenali diagnosticate endoscopicamente, ha confermato detta efficacia: (NNT = 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT = 30) per prevenire un'ulcera duodenale.

Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 µg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nello studio MUCOSA i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% $p < 0,001$).

Inibitori della pompa protonica

Numerosi studi hanno dimostrato che, nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo. Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo, l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e, nel secondo, con misoprostolo in due trial con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che, a seguito della terapia con FANS, presentavano una ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ciascuno dei due trial esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.

Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali:

- 1 la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come “end-point” terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile alla endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione);
- 2 le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 µg/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate;
- 3 infine, è mancata soprattutto un'attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da *Helicobacter pylori*. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da *H. pylori* sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente. La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata.

Particolari avvertenze

L'importanza dell'infezione da *H. pylori* nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da *H. pylori* e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo). Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della sem-

plice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con l'eradicazione e 4,4% con omeprazolo).

Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.

Una metanalisi recente ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I trial considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati “long-term” con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da *H. pylori* risulta indicata l'eradicazione. Non è invece appropriato l'uso di preparazioni “gastroprotette” o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell'ASA standard.

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti fra quelle da FANS anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2-inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS. I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.

Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico.

Al momento vi sono dati preliminari derivati da un solo RCT di modeste dimensioni che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da COXIB.

Bibliografia

1. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
2. Chan FKL, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
3. Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-40.
4. Daneshmend TK, et al. Abolition by omeprazole of aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; 31: 514-7.
5. Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.
6. Ekstrom P, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with Omeprazole in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
7. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American Medicine*, Section 4, Gastroenterology II, 2000: 2-3.
8. Graham DY, et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
9. Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002; 7: 1-8.
10. Graham DY. NSAIDs, *Helicobacter pylori* and Pandora Box. *N Engl J Med* 2002; 347: 2162-4.
11. Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated either with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
12. Jia-Qing, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
13. Kelly YP, et al. Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; 348: 1413-6.
14. Koch M, et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321-32.
15. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-46.
16. Silverstein, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
17. Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
18. Yeomans ND, et al. A comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.
19. Chan FKL, et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.

A proposito di...

Prescrivibilità dei farmaci contenenti exenatide e sitagliptin

La prescrizione dei farmaci contenenti exenatide (G.U. n° 24/08) e sitagliptin (G.U. n° 25/08) è vincolata alla diagnosi e alla redazione di un Piano Terapeutico (PT) da parte di una struttura diabetologica ospedaliera o territoriale.

Al fine di garantire un uso appropriato e sicuro dei medicinali, la diagnosi e la prima prescrizione devono essere effettuate esclusivamente presso queste strutture, mentre le successive prescrizioni potranno anche essere effettuate dal medico di medicina generale, ma sempre attenendosi a quanto previsto dal PT.

Le schede informatiche di follow-up devono essere

compilate per ciascun paziente arruolato, a 4-8-12 mesi, dalle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o convenzionate con il SSN, secondo le modalità indicate sul sito: <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>

Viene assicurata, in tal modo, la conduzione di un monitoraggio d'uso per verificare nella normale pratica clinica il profilo di efficacia, di tollerabilità e di sicurezza di questi medicinali, secondo quanto previsto dalla Commissione Tecnica Scientifica (CTS) dell'AIFA riguardo i farmaci innovativi. •

Nota 66

FANS non selettivi***COXIB******La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:**

artropatie su base connettivica
 osteoartrite in fase algica o infiammatoria
 dolore neoplastico
 attacco acuto di gotta

* Aceclofenac; acetametacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina; cinnoxamic; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; nimesulide; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam;

**celecoxib; etoricoxib.

Background

Nel recente passato la letteratura scientifica si è spesso occupata della sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) selettivi e non della ciclossigenasi 2.

Ritiri dal mercato, limitazioni d'uso e ridefinizione in generale del profilo beneficio/rischio hanno riguardato molte delle molecole appartenenti a questa categoria. Al momento attuale i FANS possono essere sostanzialmente accomunati ad un'unica categoria, con differenze presenti soprattutto rispetto al singolo profilo di rischio e al tipo di effetti collaterali possibili.

Evidenze disponibili**Efficacia**

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il *British National Formulary* il 60% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro.

Un effetto analgesico si ottiene in genere in una

settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche 3 settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

Sicurezza

La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici ed i possibili effetti collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la selettività nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2 può migliorare la tollerabilità gastrica, ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilità gastrointestinale e questi, e altri effetti indesiderati, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS.

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e nuovi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Va sottolineato che, al momento attuale, esistono dati importanti di sicurezza per i COXIB e per i FANS che sono stati usati come comparatori in studi molto importanti (diclofenac, ibuprofene, naprossene). Per la grande maggioranza dei vecchi FANS non esistono studi appropriati sulla tossicità cardiovascolare, in mancanza di studi specifici però, non è possibile escluderla.

Studi sia randomizzati sia osservazionali, nonché numerose metanalisi, o revisioni sistematiche, hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB.

Ciò ha significato per alcuni di essi il ritiro dal commercio (rofecoxib, valdecoxib) o la revisione del profilo di rischio (lumiracoxib, poi ritirato per epatotossicità), insieme all'interruzione di importanti studi clinici in corso (celecoxib).

Alla luce dei recenti dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. A dosi elevate e nel trattamento a lungo termine, i FANS non selettivi potrebbero comportare un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (come in-

farto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'eterocoxib aumentano il rischio trombotico, mentre il naprossene è associato a un rischio inferiore. Dosi elevate di ibuprofene (2,4 g al giorno) possono determinare un lieve aumento di rischi trombotici, mentre dosi basse del farmaco (1,2 g al giorno o meno) non aumentano il rischio di infarto miocardico. Le diverse raccomandazioni emanate a tal proposito dalle agenzie regolatorie, quali EMEA e FDA, possono sinteticamente riassumersi nella raccomandazione generale di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 nel trattamento sintomatico alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile; si raccomanda inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto. L'azapropazone è il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato; ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui l'EMA ne ha limitato l'uso (vedi RCP dei due prodotti).

La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali.

Il Committee on Safety of Medicines britannico consiglia pertanto di preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose più bassa efficace, di non utilizzare più di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2).

La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria e il paziente monitorato. Dati preliminari farebbero ipotizzare una riduzione dell'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio con alcuni FANS (ibuprofene e diclofenac), ma i tempi di somministrazione sono critici. Questa azione di inibizione non potrebbe essere esercitata dal naprossene.

Particolari avvertenze

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti indesiderati anche mortali), nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS), durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una riduzione della fertilità femminile reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalità renale; è necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale. Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. La nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS ed è controindicata nei pazienti epatopatici, in quelli con una storia di abuso di alcool e negli assuntori di altri farmaci epatotossici.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'eterocoxib. Il Committee on Safety of Medicines britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o pregressa e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati in caso di ulcera peptica attiva.

Secondo la stessa fonte ogni peggioramento di asma può essere attribuito all'assunzione di un FANS.

Anche se è preferibile astenersi dalla prescrizione di FANS in soggetti con un'ulcera gastrointestinale o un sanguinamento in atto o pregresso, e sospenderli nel caso in cui si verificano queste condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da gravi malattie reumatologiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa. **bif**

Bibliografia

1. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
2. Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of artherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
3. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association. *British National Formulary 53* British Medical Journal and Royal Pharmaceutical Society Publishing 2007.
4. Zhang JJ, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta – analysis. *JAMA* 2006; 296: (doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015).
5. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006; 296: (doi: 10.1001/Jama.296.13.jrv60015).
6. Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007; 369: 1580-1.



> **Bifad** è un progetto di formazione a distanza a cadenza settimanale basato sui principi del problem-solving. Direttore scientifico è Nicola Montanaro, direttore del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Bologna. Il comitato scientifico è composto da Marco Bobbio, Stefano Cagliano, Pier Luigi Lopalco, Pierpaolo Mastroiacovo, Nicola Magrini, Luigi Pagliaro e Alberto Tozzi.

> **I casi** sono preparati secondo una metodologia condivisa, basata sulla valutazione della letteratura selezionata da revisioni sistematiche o, in assenza, di sperimentazioni controllate randomizzate condotte secondo criteri metodologicamente corretti.

> **I contenuti** dei casi, redatti anche da autori esterni al Comitato ma da questo incaricati, sono sottoposti a revisione critica che ne valuta la qualità, la completezza e la plausibilità dello scenario clinico o assistenziale descritto, secondo una checklist predefinita.

All'avvio della fase ordinaria del Programma Nazionale di **ECM** per la formazione a distanza, i percorsi garantiranno crediti formativi.



<http://aifa.progettoecce.it>

La pratica clinica mette alla prova l'innovazione terapeutica: l'esempio "ivabradina"

Riassunto

L'innovazione terapeutica si riferisce alle molecole che portano benefici ai pazienti, rispetto ad opzioni già disponibili. L'innovatività, in assenza di un dimostrato vantaggio terapeutico, resta solo potenziale. L'AIFA ha affrontato il problema fissando i criteri per l'individuazione del grado di innovazione terapeutica ed accettando per l'ammissione alla rimborsabilità i farmaci che, attraverso un monitoraggio d'uso, dimostrano un profilo di sicurezza ed efficacia potenzialmente innovativo.

L'ivabradina appartiene alla classe degli inibitori della corrente I_F , che riducono la frequenza cardiaca nei soggetti con angina, senza presentare gli effetti indesiderati di altri farmaci antianginosi, come broncospasmo o bradicardia. L'ivabradina è stata approvata dall'EMA per il trattamento dei pazienti con angina stabile in ritmo sinusale che presentino controindicazioni o intolleranze ai beta-bloccanti. Tuttavia, fino alla verifica di tali premesse nella pratica clinica, l'innovatività terapeutica del farmaco può considerarsi solo potenziale.

La prescrivibilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale avverrà attraverso un monitoraggio d'uso per tutti i pazienti ai quali i cardiologi indicano il farmaco. Il cardiologo compila, alla prima visita, sia il piano terapeutico sia una scheda contenente le informazioni cliniche necessarie a valutare le motivazioni d'uso dell'ivabradina. Entro 30 giorni, viene effettuato un primo follow-up per valutare la sicurezza e per confermare la dose prescritta. Successivamente, la terapia potrà essere gestita anche dal medico di medicina generale (MMG) per tutto il periodo del monitoraggio. Sia il MMG che il cardiologo, in presenza di una sospetta reazione avversa, valuteranno l'interruzione della terapia e dovranno compilare la scheda di segnalazione secondo le procedure della farmacovigilanza. La stessa articolazione verrà mantenuta per uno studio osservazionale, che arruolerà un campione di pazienti con angina stabile, indipendentemente dalla prescrizione di ivabradina da parte del centro cardiologico.

Abstract

Therapeutic innovation refers to substances carrying real advantages to patients, if compared to choices already available on the market. Innovation remains only a potentiality if there is no demonstrated therapeutic advantage. AIFA dealt with this question by setting the criteria needed for characterizing the grade of therapeutic innovation and by considering eligible for reimbursement drugs proving, through the monitoring of their use, a potentially innovative safety/efficacy profile.

Ivabradine belongs to the class of I_F current inhibitors, reducing the cardiac frequency of patients with angina without producing the side effects caused by other antianginose drugs, such as bronchospasm and bradycardia. Ivabradine was approved by the EMA for the treatment of patients with unstable angina in sinus rhythm for whom beta-blockers are contraindicated. Nevertheless, therapeutic innovation may be considered only as a potential innovation as far as these preliminary remarks are not confirmed in clinical practice.

Prescription will be authorized by the National Health System through monitoring the drug use in all patients to whom the drug is indicated by a cardiologist. During the first visit the cardiologist fills in both the therapeutic plan and the form containing all the information needed to evaluate the motivation for using ivabradine. The first follow up to evaluate the drug safety and to confirm the dose prescribed is conducted by 30 days. Subsequently, the treatment may be managed by general practitioner (GP) during the whole monitoring period. Both the GP and the cardiologist should evaluate the therapy withdrawal and fill in the form for ADRs reporting – according to the proper pharmacovigilance procedures – in case a suspected adverse reaction may occur. The same procedure will be carried out in case of an observational study, enrolling a sample of patients with unstable angina apart from the ivabradine treatment prescribed by the cardiology unit.

Introduzione

L'innovazione in farmacoterapia è fonte di continui dibattiti per tutti coloro che, a vario titolo, s'interessano di farmaci¹⁻³. Secondo l'*International Society of Drug Bulletins*⁴ il concetto di innovazione terapeutica si riferisce a tutte le nuove molecole che portano benefici ai pazienti rispetto ad opzioni già presenti sul mercato farmaceutico.

D'altra parte, i farmaci autorizzati in base a studi che dimostrano un migliore profilo farmacocinetico, una migliore compliance, oppure un nuovo meccanismo d'azione, senza una chiara dimostrazione di un profilo di efficacia aggiuntivo, non possono essere definiti necessariamente farmaci innovativi dal punto di vista terapeutico.

Il documento "Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci", approvato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il 10 luglio 2007, prendendo spunto dai principi sopra menzionati, ha affrontato la problematica dell'innovatività fissando i criteri per l'individuazione del grado di innovazione terapeutica e definendo le metodologie generali di valutazione dei nuovi farmaci. Tali criteri sono stati adattati sulla base di un recente studio⁵ prodotto da alcuni membri del "Gruppo di Lavoro sull'Innovatività dei Farmaci", promosso dall'AIFA.

Per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica si considerano due criteri fondamentali: 1) la disponibilità di trattamenti preesistenti e 2) l'entità dell'effetto terapeutico. Su queste basi è possibile classificare i farmaci di recente introduzione nei seguenti gruppi:

- **innovazione terapeutica importante o moderata** (in presenza di limitate evidenze sull'efficacia terapeutica): farmaci indicati per patologie prive di adeguato trattamento o destinate a sottogruppi di pazienti portatori di controindicazioni assolute all'uso dei farmaci già in commercio;
- **innovazione farmacologica**: farmaci caratterizzati solo da un nuovo meccanismo d'azione, in assenza di un documentato vantaggio in termini terapeutici;
- **innovazione tecnologica**: molecole già disponibili ma ottenute mediante tecniche biotecnologiche o presentate con nuovi sistemi di rilascio del principio attivo.

L'innovazione farmacologica, pertanto, non è da considerarsi come una innovazione terapeutica reale, ma solo come una "innovazione terapeutica potenziale", che sarà dimostrata come reale solo quando saranno fornite prove di vantaggi terapeutici aggiuntivi

rispetto ai trattamenti già disponibili (per esempio, maggiore specificità sul bersaglio con minori effetti collaterali). Analogamente, una innovazione tecnologica va considerata solo una "innovazione terapeutica potenziale" fin quando non si presentino evidenze che dimostrano, ad esempio, che un nuovo metodo di produzione offre una maggiore sicurezza, o un nuovo sistema di rilascio consente una migliore compliance.

Su queste premesse, l'AIFA, nel definire gli ambiti e i criteri per "l'ammissione alla rimborsabilità condizionata" di farmaci con innovatività terapeutica potenziale, richiede alle Aziende produttrici un documento tecnico che stabilisca:

- i bisogni di terapia che il farmaco va a colmare (per es. pazienti resistenti o intolleranti alla terapia standard);
- i potenziali benefici aggiuntivi derivanti dalla introduzione del farmaco, rispetto alle opzioni già disponibili (per es. migliore aderenza al trattamento, maggiore tollerabilità);
- le ricerche che saranno condotte per fornire risposte alle questioni non ancora risolte, in particolare tutte le problematiche riguardanti la sicurezza dei nuovi farmaci, una volta introdotti sul mercato, che per la natura degli studi pre-registrativi non sempre forniscono un quadro esaustivo.

L'AIFA, nel documento della CTS, stabilisce inoltre che le ricerche successive all'introduzione sul mercato vengono promosse dalla stessa Azienda in un ambito temporale non superiore ai tre anni. Gli obiettivi e la tipologia degli studi sono proposti dall'Azienda e la loro pertinenza è valutata dalla CTS.

Innovazione terapeutica potenziale

L'angina stabile è la manifestazione più comune della cardiopatia ischemica. In Italia i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare stimano che il 3,3% degli uomini ed il 3,9% delle donne tra i 35 ed i 74 anni ne sono affetti⁶.

Sebbene le linee guida più recenti suggeriscano una superiorità terapeutica dei beta-bloccanti rispetto ai nitrati o ai calcio-antagonisti, l'analisi dei dati raccolti in registri di pazienti italiani suggerisce che almeno il 30% dei pazienti con angina stabile non è trattato con beta-bloccanti e solo una minoranza di questi viene trattata con un calcio-antagonista capace di ridurre la frequenza cardiaca. Ne deriva che circa il 25% dei pazienti con angina stabile non riceve un trattamento capace di ridurre la frequenza cardiaca⁷. Le ragioni di questo sostanziale sottoutilizzo sono ri-

conducibili a problemi di tollerabilità.

L'ivabradina è un farmaco che riduce selettivamente la frequenza cardiaca attraverso una inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca I_f , che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Alle dosi normalmente raccomandate, la riduzione della frequenza cardiaca è di circa 10 bpm a riposo e durante l'esercizio.

L'efficacia antianginosa è stata valutata in 4 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (due vs. placebo e due vs. atenololo ed amlodipina). Tali studi hanno incluso circa 3500 pazienti con angina cronica stabile. L'efficacia è stata confermata alla dose di 7,5 mg due volte al giorno e si è totalmente mantenuta durante i periodi di trattamento di 3 o 4 mesi. Gli stessi studi clinici indicano che, in virtù della sua azione non selettiva sui recettori beta, non si sono verificati gli effetti indesiderati classici dei beta-bloccanti, come broncospasmo, riduzione della contrattilità del miocardio, della conduzione del sistema cardiaco o della resistenza vascolare periferica⁸.

Sulla base dei risultati fino ad oggi ottenuti, l'ivabradina è stata autorizzata con la seguente indicazione: "trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una controindicazione o intolleranza ai beta-bloccanti"; tale indicazione potrebbe rispondere ai criteri di innovatività stabiliti dall'AIFA⁵ (figura 1). Tuttavia, fino alla verifica di tali premesse nella pratica clinica, l'innovatività terapeutica del farmaco può considerarsi solo potenziale.

Monitoraggio d'uso della ivabradina

Nell'ambito di quanto fino ad ora discusso, in accordo a quanto previsto nel documento sulla innovatività approvato dalla CTS, l'AIFA promuove la conduzione di un programma di monitoraggio d'uso nei pazienti con angina stabile in terapia con ivabradina. Tale monitoraggio ha come obiettivo principale la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva del farmaco ed una valutazione preliminare del profilo di sicurezza nel "mondo reale". Il monitoraggio sarà a carico economico dell'Azienda produttrice e verrà condotto su pazienti con diagnosi di angina stabile eseguita da specialisti cardiologi ospedalieri o del territorio, convenzionati con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), e poi seguiti, nell'ambito della pratica clinica quotidiana, dai medici di medicina generale (MMG).

Breve articolazione del monitoraggio

La popolazione oggetto del monitoraggio comprende tutti i pazienti con angina ai quali gli specialisti cardiologi del SSN prescrivono l'ivabradina in base alle indicazioni previste nel piano terapeutico.

Le modalità di trattamento, compilazione delle schede di raccolta dati, nonché dell'interazione tra MMG e cardiologi, sono schematizzate nella figura 2. Oltre alla compilazione del piano terapeutico, il cardiologo dovrà compilare, al momento della prima visita/prescrizione, una scheda di raccolta dati comprendente le seguenti informazioni:

- dati clinici (per es. BMI, profilo di rischio associato all'angina, pregressa storia cardiovascolare);
- descrizione dello stato anginoso (storia, numero di episodi, gravità);
- terapia farmacologica in corso;
- motivazioni associate al non uso di beta-bloccanti.

Figura 1. Criteri di valutazione della potenziale innovatività terapeutica dell'ivabradina.

Ivabradina (Corlentor®/Procolaran®) <i>Indicazioni terapeutiche:</i> trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una controindicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti.
Malattia/disturbo bersaglio ☒ grave ☐ fattore di rischio per malattia grave ☐ non grave
Trattamenti precedenti ☐ assenti ☐ non per tutti i pazienti ☒ presenti
Entità del beneficio ☐ importante ☒ moderato ☐ modesto

Un primo controllo (e compilazione di una seconda scheda), atto a valutare l'eventuale insorgenza di reazioni avverse da farmaci e a valutare la dose prescritta, viene effettuato a 15-30 giorni dalla prima prescrizione/visita da parte del cardiologo prescrittore o da parte del MMG responsabile del paziente. Successivamente alla conferma terapeutica, la terapia potrà essere gestita dal MMG sulla base del piano terapeutico disegnato inizialmente dallo specialista che avrà la durata di un anno. Al cardiologo spetta il compito di informare il MMG circa l'avvio al trattamento con ivabradina tramite una lettera, nel quale saranno esplicitate tutte le caratteristiche tecniche del farmaco, nonché i vari contatti per eventuali comunicazioni.

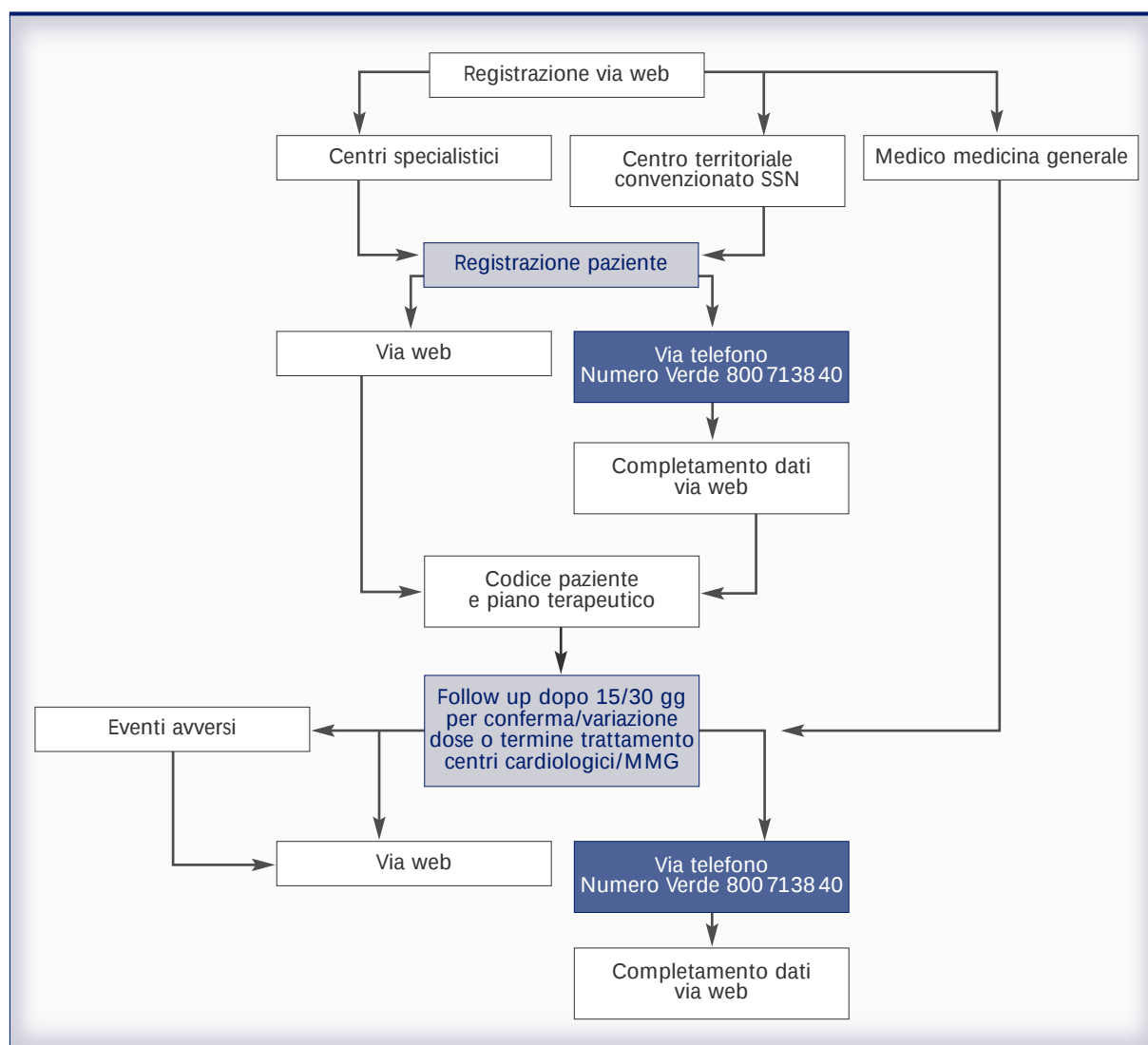
La raccolta dati potrà avvenire direttamente per via telematica o raccogliendo le informazioni su un modulo cartaceo. In questo secondo caso sarà necessario, per poter completare la stesura del piano terapeutico,

richiedere, al momento della sua compilazione cartacea, un numero di codice tramite un sistema telefonico automatico. In seguito, le schede di raccolta dati dovranno essere compilate per via elettronica.

Sia il MMG che il cardiologo, a fronte di una sospetta reazione avversa, dovranno valutare la interruzione della terapia in corso e compilare la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa secondo le normali procedure della farmacovigilanza. Nel caso in cui l'interruzione della terapia venga effettuata in regime ambulatoriale, il MMG potrà, attraverso un sito internet dedicato, segnalare l'avvenuta interruzione e le relative motivazioni.

Il MMG, qualora lo ritenesse opportuno, potrà segnalare, sempre nell'apposito sito internet, tutti i potenziali fattori di rischio associati all'uso di ivabradina (per es. uso di farmaci interagenti) che intercorrono nel corso del follow-up.

Figura 2. Percorso prescrittivo e flusso dati del monitoraggio sull'uso dell'ivabradina.



Angina stabile: studio osservazionale

Obiettivi

Contestualmente al programma di monitoraggio, è prevista l'implementazione di uno studio osservazionale per la valutazione del profilo epidemiologico e del trattamento farmacologico dei pazienti con angina stabile. Gli obiettivi del presente studio possono essere riassunti nei seguenti punti:

- descrivere il profilo epidemiologico e clinico dei pazienti con diagnosi di angina stabile;
- confermare il reale bisogno clinico di ivabradina e caratterizzare i pazienti con angina stabile in ritmo sinusale che, nell'ambito della pratica clinica, non possono essere trattati con beta-bloccanti;
- valutare la *effectiveness* dell'ivabradina nella pratica corrente in termini di:
 - tollerabilità e sicurezza (reazioni avverse attese e non attese),
 - numero di pazienti che necessitano la sospensione del trattamento e le cause di sospensione,
 - frequenza ed intensità degli episodi anginosi nel corso del trattamento.

Breve articolazione dello studio

Entrano nel presente studio tutti i soggetti con angina stabile, indipendentemente dalla prescrizione di ivabradina da parte del centro cardiologico. I pazienti dovranno essere inclusi nello studio sia che la diagnosi venga posta per la prima volta in ambito cardiologico, sia che venga confermata in seguito a una specifica richiesta di consulenza da parte di un MMG partecipante al progetto.

È previsto che ogni cluster, caratterizzato da circa 10 MMG, afferisca ad un centro cardiologico di riferimento per la conferma diagnostica del paziente e per l'eventuale eleggibilità al trattamento con ivabradina. In caso di trattamento con ivabradina verranno applicate tutte le modalità previste nel programma di monitoraggio e sintetizzate nella figura 2.

L'arruolamento dei pazienti avviene in un periodo di circa sei mesi, periodo durante il quale è previsto l'arruolamento di circa 30 pazienti per ogni cluster di MMG/centro cardiologico. Il centro cardiologico al momento dell'arruolamento compila, attraverso un sito dedicato, una scheda di raccolta dati simile a quella prevista nel programma di monitoraggio nel quale sono sinteticamente raccolte le informazioni demografiche, il profilo di rischio cardiovascolare, la comorbidità, la terapia corrente (con focus sull'eventuale uso di nitroglicerina), la frequenza di angina, e le ragioni dell'eventuale non utilizzo di beta-bloccanti. Successivamente, viene consegnato il diario pazien-

te nel quale viene richiesto di indicare la frequenza degli episodi anginosi. È pertanto prevista la realizzazione di un database multicentrico informatizzato.

La visita di follow-up verrà effettuata dopo sei mesi dall'arruolamento e in questa fase viene valutata, con l'ausilio del diario paziente, l'insorgenza di eventi clinici associati all'angina, la frequenza di eventi anginosi, il profilo di tollerabilità dei farmaci usati per il trattamento dell'angina, indipendentemente dal fatto che venga usata l'ivabradina.

Il MMG potrà accedere in via informatica al sito dedicato per aggiungere tutte le informazioni che riterrà utile per la valutazione complessiva del paziente arruolato, inclusa l'eventuale interruzione del trattamento, secondo le modalità descritte nella figura 2.

Conclusioni

Il presente progetto di valutazione postmarketing dell'ivabradina nasce certamente come uno strumento di valutazione per l'ammissione alla rimborsabilità e per la negoziazione del prezzo di un nuovo farmaco. Va sottolineato tuttavia il presupposto culturale di questo nuovo approccio che, per la prima volta in Europa, si propone di creare un osservatorio sul profilo di appropriatezza ed *effectiveness* di un nuovo farmaco, che viene prescritto nel cosiddetto mondo reale. **bif**

Monitoraggio dell'uso di ivabradina nei pazienti con angina stabile

L'ivabradina è stata introdotta nel mercato con classificazione "A-PT/PHT". Il protocollo per il monitoraggio d'uso del farmaco è stato definito da un gruppo di lavoro indipendente dall'AIFA e dall'Azienda produttrice del medicinale. Tale gruppo è supervisionato da un panel di esperti anch'esso indipendente e che funge da garante della qualità del dato, del monitoraggio e dell'analisi dei risultati. Questi ultimi verranno periodicamente trasmessi all'AIFA per eventuali decisioni regolatorie. Tutti i dettagli e le novità di questo programma sono disponibili sul sito <http://cardiologici.agenziafarmaco.it> •

Bibliografia

1. Garattini S, Bertele' V. Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325: 269-71.
2. Garattini S, Bertele' V. Efficacy, safety and cost of new drugs acting on the central nervous system. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 79-84.
3. Garattini S, Bertele' V. Efficacy, safety and cost of new cardiovascular drugs: a survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 701-6.
4. International Society of Drug Bulletins declaration 2001: www.isdbweb.org (accesso verificato il 27/02/2008)
5. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 475-8.
6. Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. 1a edizione 2003. Giampaoli S, Vanuzzo D, (eds) a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4 (Suppl 4): 9S-121S.
7. Casella G, Di Pasquale G, Tavazzi L, Maggioni AP. La frequenza cardiaca come obiettivo terapeutico dell'angina stabile. Ruolo delle terapie attuali e loro sottoutilizzo in Italia. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 207-14.
8. European Medical Evaluation Agency. Procoralan. Summary of product Characteristics. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/H-597-PI-it.pdf (accesso verificato il 27/02/2008).

A proposito di...

Eparina

Nel febbraio scorso la Food and Drug Administration ha segnalato diversi casi di gravi reazioni avverse e decessi, correlati con l'impiego di medicinali a base di eparina contenenti il contaminante condroitinsolfato ipersolfatato. Per lo stesso motivo, in Germania – nel marzo scorso – sono stati registrati alcuni casi di reazioni avverse; ma né in Germania né negli altri Paesi europei è stato segnalato alcun decesso. L'analisi delle segnalazioni registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha evidenziato che in Italia non vi è stato incremento di reazioni avverse correlate all'impiego di medicinali contenenti eparina.

In Italia sono stati ritirati a scopo cautelativo alcuni lotti di eparina: 2 lotti (E090-E091) di Eparina Vister 5000 U.I. e il lotto 291 del medicinale Clexane T 6000 a base di enoxaparina. L'AIFA ha eseguito verifiche su più livelli per minimizzare il rischio e per la messa in sicurezza del sistema. Le verifiche hanno permesso di accertare che nessuno dei prodotti italiani contiene eparina proveniente direttamente dai lotti della segnalazione tedesca. Inoltre:

- sono state chieste verifiche a tutte le aziende italiane al fine di controllare, con peculiari test di contaminazione, la presenza del sospetto contaminante;
- è stato disposto, tramite i NAS, il campionamento, il prelievo e l'invio all'Istituto Superiore di Sanità di tutti i lotti prodotti e in produzione per l'esecuzione dei test di contaminazione. I test sono in fase di espletamento e i risultati saranno trasmessi all'AIFA appena disponibili;
- è stato richiesto a tutte le aziende produttrici di eparine frazionate e non frazionate di comunicare, con procedure di urgenza, i risultati dei test effettuati sui propri prodotti, affinché possano essere assunte le decisioni regolatorie più idonee.

Le reazioni avverse da impiego di eparine non frazionate (sodica e calcica) e da eparine frazionate (a basso peso molecolare) sono oggetto di verifica congiunta tra l'AIFA, le agenzie regolatorie europee e l'Agenzia europea dei medicinali. •

Tossicità gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurla?

Riassunto

La tossicità gastrointestinale attribuibile all'impiego dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rimane una causa importante di morbidità e mortalità in tutto il mondo.

Non sorprende, quindi, che numerosi studi clinici abbiano esplorato possibili strategie preventive volte a ridurre il rischio di danno gastrointestinale da FANS, e come siano numerose le linee guida volte ad orientare il medico nella scelta della migliore prevenzione.

Per ridurre il rischio di sanguinamento e perforazione dell'ulcera associata all'uso dei FANS occorre prendere in considerazione tutte le possibili strategie per prevenire il maggior numero di eventi nei pazienti da sottoporre a trattamento con questi farmaci.

Scopo di questo articolo è quello di richiamare alla nostra attenzione i fattori di rischio di danno gastrointestinale più importanti, nei confronti dei quali possiamo mettere in atto strategie preventive efficaci e spesso facilmente attuabili, senza dover ricorrere per forza alla profilassi farmacologica generalizzata.

I fattori di rischio, individuati come possibile bersaglio alternativo (o complementare) alla profilassi farmacologica, sono relativi alle caratteristiche del FANS utilizzato, o alle modalità di impiego dello stesso, alle caratteristiche del paziente, alle possibili comorbidità.

Da queste semplici constatazioni possono derivare indicazioni (raccomandazioni) di impiego di specifiche strategie preventive che meritano particolare attenzione. I suggerimenti possibili sono: scegliere il farmaco dotato di minore tossicità; identificare i pazienti ad alto rischio; eradicare l'*Helicobacter pylori*. Infine, poiché il rischio aumenta in modo significativo all'aumentare della dose, è prudente iniziare la terapia con basse dosi e di breve durata.

La scelta della profilassi migliore si dovrebbe basare su un'attenta considerazione di tutti i fattori di rischio individuali.

Abstract

Gastrointestinal toxicity due to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a relevant factor for mortality and morbidity.

It is not surprising, therefore, that several clinical trials explored potential prevention strategies aimed at reducing NSAID-induced gastrointestinal events, and how widespread the use of guidelines intended to drive proper medical choices in this field is.

It is necessary to take into account all potential strategies able to prevent the highest number of events in patients who these drugs are administered in order to reduce the risk of ulcer bleeding and perforation associated to the use of NSAIDs.

The aim of this commentary is to recall relevant gastrointestinal risk factors and efficacious prevention strategies that can face risk factors and may be easily implemented without turning to a general pharmacological prophylaxis.

Risk factors, identified as a potential target alternative (or complementary) to pharmacological prophylaxis, concern the kind of NSAIDs administered, ways of drug administration, patient's characteristics, and possible co-morbidities.

Indications (recommendations) on the use of specific prevention strategies deserving particular attention may result from these mere observations. Possible recommendations are: to choose the least toxic drug; to identify high-risk patients; to eradicate *Helicobacter pylori* infection. Moreover, it is wise to start with short-duration low dose therapy since the risk may rise significantly as the dose increases.

The choice of the best prophylaxis should be made by carefully taking into account all the individual risk factors.

Premessa

La tossicità gastrointestinale attribuibile all'impiego dei farmaci antinfiammatori non steroidei - FANS (gastropatia da FANS), malgrado la disponibilità di nuovi farmaci, rimane una causa importante di morbidità e mortalità in tutto il mondo. Ad essa sono attribuibili circa 7000 decessi all'anno negli Stati Uniti e circa un migliaio tra gli anziani in Inghilterra^{1,2}. Sempre in Inghilterra, l'uso di FANS provoca ogni anno circa 2400 casi di ulcere gastriche complicate (perforazione, sanguinamento e ostruzione). Non sorprende, quindi, che numerosi studi clinici abbiano esplorato possibili strategie preventive volte a ridurre il rischio di danno gastrointestinale da FANS, e che siano numerose le linee guida volte ad orientare il medico nella scelta della migliore prevenzione. Purtroppo, però, se si analizza con attenzione il contenuto di tali importanti fonti di informazione, si nota facilmente come esso sia quasi esclusivamente orientato a discutere e analizzare l'efficacia e la sicurezza della profilassi farmacologica della gastropatia da FANS. L'impiego di "gastroprotettori" (inibitori di pompa protonica, derivati prostaglandinici) viene illustrato con dovizia di informazioni derivate da numerosi studi controllati che "giustificano" un utilizzo routinario di tale strategia.

In realtà, se consideriamo l'efficacia di una simile strategia profilattica farmacologica in base a parametri di esito clinicamente rilevanti come le ulcere complicate – con misure di esito rappresentate dalla capacità di prevenirle – la spinta ad un utilizzo generalizzato della profilassi farmacologica non appare pienamente documentata. Il solo misoprostolo presenta una documentata efficacia dimostrata in studi clinici controllati anche se, purtroppo, a fronte di tale efficacia, presenta problemi di tollerabilità che ne limitano l'uso nella pratica clinica^{3,4}. Se invece utilizziamo parametri di efficacia che includono le ulcere endoscopiche sintomatiche o non sintomatiche, l'efficacia dei gastroprotettori (inclusi gli inibitori di pompa) risulta spesso assai meno convincente e forse il loro uso routinario non sempre giustificato.

Relativamente alla prevenzione va inoltre precisato come siano numerosi i fattori, interagenti tra loro, che concorrono a determinare la comparsa e l'evolvere della gastropatia da FANS^{5,6}. Solo tenendo conto di tale plurifattorialità, si può pensare di riuscire ad individuare la strategia preventiva più efficace.

Scopo di questa breve nota è quello di richiamare alla nostra attenzione i fattori di rischio di danno gastrointestinale più importanti nei confronti dei quali possiamo mettere in atto strategie preventive efficaci e

spesso facilmente attuabili, senza dover ricorrere per forza alla profilassi farmacologica generalizzata.

I fattori di rischio individuati, e possibili bersaglio alternativo (o complementare) alla profilassi farmacologica, sono relati alle caratteristiche del FANS utilizzato, o alle modalità di impiego dello stesso, alle caratteristiche del paziente, alle possibili comorbidità.

Da queste semplici constatazioni possono derivare indicazioni (raccomandazioni) di impiego di specifiche strategie preventive che meritano particolare attenzione. Quali i suggerimenti possibili?

Quale farmaco con minore tossicità

La comparsa sul mercato dei FANS COX-2 selettivi ha fatto dimenticare per troppo tempo che all'interno del gruppo dei FANS tradizionali non selettivi esistono significative differenze in termini di tossicità gastrointestinali che potevano essere vantaggiosamente sfruttate nella prevenzione della gastropatia^{7,8}. La tabella I riassume alcuni degli studi più importanti che evidenziano chiaramente come due principi attivi (ibuprofene e naproxene) si mostrino più sicuri degli analoghi, e come altri due (piroxicam e indometacina) si caratterizzino invece per una tossicità più importante^{9,10}.

La rilevanza clinica ed epidemiologica di questi dati appare ancora più evidente se si incrociano consumi e rischio relativo. Di fatto si può calcolare che – se si considerano l'incidenza di ulcere complicate e dati di mortalità attribuibili ai FANS (in Inghilterra circa 2400 casi) e il rischio relativo associato a ciascun FANS, sostituendo la prescrizione di qualunque FANS con l'ibuprofene, il principio attivo dotato di minore tossicità gastrointestinale, alla dose di 2,4 g/die – si ridurrebbe il numero di eventi gastrointestinali gravi da 2431 a 695 all'anno. Se, poi, si utilizzasse l'ibuprofene ad una dose inferiore, 1,2 g/die, o un altro FANS ugualmente "sicuro", probabilmente l'incidenza degli eventi gastrointestinali si avvicinerebbe molto allo zero.

Considerazioni analoghe si possono fare per l'impiego dell'aspirina (ASA) a basse dosi. Il numero totale di eventi gastrointestinali attribuibili all'ASA è di 753 all'anno. Se l'ASA in profilassi cardiovascolare venisse prescritta unicamente alla dose di 75 mg al giorno, quella pienamente efficace con il miglior profilo di sicurezza, il numero di eventi si ridurrebbe a 445 all'anno e le morti correlate da 87 a 51.

Anche se tali dati rappresentano delle estrapolazioni teoriche di dati epidemiologici, sulla base di questi stessi dati è plausibile ritenere che una strategia clinica appropriata, basata sull'impiego del FANS me-

no “tossico”, al dosaggio più basso possibile, e solo quando il paziente non risponde ai semplici analgesici, possa prevenire buona parte delle ulcere complicate e costituire quindi una strategia da perseguire.

Identificare i pazienti ad alto rischio

Alcuni dati epidemiologici derivati da studi endoscopici indicano che il 50% circa dei pazienti che assumono regolarmente i FANS sviluppa un'erosione gastrica, e il 15-30% presenta all'esame endoscopico vere e proprie ulcere gastriche. La rilevanza clinica di queste manifestazioni varia notevolmente nella pratica clinica quotidiana e l'incidenza di eventi gastrointestinali realmente significativi (ulcere complicate) legati all'impiego di FANS risulta in realtà molto più bassa. Di fatto, nei pazienti in trattamento con un FANS, l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali, clinicamente significativi, è del 3-4,5%, e dell'1,5% quella di eventi complicati gravi (sanguinamento gastrointestinale superiore e perforazione).

Importante dal punto di vista della prevenzione è identificare i pazienti ad alto rischio, nonché i fattori che aumentano il rischio di complicanze gastrointestinali:

- *l'età avanzata* (> 65 anni) è un fattore di rischio primario significativo per tossicità gastrointestinale; il rischio aumenta linearmente con l'età e rimane costante a lungo;
- *l'uso dei dosaggi più elevati*, facendo attenzione

che alcuni farmaci sono in commercio con una posologia già massimale, per es. piroxicam;

- *l'impiego di due o più FANS contemporaneamente – FANS + ASA;*
- *una storia di ulcera o di pregresso sanguinamento gastrointestinale;*
- *l'impiego concomitante di farmaci quali i corticosteroidi e gli anticoagulanti;*
- il consumo eccessivo di *bevande alcoliche;*
- anche la presenza di *malattie concomitanti* (scompenso cardiaco, diabete mellito) va tenuta in considerazione.

Questi fattori di rischio non sono tutti supportati da evidenze solide (molti si basano su analisi univariate che non tengono però conto delle interazioni tra fattori multipli e patologie concomitanti), ma devono comunque essere attentamente valutati quando si decide di iniziare il trattamento con un FANS¹¹.

L'associazione tra un FANS non selettivo e un inibitore di pompa (PPI) riduce il rischio di tossicità gastrointestinale in tali pazienti e va considerato un approccio raccomandato nella profilassi dei pazienti ad alto rischio di complicanze.

Eradicare l'*Helicobacter pylori*

Tale strategia risulta spesso trascurata. Ciò non risulta giustificato in quanto molti pazienti che hanno avuto un sanguinamento del tratto gastrointestinale supe-

Tabella 1. Odds ratio per sanguinamento e perforazione del tratto gastrointestinale o emorragia acuta gastrointestinale.

	Ratio (IC 95%)	Ratio (IC 95%)
Ibuprofene	2,9 (1,8-5,0)	2,0 (1,4-2,8)
Naproxene	3,1 (1,7-5,9)	9,1 (5,5-15,1)
Diclofenac	3,9 (2,3-6,5)	4,2 (2,6-6,8)
Ketoprofene	5,4 (2,6-11,3)	23,7 (7,6-74,2)
Indometacina	6,3 (3,3-12,2)	11,3 (7,1-26,3)
Piroxicam	18,0 (8,2-39,6)	13,7 (7,1-26,3)
Totale	4,7 (3,8-5,7)	4,5 (3,6-5,6)
Dosaggio basso	2,6 (1,8-3,8)	2,5 (1,7-3,8)
Dosaggio intermedio	—	4,5 (3,3-6,0)
Dosaggio elevato	7,0 (5,2-9,6)	8,6 (5,8-12,6)

riore devono assumere ASA a basse dosi (<325 mg/die) come prevenzione cardiovascolare o altri FANS a scopo antalgico per problemi osteoarticolari.

Vi sono dati, dunque, che suggeriscono come in questi pazienti l'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) possa rappresentare un fattore di rischio per emorragie e come l'eradicazione dell'infezione possa ridurre in modo significativo l'incidenza di ulcere complicate, evitando il ricorso alla terapia gastroprotettiva. Nuove informazioni derivano da uno studio randomizzato che ha confrontato l'eradicazione dell'HP con l'omeprazolo nella prevenzione delle emorragie ricorrenti del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in trattamento con ASA a basse dosi e nei pazienti con artrite trattati con FANS¹². Lo studio ha dimostrato che l'eradicazione dell'HP è efficace quanto l'omeprazolo nel prevenire gli eventi emorragici ricorrenti. L'omeprazolo risulta, tuttavia, superiore all'eradicazione nei pazienti che assumono FANS tradizionali, come il naprossene e probabilmente altri FANS diversi dall'ASA.

Alla luce del crescente impiego dell'ASA in profilassi cardiovascolare, questi risultati indicano la necessità di testare la presenza di HP nei pazienti con ulcere a rischio emorragico e di eradicare l'infezione nel caso in cui risultassero positivi. Per contro, lo studio indica che la terapia con omeprazolo è superiore all'eradicazione dell'HP nella prevenzione secondaria del sanguinamento gastrointestinale nei pazienti HP positivi in trattamento con FANS tradizionali.

L'utilità della soppressione acida con un PPI nella profilassi delle recidive di ulcere complicate dopo l'eradicazione dell'HP, nei pazienti in terapia cronica con ASA a basse dosi, è stata meglio definita da un altro studio¹³. I pazienti con ulcere cicatrizzate in cui l'infezione da HP era stata eradicata sono stati randomizzati a 100 mg di ASA + 30 mg di lansoprazolo o a 100 mg di ASA + placebo per 12 mesi.

Nei pazienti trattati con lansoprazolo in aggiunta all'eradicazione il rischio di recidiva di ulcera complicata è risultato significativamente inferiore rispetto alla sola eradicazione riconfermando l'utilità della profilassi con un PPI.

Scegliere un COXIB?

Nella ricerca del FANS dotato di minore tossicità non può certo mancare il quesito: perché non ricorrere a un COXIB?

Gli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB) infatti sono stati sviluppati con l'obiettivo di ridurre la tossicità gastrointestinale legata alla somministrazione dei FANS non selettivi. Per questo potrebbero rappresen-

tare una possibile opzione nella scelta dei composti meno gastrolesivi. La vantata maggiore sicurezza gastrointestinale rispetto ai FANS tradizionali è stata, però, oggetto di controversie e di critiche.

La maggior parte dei dati controllati sul profilo di sicurezza gastrointestinale dei COXIB proviene da un solo studio (CLASS) che non è stato però in grado di dimostrare una riduzione significativa di ulcere complicate nei pazienti trattati con celecoxib rispetto a quelli trattati con FANS non selettivi. Ciononostante, i COXIB, grazie anche alla forte spinta promozionale dell'industria, sono entrati prepotentemente e ampiamente sia nella pratica clinica sia in molte delle linee guida ufficiali.

Col tempo però due fatti hanno reso meno appetibile la scelta di un COXIB quale possibile opzione ai fini di prevenire la gastrolesività: innanzitutto il riscontro di un profilo di sicurezza insoddisfacente legato soprattutto ad una tossicità cardiovascolare (presente come effetto di classe) nonché alla presenza di gravi reazioni avverse a livello renale e cutaneo.

Si tratta di effetti indesiderati che hanno indotto le autorità regolatorie a sospendere alcuni di tali farmaci dal commercio (per esempio rofecoxib, valdecoxib) e ad istituire vincoli prescrittivi più stringenti per tutti i FANS in modo da ridurre la prescrizione da parte dei medici, resi più incerti nella valutazione del profilo beneficio/rischio di questi composti.

Il secondo motivo che ha ridotto l'appetibilità di questi farmaci è da ricercare nella mancanza di dimostrazioni certe di una maggiore efficacia dei COXIB rispetto all'approccio raccomandato nella profilassi dei pazienti ad alto rischio di complicanze, rappresentato dall'associazione tra un FANS non selettivo e un PPI. Infatti due studi randomizzati hanno confrontato l'efficacia dei COXIB rispetto all'associazione tra FANS e PPI^{14,15}. Il primo ha valutato l'equiparabilità tra celecoxib e l'associazione tra diclofenac e omeprazolo in termini di riduzione del rischio di sanguinamento gastrointestinale ricorrente in pazienti ad elevato rischio emorragico. I pazienti con artrosi che assumevano FANS e che si presentavano con un'ulcera sanguinante sono stati trattati con celecoxib (200 mg per 2/die) o con diclofenac (75 mg per 2/die) più omeprazolo (20 mg/die) per 6 mesi. Le recidive di ulcere sanguinanti (la misura di esito primaria) hanno avuto una incidenza del 4,9% nel gruppo celecoxib e del 6,4% nel gruppo diclofenac più omeprazolo, una differenza statisticamente non significativa. Nel secondo studio, i pazienti sono stati randomizzati a celecoxib (200 mg/die) o a naprossene (250 mg per 3/die) più lansoprazolo (30 mg/die).

L'end point primario era rappresentato dalle recidive di ulcere complicate.

Durante il follow-up di 24 settimane, il 3,7% dei pazienti trattati con celecoxib ha manifestato una recidiva rispetto al 6,3% dei pazienti trattati con l'associazione. Il celecoxib risulterebbe, quindi, efficace quanto la terapia di associazione di un FANS tradizionale con un PPI nel prevenire le recidive di ulcere complicate nei pazienti con una storia di ulcera complicata da FANS. I risultati vanno, però, interpretati con cautela per due motivi:

- in primo luogo, perché, in entrambi gli studi, una percentuale significativa di pazienti (4-6%) ha comunque manifestato recidive di ulcera complicata durante il follow-up, a dimostrazione del fatto che nessuno schema preventivo protegge totalmente i pazienti ad alto rischio di recidiva. Rimane da chiarire se l'aggiunta di un PPI al celecoxib o ad un altro COXIB sia in grado di ridurre ulteriormente il rischio di eventi gastrointestinali come appare in uno studio recente¹⁶ di piccole dimensioni;
- in secondo luogo, perché, in entrambi gli studi, l'incidenza di effetti avversi renali, tra cui insufficienza renale acuta, è stata inaspettatamente elevata.

Altri dati che confermano i dubbi sul profilo di sicurezza dei COXIB emergono dallo studio MEDAL¹⁷.

Nell'ambito di un ampio programma di studio recente che si proponeva di confrontare la sicurezza cardiovascolare di un FANS tradizionale (il diclofenac) con quello di un COXIB (l'etoricoxib), è stato valutato anche il tasso di eventi avversi gastrointestinali dei due farmaci. Il MEDAL si componeva di tre trial randomizzati di "non inferiorità in doppio cieco", della durata di 18 mesi, con analoga impostazione per quanto riguarda i pazienti arruolati (con osteoartrite o artrite reumatoide) e le dosi somministrate di etoricoxib (60 o 90 mg/die) e diclofenac (150 mg/die): il MEDAL (n = 23.504), l'EDGE (etoricoxib vs diclofenac sodium Gastrointestinal Effectiveness, n = 7111) e l'EDGE II (n = 4086). Nell'incidenza per 100 pazienti/anno di eventi gastrointestinali gravi (perforazione, stenosi, ulcera documentata o emorragia significativa) non è stato dimostrato alcun vantaggio di etoricoxib rispetto a diclofenac (0,30 vs 0,32)¹⁸. La differenza è risultata, invece, significativa a favore di etoricoxib per l'incidenza di eventi non complicati (0,37 vs 0,65). Lo studio MEDAL ha perso l'opportunità di dare una risposta alla questione chiave, se cioè un COXIB sia più sicuro rispetto all'associazione tra un PPI e un FANS tradizionale. Inoltre, etoricoxib è risultato non inferiore a diclofenac nella incidenza degli eventi trombotici, ma si

è associato a un maggior rischio di scompenso cardiaco, edema e ipertensione. Dopo la presentazione dei risultati dello studio MEDAL, la Food and Drug Administration ha respinto, per la terza volta, la richiesta della ditta produttrice di commercializzare etoricoxib negli Stati Uniti (in Italia, il farmaco è disponibile da tempo, per esempio Arcoxia®) in quanto "rispetto agli altri trattamenti disponibili non ha dimostrato benefici gastrointestinali tali da superare le evidenze di rischio cardiovascolare rilevante".

Troppi pazienti continuano ad assumere FANS dove un semplice analgesico, come il paracetamolo, produrrebbe gli stessi benefici con una minore tossicità.

Conclusioni

Per ridurre il rischio di sanguinamento e perforazione dell'ulcera (ulcera complicata) associata all'uso dei FANS occorre prendere in considerazione tutte le possibili strategie per prevenire il maggior numero di eventi nei pazienti da sottoporre a trattamento con questi farmaci. Troppi pazienti continuano ad assumere FANS dove un semplice analgesico, come il paracetamolo, produrrebbe gli stessi benefici con una minore tossicità. Inoltre, quando è necessario impiegare un FANS, la scelta dovrebbe ricadere sull'ibuprofene e sul naproxene in virtù dei dati disponibili che ne dimostrano la migliore tollerabilità gastrointestinale e forse anche cardiovascolare. Infine, poiché il rischio aumenta in modo significativo all'aumentare della dose e della durata del trattamento, è prudente iniziare la terapia con basse dosi e di breve durata.

La scelta della profilassi migliore si dovrebbe basare su un'attenta considerazione dei fattori di rischio individuali.

Queste semplici indicazioni, se seguite, rappresentano una strategia concreta per prevenire molte delle complicanze correlate all'uso dei FANS¹⁹. **bif**

Bibliografia

1. Roth SH, Fries JF, Abadi IA, Hubscher O, Mintz G, Samara AM. Prophylaxis of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy: a clinical opinion. *J Rheumatol* 1991; 18: 956-8.
2. Langman MJ. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 13-9.
3. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. NSAID – Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active – and placebo – controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
4. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
5. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Bernal M. Risk of upper gastrointestinal injury and events in patients treated with cyclooxygenase (COX) – 1/COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), COX-2 selective NSAIDs and gastroprotective pharmacotherapy: an appraisal of the literature. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 178-89.
6. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006; 25: S22-9.
7. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
8. García Rodríguez LA, Ruigómez A. Secondary prevention of upper gastrointestinal bleeding associated with maintenance acid-suppressing treatment in patients with peptic ulcer bleed. *Epidemiology* 1999; 10: 228-32.
9. Laine L. Approaches to non steroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606.
10. Langman M. Population impact of strategies designed to reduce peptic ulcer associated with NSAID use. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135: 38-42.
11. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
12. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
13. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complication from long term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-8.
14. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
15. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxene to prevent gastrointestinal ulcer complication. *Am J Med* 2005; 118: 1271-8.
16. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2-inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double – blind, randomized trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.
17. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis & rheumatoid arthritis in Multinational Etoricoxib & Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) programme: randomized comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81.
18. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment upper gastrointestinal safety etoricoxib and diclofenac patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib & Diclofenac Arthritis Long-Term (MEDAL) programme: randomized comparison. *Lancet* 2007; 369: 465-73.
19. Del Favero A. Le strategie preventive per ridurre la tossicità gastrointestinale da FANS. *Informazione sui Farmaci* 2007; 31: 122-5.

Bif watch

Inibitori dell'acetilcolinesterasi e disturbo cognitivo lieve

Il disturbo cognitivo lieve (DCL) è una condizione di transizione tra il naturale invecchiamento delle facoltà cognitive e la demenza.

Nonostante l'inquadramento clinico del DCL sia molto incerto, sono stati condotti numerosi trial per valutare il ruolo degli inibitori della acetilcolinesterasi (AChEI) per prevenire la progressione del DCL a malattia di Alzheimer (MA). Ad oggi, gli AChEI sono autorizzati ed impiegati solo per il trattamento sintomatico della MA nella forma lieve e moderata.

Una revisione condotta da ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dall'Institute of Psychiatry del King's College di Londra, ha valutato gli effetti degli AChEI donepezil, rivastigmina e galantamina nel ritardare la progressione del DCL in MA e demenza.

Gli studi inclusi nella revisione sono stati selezionati in quattro database (Medline, Embase, PsycInfo, Cochrane Collaboration); sono stati consultati anche tre registri: il registro dei trial del Gruppo Cochrane, il Current Controlled Trials e il ClinicalTrials.gov. Gli studi selezionati dovevano essere Randomized Controlled Trials (RCT), in inglese e condotti su pazienti con diagnosi di DCL e/o con alterazioni documentate della funzione della memoria. La selezione è stata avviata selezionando 157 potenziali citazioni rilevanti. Nel rispetto dei criteri di inclusione fissati, sono stati identificati 8 trial, 3 di studi pubblicati e 5 di studi non pubblicati reperiti dai registri dei trial. La durata degli studi variava da un periodo compreso tra 24 settimane e tre anni. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra il gruppo trattato con AChEI e il gruppo di controllo nella probabilità di progressione della DCL a MA e demenza. Il tasso di progressione valutato, è risultato compreso tra il 13% (oltre i 2 anni) e il 25% (oltre i 3 anni) nel gruppo dei trattati e tra il 18% (oltre i 2 anni) e il 28% (oltre i 3 anni) nel gruppo placebo. Solo per due studi è stato possibile stimare il Rischio Relativo di progressione: 0,85 (IC 95%: 0,64-1,12) per un trial e 0,84 (IC 95%: 0,57-1,25) per l'altro. Soltanto 4 degli 8 studi selezionati hanno considerato la progressione del DCL in MA co-

me outcome primario. Sono emerse differenze statisticamente significative solo per tre end point secondari.

Conclusioni. L'impiego degli AChEI in pazienti con DCL, per un periodo compreso tra i 4 mesi e i 3 anni, non ritarda l'insorgenza della MA e della demenza. Non sono inoltre valutabili i rischi associati all'impiego di questi farmaci.

Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4: e338.

Nabilone e diidrocodeina, effetti analgesici e tollerabilità nei pazienti

Uno studio inglese ha confrontato l'efficacia analgesica e gli effetti indesiderati del cannabinoide nabilone e dell'oppioide diidrocodeina nel trattamento del dolore neuropatico cronico.

Lo studio, crossover, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 14 settimane ha arruolato, nelle unità ambulatoriali di tre ospedali del Regno Unito, 96 pazienti con dolore neuropatico cronico, di età compresa tra i 23 e gli 84 anni.

Al termine di ogni periodo di trattamento di 6 settimane, i pazienti sono arrivati a ricevere una dose giornaliera massima di 240 mg di diidrocodeina e di 2 mg di nabilone. I periodi di trattamento sono stati intervallati da un periodo di wash-out della durata di 2 settimane.

L'outcome primario è stata la differenza nel dolore tra nabilone e diidrocodeina, calcolata con il punteggio medio VAS rispetto al baseline, registrato nel corso delle ultime 2 settimane di ogni periodo di trattamento. Gli outcome secondari sono stati cambiamenti dell'umore, qualità della vita, sonno, e funzione psicomotoria. Gli effetti indesiderati sono stati misurati tramite questionario.

Il punteggio medio VAS è stato di 69,6 mm (range 29,4-95,2) su una scala di 0-100 mm. Un totale di 73 pazienti sono stati inclusi nella *case analysis* e 64 pazienti nella analisi per protocol. Nella *case analysis*, il punteggio medio è stato maggiore di 6,0 mm con nabilone rispetto a diidrocodeina (IC 95%: 1,4-10,5) e nell'analisi per protocol di 5,6 mm (IC 95%: 10,3-0,8).

La diidrocodeina ha fornito un sollievo dal dolore maggiore rispetto al nabilone e ha presentato un numero leggermente inferiore di effetti indesiderati.

Conclusioni. La diidrocodeina si è rivelata statisticamente migliore del nabilone nel trattamento del dolore neuropatico cronico. Un numero maggiore di

pazienti ha riportato un sollievo dal dolore clinicamente significativo con la diidrocodeina, sebbene anche un ristretto numero di pazienti abbia risposto bene al nabilone.

Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008; 336: 199–201.

Pubblicazione selettiva dei trial sugli antidepressivi

La medicina basata sulle evidenze è valida nella misura in cui la base dell'evidenza è completa e *unbiased*. La pubblicazione selettiva di trial clinici – e dei loro risultati – può portare a stime poco realistiche dell'efficacia del farmaco e alterare l'apparente rapporto beneficio-rischio.

Si sono avute dalla Food and Drug Administration (FDA) le revisioni di studi su 12 agenti antidepressivi che coinvolgevano 12.564 pazienti. È stata poi condotta una ricerca sistematica della letteratura per identificare le pubblicazioni corrispondenti. Per gli studi riportati in letteratura, sono stati confrontati i risultati pubblicati con quelli in possesso della FDA. Sono state anche confrontate la misura dell'effetto proveniente dai report pubblicati e quella proveniente dalla banca dati della FDA.

Dei 74 studi registrati dalla FDA, il 31% (equivalenti a 3449 partecipanti) non è stato pubblicato. Se e come gli studi sono stati pubblicati è dipeso dal risultato degli studi stessi. Sono stati pubblicati 37 studi, che secondo la FDA riportavano risultati positivi. Relativamente agli studi che, a giudizio della FDA, riportavano risultati negativi o comunque discutibili, 22 sono stati pubblicati, e 11 sono stati pubblicati in maniera tale da trasmettere un risultato positivo quando non lo era. Dalla letteratura pubblicata è risultato che il 94% degli studi condotti era positivo, mentre l'analisi della FDA ha mostrato che solo il 51% era positivo.

Conclusioni. Non è possibile stabilire se i bias osservati siano dovuti ad un errore nella sottomissione dei manoscritti da parte degli autori e degli sponsor, alla decisione degli editori e dei revisori di non pubblicarli o ad entrambe le cose.

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60.

Agenti stimolanti l'eritropoiesi nei pazienti oncologici

L'eritropoietina ricombinante e la darboetina sono autorizzate per trattare l'anemia indotta da chemioterapia in pazienti con neoplasie.

Una recente metanalisi, pubblicata sul *Journal of American Medical Association (JAMA)*, ha valutato il rischio di Tromboembolismo Venoso (TEV) e di mortalità associati all'impiego degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) in pazienti oncologici.

Sono stati selezionati e revisionati, quale fonte primaria, i dati di trial di fase 3 inclusi in una revisione sistematica del Gruppo Cochrane del 2006, integrati da trial più recenti pubblicati sulle banche dati Medline ed Embase; sono stati inclusi nella metanalisi anche trial pubblicati sui siti della Food and Drug Administration (FDA) e dei produttori di epoetine, nonché le note di sicurezza pubblicate dalla stessa FDA.

Sono stati revisionati i dati di 51 trial (13.611 pazienti) per la valutazione della misura di esito mortalità, e 38 trial (8172 pazienti) per la valutazione della misura di esito TEV. I trial differivano tra loro per farmaco studiato, numero di pazienti, durata del trattamento, trattamento concomitante e diagnosi di cancro.

Epoetina alfa e beta sono state valutate in 40 trial con 8878 pazienti e la darboetina in 11 trial che hanno coinvolto 4733 pazienti, per un periodo di trattamento considerato tra le 6 e le 52 settimane.

I risultati della metanalisi sono stati espressi in termini di Hazard Ratio (HR) e Rischio Relativo (RR).

L'HR della mortalità è risultato significativamente più alto per il gruppo dei pazienti con cancro trattati con ESA rispetto al gruppo placebo (HR= 1,10; IC 95%: 1,01-1,20). Per la misura di esito TEV, la metanalisi ha evidenziato un significativo aumento del rischio di TEV nei pazienti trattati con ESA (334 eventi su 4610 pazienti trattati con ESA vs 173 eventi su 3562 controlli; RR=1,57; IC 95%: 1,31-1,87).

Conclusioni. La somministrazione di ESA a pazienti con cancro è associata a un aumento del rischio di TEV e mortalità. Tuttavia, negli studi le definizioni di TEV sono risultate spesso discordanti e la TEV non è stata considerata un outcome principale in tutti i trial.

Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914-24.

Come scrivere un case report in farmacovigilanza

Il case report descrive una situazione clinica osservata in un singolo individuo al fine di fornire informazioni per riconoscere e descrivere una nuova malattia, approfondirne i meccanismi, riconoscerne le manifestazioni rare e individuare effetti sconosciuti di farmaci.

In particolare nell'ambito della farmacovigilanza, il case report costituisce la sintesi di uno o più effetti indesiderati, insorti in un paziente dopo la somministrazione di un medicinale, accompagnata da una discussione sulle evidenze disponibili a sostegno e contro un'eventuale relazione causale¹.

Pur differenziandosi dalle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, proprio per la narrazione degli eventi e la discussione che ne segue, da un punto di vista regolatorio i case report vengono considerati allo stesso modo e sono soggetti a obbligo di notifica da parte delle aziende farmaceutiche.

Il volume IX A di Eudralex – “Disciplina dei medicinali ad uso umano dell'Unione Europea” – prevede che le aziende effettuino una revisione sistematica della letteratura almeno con una frequenza settimanale e i casi per i quali si identificano gli estremi di un caso segnalabile devono essere sottoposti alle competenti autorità².

I case report pubblicati possono contribuire a:

- identificare potenziali rischi associati all'uso di un medicinale;
- generare ipotesi (ma non a verificarle);
- identificare eventi molto rari.

Inoltre, possono richiamare l'attenzione su osservazioni analoghe e stimolare ulteriori pubblicazioni.

Molto spesso però la descrizione del caso è riportata in modo estremamente sintetico, privo di informazioni dettagliate che ridimensionano di molto la potenziale utilità della pubblicazione. Infatti, a volte non è riportato né il sesso né l'età del paziente, oppure vengono fornite informazioni limitate su una possibile diagnosi differenziale e/o sulle terapie effettuate soprattutto in termini di durata, posologia e sugli esiti. È difficile credere che l'autore non sia a conoscenza di tali informazioni;

probabilmente non le ritiene importanti per il lettore e forse sottovaluta la potenziale valenza del suo case report.

Nel 2007 è stata pubblicata la linea guida “Guidelines for submitting adverse event reports for publication”³ che fornisce uno standard di riferimento per la pubblicazione dei case report indicando quali informazioni devono essere riportate.

Di seguito vengono presentati gli aspetti più rilevanti relativi al titolo, al paziente, al farmaco, all'evento, alla discussione e alle conclusioni.

Titolo

Deve essere coerente con il contenuto del report.

Paziente

Devono essere fornite le caratteristiche del paziente almeno in termini di età e sesso. Nel caso in cui nella situazione clinica descritta siano rilevanti, andrebbero aggiunti anche il peso, l'etnia, l'occupazione. Inoltre, deve essere riportata la patologia per la quale il paziente è stato trattato con il farmaco sospetto e devono essere fornite informazioni anche di tipo anamnestico (anamnesi prossima e remota, se rilevante anche familiare) e, in particolare, sulle condizioni concomitanti e predisponenti.

Farmaco

Le informazioni sul farmaco/i sospetto/i vanno dettagliate non solo per quanto riguarda la tipologia del prodotto, ma anche per ciò che concerne la posologia, la durata di trattamento, la via di somministrazione. Va specificato se il farmaco è stato sospeso dopo la comparsa dell'evento e cosa questo ha determinato.

Deve essere indicato anche se il farmaco è stato risomministrato, precisandone gli effetti. Nel caso di prodotti contenenti erbe, andrebbero descritti i componenti, le parti delle piante ed il tipo di preparazione. Vanno riportate le terapie concomitanti.

Evento

L'evento insorto va descritto dettagliatamente anche in ordine alla gravità e all'esito. Devono essere riportati i risultati dei principali accertamenti effettuati sul paziente. In mancanza di questi dati, deve essere chiarito se non sono disponibili o se quel tipo di accertamento non è stato eseguito. Deve essere indicato quando l'evento è insorto e, in particolare, il tempo trascorso tra l'insorgenza dell'evento e la assunzione/somministrazione del medicinale.

Discussione

La discussione deve essere centrata sulla presenza/assenza di evidenze a sostegno di una relazione causale tra farmaco ed evento, tenendo conto della tempistica di insorgenza, di dechallenge e rechallenge, e, nel caso in cui non sia possibile, dovrebbero esserne forniti i motivi. Oltre alla valutazione del nesso di causalità, nella discussione vanno riportate anche le evidenze di precedenti report e il risultato di un riscontro effettuato sul riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Conclusioni

Nella conclusione va riportata l'opinione dell'autore sul caso osservato e descritto. Inoltre, considerato che le sospette reazioni avverse vanno notificate alle autorità competenti, andrebbe riportato anche il codice di notifica. Questo elemento è particolarmente rilevante da un punto di vista regolatorio in quanto:

- dà garanzia che le autorità sono state informate in modo da poter intervenire tempestivamente per casi urgenti senza aspettare i tempi della pubblicazione;
- consente, se è un report sufficientemente dettagliato, di evitare la generazione di duplicati.

I case report rappresentano una parte importante e integrante della ricerca clinica. Per questa ragione è necessario riconoscerne il valore stabilendo una metodologia, una strutturazione e una serie di obiettivi comparabili, nel loro rigore, a quelli degli altri tipi di ricerca medica. Il case report consente di raccogliere "evidenza" in una fase nella quale è ancora necessario avere informazioni su casistiche più ampie prima di poter parlare di associazioni e assumere come necessario la conduzione di uno studio clinico randomizzato. Il caso clinico come è stato definito da Milos Jenicek rimane la "prima linea dell'evidenza. Il luogo dove tutto ha inizio"⁴. **bif**

Bibliografia

1. Cobert BL, Biron P. Pharmacovigilance from A to Z. Massachusetts: Blackwell Science Inc., 2002.
2. Eudralex. Pharmacovigilance for medicinal products for human use. Vol. 9, aprile 2007.
3. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. Drug Saf 2007; 30: 367-73.
4. Jenicek M. Casi clinici ed evidence-based medicine. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2001.

Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse in Italia nel 2007

Riassunto

Nel 2007 le segnalazioni di sospette reazioni avverse relative all'uso di farmaci in Italia sono aumentate del 50%, raggiungendo il valore di 9746 equivalente ad un tasso di segnalazione di 165 per milione di abitanti. La segnalazione italiana complessivamente si è avvicinata al valore di 300 segnalazioni per milione di abitanti, definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come gold standard per un efficiente sistema di farmacovigilanza, e 2 regioni, Toscana (386) e Lombardia (370), hanno superato questo valore.

In generale quasi tutte le regioni registrano un aumento delle segnalazioni, addirittura per 5 regioni (Lombardia, Toscana, Lazio, Piemonte, Puglia e Campania) il risultato del 2007 è il migliore in assoluto di tutti gli anni.

La qualità delle segnalazioni è migliorata: le segnalazioni sono meglio compilate, e sono praticamente scomparse quelle senza definizione di gravità (3%).

Nonostante il 2007 sia l'anno con il più alto numero di segnalazioni esso è quello che percentualmente ha il valore più basso di reazioni avverse gravi (27% contro il 31-32% registrato negli anni precedenti). Quindi se per quanto riguarda il tasso di segnalazione c'è un avvicinamento al valore di riferimento dell'OMS per un efficiente sistema di farmacovigilanza, per quanto riguarda il valore percentuale delle reazioni gravi (almeno il 30% di quelle totali) si osserva un allontanamento. Tra i principali segnalatori vi sono i medici ospedalieri (50%), i medici di medicina generale (19%), gli specialisti (12%), i farmacisti (7%) e i pediatri (3%).

I risultati del 2007 sono incoraggianti e mostrano che presso gli operatori sanitari c'è una maggiore consapevolezza dell'importanza della segnalazione delle reazioni avverse conseguenti alla somministrazione dei farmaci. I maggiori risultati si sono avuti nelle regioni in cui sono stati avviati progetti di farmacovigilanza o dove si è investito nella formazione ed informazione sulla sicurezza dei medicinali.

Abstract

In 2007 reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) raised of 50%, equal to 9746 reports per year and to a reporting rate of 165 reports per million inhabitants. Overall, Italian reporting raised to 300 reports per million inhabitants. Our rate is considered by the World Health Organization (WHO) as the gold standard for an efficient pharmacovigilance system. Two Italian regions, Toscana (386 reports) and Lombardia (370 reports), even exceeded this value.

However, almost all Italian regions recorded an increase of reporting, and in the case of 5 regions (Lombardia, Toscana, Lazio, Piemonte, Puglia, and Campania) the result of 2007 was the best ever reached in those regions.

The quality of reporting improved: reports were better filled in, moreover, reports without any definition of seriousness disappeared (3%).

Though the year 2007 is the year with the highest number of reports, it is also the year with the lowest number of serious ADRs (27% vs 31-32% of previous years). Therefore, as far as concerns the number of serious ADRs (at least 30% of total ADRs), a deviation from the WHO reference value of serious ADRs is observed.

The main reporters are: hospital clinicians (50%), general practitioners (19%), specialists (12%), pharmacists (7%), and pediatricians (3%).

Results of 2007 are encouraging and show that health professionals are more and more conscious of the importance of reporting ADRs. The best results were obtained in Italian regions where pharmacovigilance projects were carried out or where local governments invested in education and information on drug safety.

Risultati a livello nazionale

Come di consueto, all'inizio di ogni anno pubblichiamo i dati che hanno caratterizzato quello che si è appena concluso. In tutta l'analisi di seguito presentata le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADRs) sono distribuite per anno di inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Il 2007 è stato caratterizzato da un forte incremento del numero delle segnalazioni che, rispetto al 2006, è aumentato di quasi il 50%. Le segnalazioni inserite, nel 2007, nella RNF sono state 9746, con un tasso annuo di segnalazioni pari a 165 per milione di abitanti. Da questo totale sono state escluse le segnalazioni provenienti dalla letteratura.

Questo dato è particolarmente sorprendente e anche gratificante poiché, nonostante tutti gli sforzi compiuti nel passato, dopo il 2003, anno caratterizzato dall'introduzione del D.Lgs. 95/2003 e quindi dalla modifica della tipologia delle reazioni avverse da segnalare, il numero di segnalazioni si era ridotto di molto assestandosi intorno a poco più di 6200 segnalazioni l'anno. Addirittura nel 2005 era stata registrata una ulteriore riduzione pari a -12%.

Nel 2007 la risalita delle segnalazioni fa sì che si sia raggiunto il più alto numero di segnalazioni da quando è stata creata la RNF (figura 1).

Un altro dato interessante è che, esaminando la tipologia delle sostanze indicate come sospette nelle se-

gnalazioni, si osserva che il numero delle segnalazioni da farmaci (vaccini esclusi) è in continuo aumento sia in valore assoluto sia in quello percentuale.

Infatti, mentre nel 2006 questa fetta di segnalazioni rappresentava il 72% del totale, con 4745 segnalazioni, nel 2007 esse raggiungono il valore dell'82% con 8021 segnalazioni.

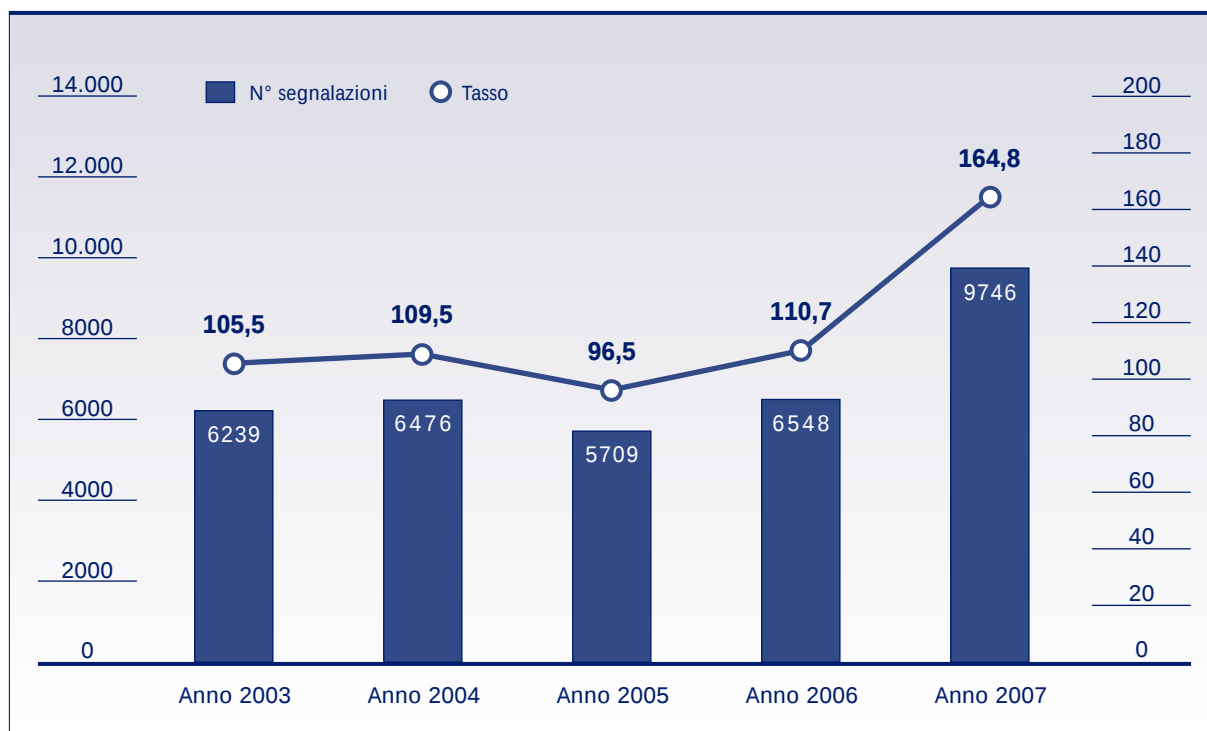
Si riduce la percentuale delle segnalazioni con i vaccini indicati come sostanze sospette, che rappresentano il 18% delle segnalazioni totali (nel 2006 esse erano pari al 32%).

La situazione italiana in generale è comunque ancora lontana dal "gold standard" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo cui il tasso ottimale per la segnalazione spontanea dovrebbe accostarsi al valore di 300 segnalazioni ogni milione di abitanti.

Analisi regionale

A livello regionale si osserva una notevole variabilità del tasso di segnalazione. Solo la Toscana e la Lombardia superano il valore di riferimento dell'OMS, il Veneto e la Provincia Autonoma di Trento hanno un tasso di segnalazione di oltre 200, il 33% delle regioni ha un tasso di segnalazione compreso tra 200 e 100 e il restante 48% è al di sotto del valore di 100. La regione che nel 2007 registra il valore più alto del tasso di se-

Figura 1. Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti.



gnalazione è la Toscana, mentre la Lombardia è quella che ha il più alto numero di segnalazioni in valore assoluto.

Sostanzialmente l'effetto dell'aumento delle segnalazioni in Lombardia e in Toscana fa sì che in una popolazione di oltre 14 milioni di abitanti sia assicurato un tasso di segnalazione considerato ottimale (figura 2).

Ad esclusione dell'Emilia Romagna, della Calabria e della Provincia Autonoma di Bolzano, nel 2007 nelle altre regioni (81%) si registra un aumento delle segnalazioni.

Il buon risultato raggiunto dalla Toscana e dalla Lombardia è probabilmente da attribuire all'avvio di progetti di farmacovigilanza per stimolare la segnalazione spontanea delle reazioni avverse.

Il progetto avviato in Lombardia ha coinvolto 7 aziende ospedaliere ed ha riguardato la rilevazione delle reazioni e degli eventi avversi da farmaci nei pazienti che afferiscono al Pronto Soccorso. Complessivamente, in Lombardia l'aumento delle segnalazioni è stato pari a +97% con un particolare incremento di quelle provenienti dal settore ospedaliero (+148%), che rappresentano il 68% del totale.

In Toscana l'aumento complessivo delle segnalazioni è stato pari a +87%. La maggior parte di esse proviene dalle ASL (81%) e ciò presumibilmente è da ricollegare all'intensa attività svolta dalla rete PharmaSearch di medici di medicina generale. Particolarmente evi-

La situazione Italiana in generale si sta avvicinando al "gold standard" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

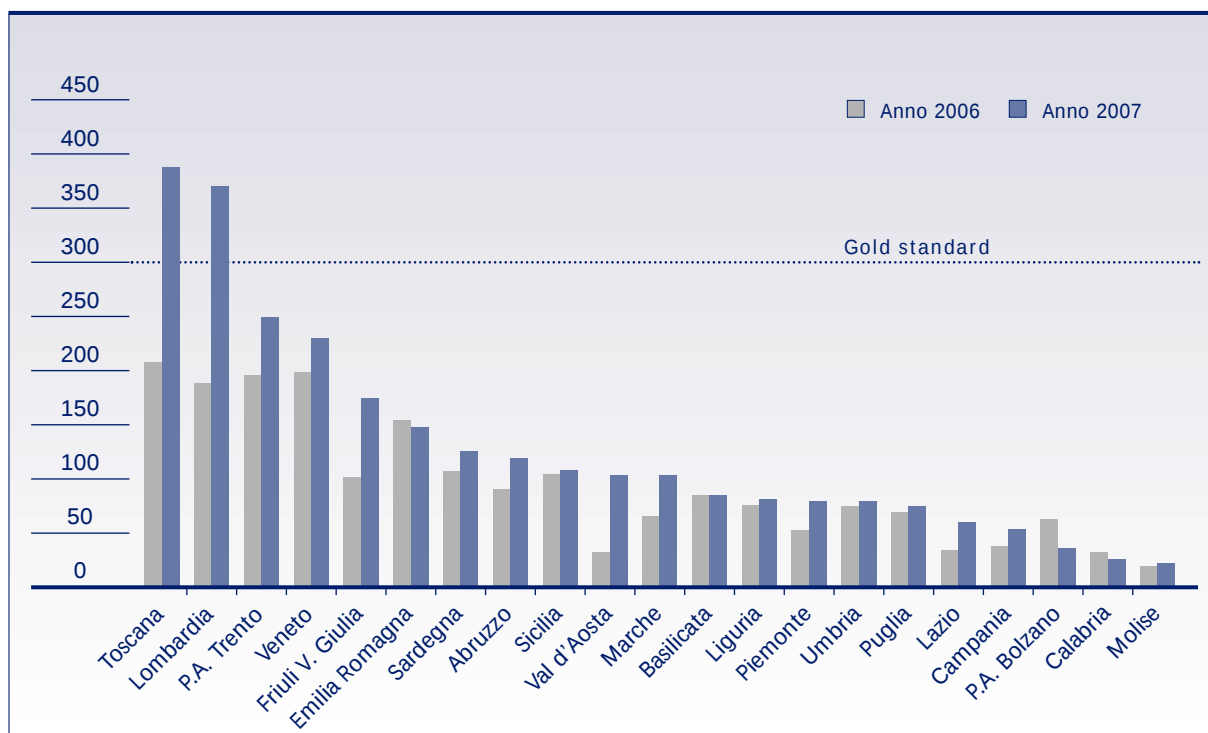
dente è anche l'elevato numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti che in Toscana rappresentano il 22% dei segnalatori, contro il 7% a livello nazionale.

Pertanto, mentre in Toscana la maggior parte delle segnalazioni proviene dalla medicina generale, in Lombardia la situazione è opposta poiché esse provengono soprattutto dal settore ospedaliero.

Analisi per gravità e fonte delle segnalazioni

Esaminando la distribuzione mensile delle segnalazioni negli ultimi 3 anni (2005-2007) si osserva come il 2007 è sempre quello con il più alto numero di segnalazioni in tutti e dodici mesi dell'anno, e con un netto distacco dagli altri anni. Il numero più elevato di segnalazioni si registra nel mese di dicembre (figura 3). Un'analisi preliminare delle segnalazioni inserite nel mese di gennaio 2008 conferma l'andamento in crescita.

Figura 2. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti.



Nonostante il 2007 sia l'anno con il più alto numero di segnalazioni, esso è quello con la percentuale di ADRs gravi più bassa (27% contro il 31-32% registrato negli anni precedenti), anche se in valore assoluto si osserva un aumento (2094 segnalazioni gravi nel 2006 contro 2658 nel 2007).

Quindi, se per quanto riguarda il tasso di segnalazione c'è un avvicinamento al valore di riferimento dell'OMS per un efficiente sistema di farmacovigilanza, per ciò che riguarda quello di riferimento del valore percentuale delle ADRs gravi (almeno il 30% di quelle totali) si osserva un allontanamento.

Da sottolineare l'ulteriore calo della percentuale delle segnalazioni con ADRs di gravità non definita che si riducono ulteriormente passando dal 4% al 3%, a conferma di un miglioramento dell'attività di reporting. Nel 2003 la percentuale di queste segnalazioni era pari al 43% (tabella I).

In base alla fonte, le segnalazioni del 2007 sono così suddivise:

- 50,0% provenienti dai medici ospedalieri (4874 schede)
- 18,8% da medici di medicina generale (1828)
- 11,9% da specialisti (1161)
- 7,2% da segnalatori identificati nella voce "altro", intendendo per esempio i medici vaccinatori dei distretti sanitari, i medici militari, i medici dei servizi di guardia medica, ecc. (705)

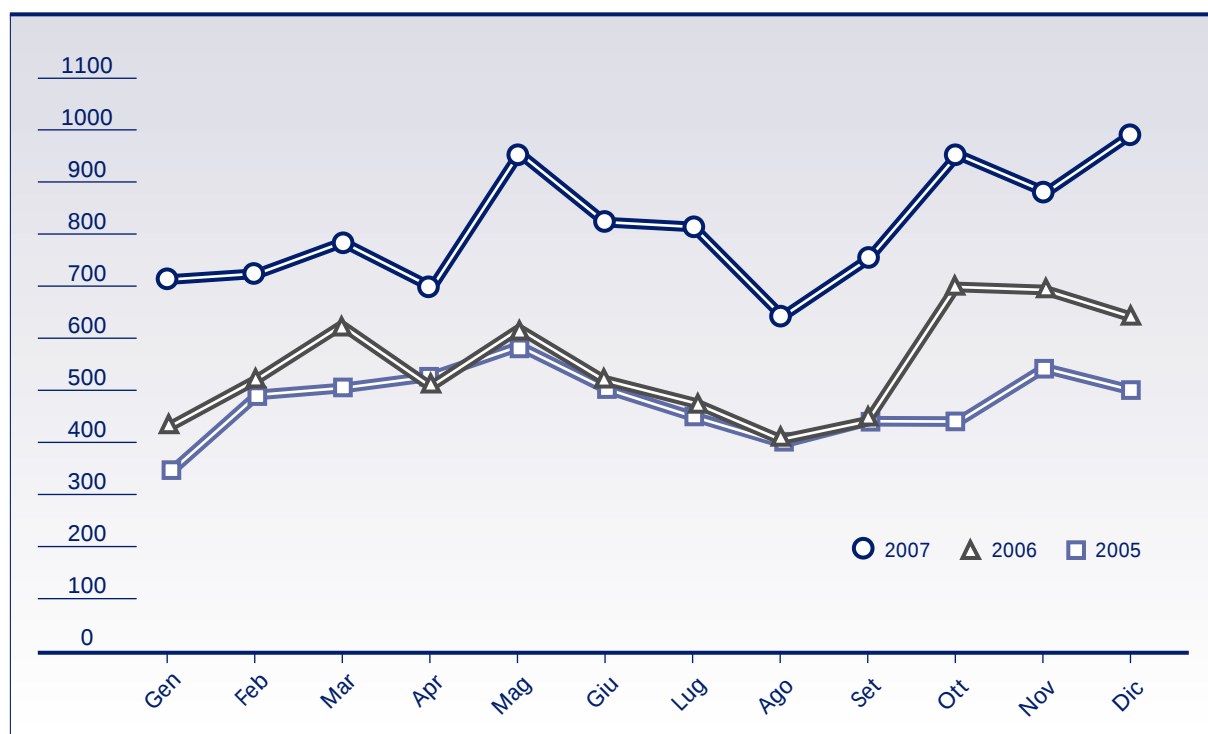
- 7,0% da farmacisti (680)
- 2,6% da pediatri (254)
- 1,6% da infermieri (157)
- 0,5% da pazienti (50)
- 0,4% dalle restanti voci ovvero aziende farmaceutiche, dentisti e avvocati (37).

Complessivamente nel 2007, così come negli anni precedenti, i medici ospedalieri rappresentano la principale fonte delle segnalazioni, seguiti dai medici di medicina generale (MMG). Da sottolineare l'aumento delle segnalazioni provenienti dai farmacisti, che rispetto al 2006 aumentano del 134%, come anche quelle dai pazienti (+178%).

Tabella I. Segnalazioni per gravità.

Gravità	2003	2004	2005	2006	2007
Grave	2056	2067	1784	2094	2658
Non grave	1490	3480	3594	4206	6833
Non definito	2693	928	331	248	255
Totale	6239	6475	5709	6548	9746

Figura 3. Distribuzione mensile del numero delle segnalazioni (periodo 2005-2007).



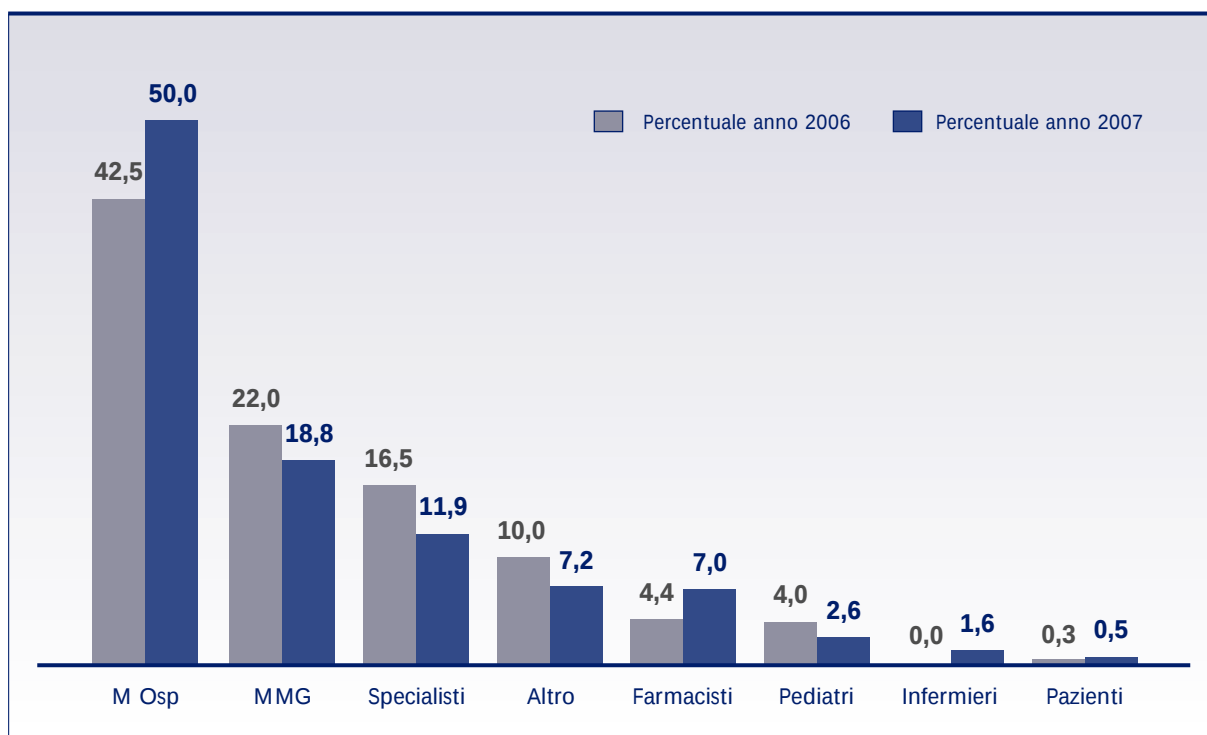
Calcolando, infatti, il valore percentuale delle segnalazioni di ogni singola categoria rispetto al totale, si osserva che, nel 2007, le segnalazioni percentualmente aumentano solo nelle categorie dei medici ospedalieri (passando dal 42,5% del 2006 al 50% del 2007), dei farmacisti (dal 4,4% al 7%) e dei pazienti (dallo 0,3% allo 0,5%). Il dato degli infermieri non è confrontabile con gli anni precedenti poiché questa voce è stata inserita nel 2007. Una situazione particolare, e sulla quale riflettere, è quella delle segnalazioni provenienti dai pediatri che si riducono del 2% (da 260 segnalazioni del 2006 a 254 del 2007) contrariamente all'aumento complessivo delle segnalazioni (+ 49%) (figura 4).

Conclusioni

I risultati del 2007 sono incoraggianti e mostrano che presso gli operatori sanitari c'è una maggiore consapevolezza dell'importanza della segnalazione delle reazioni avverse conseguenti alla somministrazione dei farmaci, lasciando sperare per un ulteriore incremento nel futuro.

L'ampia variabilità regionale del tasso di segnalazione mostra quanto sia importante la collaborazione tra strutture di farmacovigilanza e operatori sanitari, i maggiori risultati, infatti, si sono avuti nelle regioni in cui sono stati avviati progetti di farmacovigilanza o dove si è investito nella formazione ed informazione sulla sicurezza dei medicinali. **bif**

Figura 4. Distribuzione per fonte (confronto 2006 vs 2007).



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		
* se il segnalatore è un medico							GRAVITÀ DELLA REAZIONE: ☐ GRAVE ☐ DECESSO ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. ☐ INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA ☐ 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 AZIONI INTRAPRESE (specificare): In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19							10 ESITO: ☐ RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__ ☐ RISOLUZIONE CON POSTUMI ☐ MIGLIORAMENTO ☐ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA ☐ DECESSO IL __/__/__ ☐ dovuto alla reazione avversa ☐ il farmaco può avere contribuito ☐ non dovuto al farmaco ☐ causa sconosciuta NON DISPONIBILE			
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: ☐ sì ☐ no B: ☐ sì ☐ no C: ☐ sì ☐ no 17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: ☐ sì ☐ no B: ☐ sì ☐ no C: ☐ sì ☐ no 18. IL FARMACO È STATO RIPRESO? A: ☐ sì ☐ no B: ☐ sì ☐ no C: ☐ sì ☐ no 19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? A: ☐ sì ☐ no B: ☐ sì ☐ no C: ☐ sì ☐ 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					
☐ MEDICO DI MEDICINA GENERALE ☐ MEDICO OSPEDALIERO ☐ SPECIALISTA					☐ PEDIATRA DI LIBERA SCELTA ☐ FARMACISTA ☐ ALTRO ☐ NOME E COGNOME ☐ INDIRIZZO ☐ TEL E FAX ☐ E-MAIL					
26 DATA DI COMPILAZIONE					27 FIRMA DEL SEGNALATORE					
28 CODICE ASL					29 FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA					

La guida alla compilazione è consultabile on line all'indirizzo www.agenziafarmaco.it

Nimesulide: un aggiornamento

Riassunto

La questione nimesulide non si è conclusa; nel gennaio 2008 la Commissione Europea ha rinviato l'argomento al Comitato scientifico dell'Agenzia Europea dei Medicinali (CHMP) per ulteriori approfondimenti. In attesa che sulla base del giudizio del CHMP la Commissione Europea prenda una decisione vincolante per tutti gli Stati Membri, l'AIFA ha introdotto una restrizione alla dispensazione della nimesulide con l'obiettivo di limitare l'esposizione dei pazienti, scoraggiando fenomeni di uso improprio ed abuso dei medicinali. Informazioni inerenti la nimesulide, l'epatossicità e gli sviluppi delle valutazioni sono stante diffuse attraverso il sito web e le pubblicazioni dell'Agenzia. Da maggio 2007 a dicembre 2007 sono stati inseriti nella Rete nazionale di farmacovigilanza undici nuovi casi gravi di sospette reazioni epatiche, mentre nessun caso grave di epatotossicità è stato segnalato con insorgenza nel 2008. L'esposizione al farmaco è ancora elevata, anche se nel secondo semestre del 2007 si è evidenziato un importante calo dei consumi.

Abstract

The nimesulide story did not end; the European Commission has posed again the question on nimesulide to the CHMP in order to obtain further updating. Waiting for the EC to adopt a final decision binding for all European countries, the Italian Medicines Agency applied restrictions to the dispensation of nimesulide in order to discourage misuse and abuse of the substance. Information concerning the risk of nimesulide-associated hepatotoxicity and the development of this evaluation were made public through AIFA website and publications. From May 2007 to December 2007, 11 reports of nimesulide-associated hepatotoxicity were received by the Italian Network of Pharmacovigilance, whereas in the first three months of 2008 no cases of serious hepatic reaction have been reported. An important decreasing in consumption was registered in Italy in the second semester of 2007.

La discussione a livello europeo sul profilo rischio/beneficio della nimesulide continua: a gennaio 2008 la Commissione Europea ha rinviato la questione nimesulide al CHMP (il comitato scientifico dell'Agenzia Europea dei Medicinali) per ulteriori approfondimenti. Al momento della stesura di questo articolo, non è nota la decisione finale su questo problema.

Comunque vada, è chiaro che l'Europa si trova attualmente in una condizione molto particolare: la nimesulide è autorizzata in 15 paesi (Austria, Bulgaria, Repubblica Ceca, Francia, Grecia, Ungheria, Italia, Latvia, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia e Slovenia), è stata sospesa/ritirata in tempi diversi in alcuni Stati Membri (Finlandia, Spagna, Irlanda e Belgio), e non è mai stata registrata nei rimanenti.

In attesa che sulla base del giudizio del CHMP, la Commissione Europea prenda una decisione vincolante per tutti gli Stati Membri, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha introdotto, già dall'ottobre del 2007, una restrizione alla dispensazione della nimesulide (ricetta non ripetibile) con l'obiettivo di limitare l'esposizione dei pazienti scoraggiando fenomeni di uso improprio ed abuso.

Informazioni inerenti la nimesulide, l'epatossicità e gli sviluppi delle valutazioni, sono stante diffuse attraverso il sito web dell'Agenzia, attraverso il Bollettino d'Informazione sui farmaci e attraverso "Reazioni", il bimestrale di farmacovigilanza dell'AIFA. Si è cercato, pertanto, di dare la più ampia diffusione ai dati epidemiologici disponibili ed alle conseguenti azioni adottate.

Nel frattempo è continuato il monitoraggio delle segnalazioni che sono state comunicate anche alla Agenzia europea dei medicinali (EMA). Da maggio 2007 a febbraio 2008, sono stati inseriti nella Rete nazionale di farmacovigilanza undici nuovi casi gravi di sospette reazioni epatiche da nimesulide, insorte nel 2007. Queste comprendono 7 casi di epatite acuta, 2 epatiti colestatiche, 1 caso di ittero colestatico e 1 di danno epatocellulare. In due casi, la nimesulide è stata assunta insieme a paracetamolo e in un terzo caso insieme ad un altro FANS. Nel 2008 nessun nuovo ca-

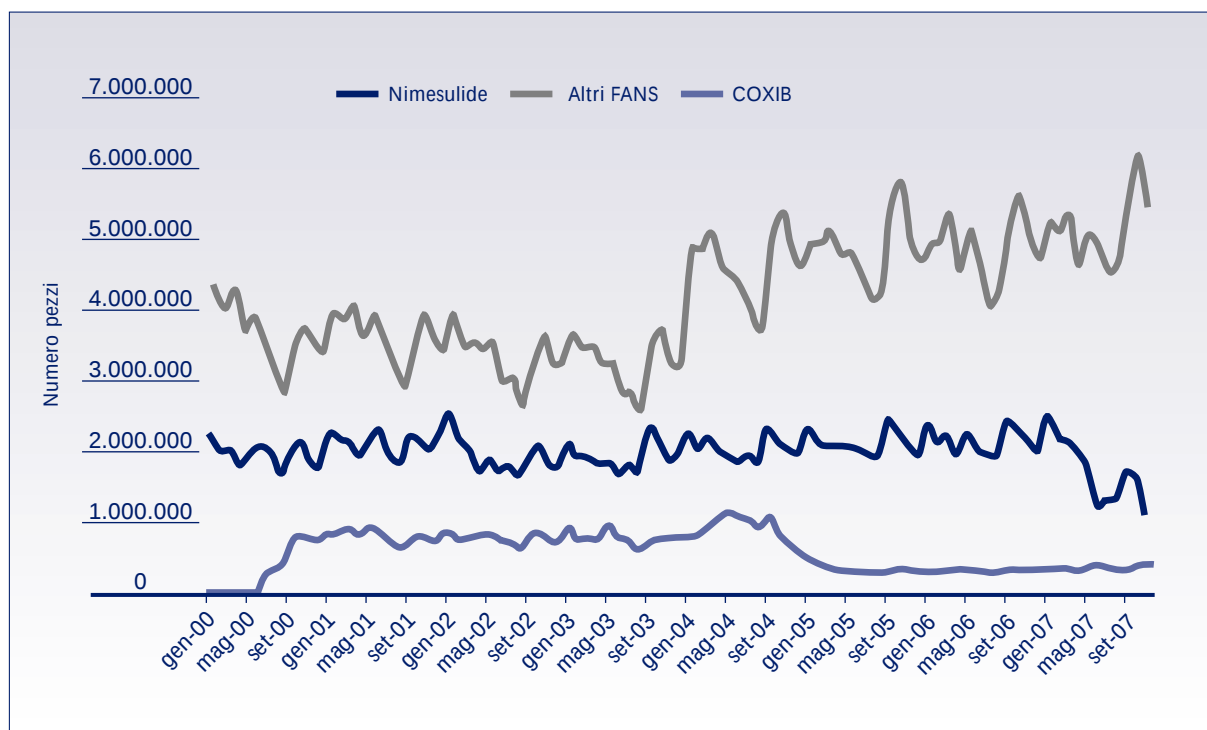
so grave di epatotossicità è stato segnalato.

Il numero dei casi di epatotossicità deve essere valutato in rapporto all'esposizione al farmaco che complessivamente, nel secondo semestre del 2007, è stato ancora elevato. A questo proposito vale la pena segnalare come l'attenzione recente su questa molecola e l'attività di informazione riguardo ai suoi rischi ha portato ad un importante calo dei consumi che si è accentuato a partire da novembre, dopo il provvedimento restrittivo dell'AIFA (figura 1).

Indipendentemente dalla decisione finale dell'EMA, pur non potendo ancora disporre di stam-

pati aggiornati con le limitazioni relative alla durata del trattamento, l'AIFA ribadisce la sua raccomandazione di prescrivere la nimesulide solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente e per il più breve tempo possibile (in ogni caso non superiore ai quindici giorni). In particolare, l'AIFA ricorda che la nimesulide è controindicata in pazienti con insufficienza epatica; non è quindi indicata a chi ha avuto precedenti episodi di epatite (virale o non) e in chi ha alterazioni della funzionalità epatica (danni da alcool o da altri farmaci). **bif**

Figura 1. FANS e COXIB, consumi 2000-2007.



Dear Doctor Letter

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

Le DDL sono concordate con l'AIFA che

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

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

CellCept®

Principio attivo: micofenolato mofetile.

Azienda: Roche.

Indicazioni: in associazione con ciclosporina e corticosteroidi, è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti che ricevono un allotrapianto renale, cardiaco o epatico, e in bambini e adolescenti (2-18 anni) che ricevono un trapianto renale.

Informazioni di sicurezza: sono stati riportati casi isolati di **leucoencefalopatia multifocale progressiva** in pazienti trattati con CellCept®. Qualora i pazienti in corso di terapia dovessero presentare sintomi neurologici, il medico deve prendere in considerazione nella diagnosi differenziale anche l'eventualità di una leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Febbraio 2008

Ziagen®, Trizivir®, Kivexa®

Principio attivo: abacavir solfato.

Azienda: GlaxoSmithKline.

Indicazioni: trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) nella terapia di associazione antiretrovirale.

Informazioni di sicurezza: la presenza dell'allele HLA-B*5701 è associata ad un **incremento significativo del rischio di reazione di ipersensibilità** ad abacavir. L'utilità clinica dello screening dell'allele HLA-B*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza, è stata dimostrata in uno studio controllato prospettico, randomizzato. I risultati di questo studio hanno portato alla modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e del Foglio Illustrativo dei medicinali contenenti abacavir solfato.

Marzo 2008

Revlimid®

Principio attivo: lenalidomide.

Azienda: Celgene.

Indicazioni: in associazione con desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Informazioni di sicurezza: lenalidomide è un analogo strutturale della talidomide. Non potendosi escludere un suo potenziale effetto teratogeno, Revlimid® è controindicato in gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili, a meno che non siano state attuate tutte le misure previste da un apposito **Programma di Prevenzione della Gravidanza**. Tra i rischi maggiormente rilevanti, identificati o potenziali, ci sono: mielosoppressione, tromboembolia venosa, neutropenia, neuropatia periferica, ipotiroidismo ed insufficienza renale.

Marzo 2008

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

News

Tysabri® e danno epatico

Che cos'è Tysabri®.

Tysabri contiene il principio attivo natalizumab. È impiegato per infusione endovenosa una volta ogni quattro settimane nel trattamento di pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente, quando il trattamento con beta-interferone non si è mostrato adeguato, oppure quando la malattia è grave e ad evoluzione rapida. Tysabri® è stato autorizzato dalla Commissione Europea nel giugno 2006.

Il problema di sicurezza.

Ci sono stati 29 casi di danno epatico verificatisi in pazienti in trattamento con Tysabri®; di questi, circa i due terzi sono stati classificati come gravi. Il termine “danno epatico” viene utilizzato per descrivere ogni effetto indesiderato che potrebbe essere un segno di malfunzionamento del fegato, ad esempio, l'innalzamento dei livelli degli enzimi epatici, l'ingiallimento della pelle, o epatite.

Quali azioni ha intrapreso l'EMA.

Il Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano (CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*) e il *Pharmacovigilance Working Party* hanno osservato che i casi di danno epatico, alcune volte, si erano verificati in pazienti che avevano ricevuto una sola dose di Tysabri®, e che alcuni pazienti, i cui sintomi epatici regredivano con l'interruzione del trattamento, ripresentavano gli stessi effetti avversi una volta che il farmaco veniva ri-somministrato. Il CHMP ritiene che i documenti contenenti le informazioni del medicinale debbano essere aggiornati e debbano includere i seguenti aspetti: il rischio di danno epatico, la necessità di monitoraggio della funzionalità epatica nei pazienti in trattamento e l'informativa che i pazienti devono consultare il proprio medico qualora compaiano primi sintomi di malfunzionamento del fegato.

Cosa devono fare i medici e i pazienti.

■ **I medici specialisti che prescrivono Tysabri® devono essere a conoscenza del rischio di danno**

epatico e devono interrompere il trattamento se ritengono che il danno epatico sia significativo. Devono, inoltre, accertarsi che tutti i pazienti a cui hanno prescritto il farmaco vengano monitorati in maniera opportuna per quanto riguarda la funzionalità epatica.

■ **I pazienti che stanno usando Tysabri® e che ritengono di potere avere qualche problema al fegato (da esempio, ingiallimento della pelle o anomala colorazione scura delle urine) devono parlarne con il proprio medico.**

Marzo 2008

Velcade® ed eventi avversi polmonari e cardiovascolari

Che cos'è Velcade®.

Velcade® contiene il principio attivo bortezomib, un inibitore del proteasoma. È indicato nel trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che non abbiano risposto ad almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti, o non siano candidabili, a trapianto di midollo osseo. Velcade® è stato autorizzato dalla Commissione Europea nell'aprile 2004 ed è commercializzato nella maggior parte dei Paesi dell'Unione Europea.

Il problema di sicurezza.

Nel luglio del 2006, a seguito di casi di effetti avversi polmonari verificatisi in pazienti in trattamento con Velcade®, gli stampati europei del medicinale sono stati aggiornati in maniera da includere un'avvertenza inerente le pneumopatie. Oltre a questo aggiornamento, il CHMP ha richiesto che la ditta titolare fornisca tutte le informazioni disponibili sulla sicurezza del medicinale, ed in particolare quelle inerenti eventi avversi relativi a polmone e cuore, sia che provenissero dalla sorveglianza post-marketing che da nuovi studi clinici.

Quali azioni ha intrapreso l'EMA.

Il CHMP ha concluso che i benefici di Velcade® continuano a superare i suoi rischi; tuttavia, raccomanda che Velcade® non debba essere

Continua ►

► Continua

prescritto ai pazienti con pneumopatia infiltrativa diffusa acuta e pericardiopatia. Inoltre, è stato raccomandato di aggiungere alle informazioni del prodotto una **controindicazione all'uso di Velcade®** nei pazienti che presentano queste patologie. Il CHMP ha anche raccomandato di rafforzare l'attuale avvertenza sulle pneumopatie e di inserire negli stampati del prodotto gli effetti avversi cardiaci e polmonari.

Cosa devono fare i medici e i pazienti.

■ **I medici devono prescrivere Velcade® in accordo con le informazioni aggiornate del medicinale.**

■ **I medici, prima del trattamento con Velcade®, devono sottoporre il paziente ad una radiografia del torace; questa servirà da riferimento per valutare il paziente qualora, durante la terapia, dovesse comparire o aumentare fiato corto oppure tosse.**

■ **I pazienti in terapia con Velcade®, che abbiano qualche dubbio o preoccupazione, devono rivolgersi al proprio medico.**

Marzo 2008

Abacavir e rischio di infarto

Che cos'è abacavir.

abacavir è un farmaco antivirale. È usato in combinazione con altri farmaci antivirali nel trattamento di adulti e bambini che sono infettati dal virus dell'immunodeficienza umano (HIV), che causa la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). Abacavir è stato autorizzato dalla Commissione Europea nel luglio 1999 con il nome Ziagen®. È disponibile anche in combinazione con lamovudina (Kivexa®), e con lamovudina e zidovudina (Trizivir®). Questi farmaci sono commercializzati nella gran parte dei Paesi dell'Unione Europea.

Il problema di sicurezza.

I risultati di uno studio osservazionale di larghe proporzioni, il *Data collection of Adverse effects of*

anti-HIV Drugs (D.A.D), hanno mostrato che l'uso recente di abacavir potrebbe essere correlato ad un aumento del rischio di infarto miocardico. Nello studio sono stati seguiti, dal 1999 al febbraio 2008, 33.000 pazienti: tra questi 517 hanno subito un attacco cardiaco, di questi 192 avevano assunto abacavir nei sei mesi antecedenti l'attacco cardiaco stesso (Rischio Relativo 1,90). Il rischio di attacco cardiaco era ricaduto nei livelli della normalità sei mesi dopo l'interruzione della terapia con abacavir.

Quali azioni ha intrapreso l'EMA.

Il CHMP ha concluso che al momento non sono necessarie modifiche alle informazioni sulla prescrizione per i medicinali contenenti abacavir. Oltre ai risultati dello studio D.A.D, il CHMP ha esaminato i risultati di 54 studi clinici che confrontavano abacavir con altri medicinali anti-HIV e che hanno coinvolto quasi 10.000 pazienti in trattamento. In questi studi non è stato possibile rilevare un aumento del rischio di attacco cardiaco. Comunque, il CHMP ha notato che questi studi non erano stati disegnati specificamente per esaminare il potenziale di abacavir di provocare un attacco cardiaco. Inoltre, il numero di infarti del miocardio rilevati (27 casi) è considerato troppo basso per permettere al comitato di trarre alcuna conclusione definitiva.

Cosa devono fare i medici e i pazienti.

■ **I pazienti non devono interrompere la terapia con il medicinale anti-HIV a meno che ciò non sia indicato dal loro medico.**

■ **I medici e i pazienti devono ridurre il rischio di attacco cardiaco attraverso l'astensione dal fumo, il controllo del diabete, della pressione ematica e del colesterolo attraverso la dieta, l'esercizio fisico e l'utilizzo di medicinali.**

■ **I pazienti in terapia con abacavir che abbiano qualche dubbio o preoccupazione, devono rivolgersi al proprio medico o farmacista.**

Marzo 2008

Codeina e allattamento: rischio di intossicazione nel neonato

Cosa convince un prescrittore a segnalare una reazione avversa? Un segnale presente in letteratura? Una reazione già presente nella scheda tecnica? O forse anche solo il meccanismo di azione del farmaco o di reazione dell'individuo? Quest'ultimo scenario è di solito il più difficile e comporta un ragionamento attento ed "esperto" sul medicinale sulla base di dati di letteratura, diretti o indiretti. Questa rubrica proverà a mettere insieme una serie di elementi per stimolare i lettori ad una caccia alla reazione avversa che verifichi, sulla base dei ragionamenti e dei dati, la plausibilità di un nuovo rischio inatteso associato all'uso dei farmaci.

Nell'allattamento numerose sono le condizioni che possono richiedere un trattamento farmacologico della madre, e l'incertezza sugli effetti che la terapia può avere nel neonato può condurre alla interruzione dell'allattamento. Sono, tuttavia, noti gli innumerevoli vantaggi, sia dal punto di vista nutrizionale sia immunologico, dell'allattamento al seno¹, che dovrebbe essere interrotto soltanto se esiste la certezza che l'esposizione del bambino al farmaco attraverso il latte materno comporti un rischio².

In letteratura è stato riportato un caso di decesso di un neonato legato all'assunzione di codeina da parte della madre durante l'allattamento³.

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, a partire dal 2001, non risultano segnalazioni di sospette reazioni avverse associate all'uso di codeina in allattamento, né segnalazioni riconducibili ad intossicazione da morfina nei neonati in trattamento con codeina.

La conoscenza di un eventuale rischio di intossicazione associato all'uso della codeina nelle donne che allattano può essere di estrema utilità.

Il punto di partenza

Un articolo pubblicato su *The Lancet* nell'agosto 2006 ha presentato il caso di un decesso di un neonato allattato al seno materno, per intossicazione da

morfina, legato all'uso da parte della madre di dosi terapeutiche di codeina³.

Il caso è stato rilevato in Canada nell'aprile 2005 in un bambino nato a termine con parto naturale (peso 3,88 Kg, 90° percentile) che durante i primi giorni di vita mostrava sonnolenza e, già a partire dal settimo giorno, manifestava difficoltà nella suzione e letargia. Al dodicesimo giorno il neonato risultava pallido e la quantità di latte che assumeva era diminuita, e al tredicesimo giorno moriva. L'autopsia non metteva in evidenza anomalie anatomiche di alcun tipo. Erano altresì escluse anomalie congenite del metabolismo e patologie congenite endocrine.

L'analisi della concentrazione di morfina nel sangue, eseguita attraverso la tecnica di gas cromatografia e di spettrometria di massa (GC-MS), rivelava un valore di 70 ng/mL (è stato osservato che la concentrazione di morfina nel sangue dei neonati in corso di allattamento da madri che assumono codeina raggiunge al massimo un valore di 2,2 ng/mL)⁴.

Va considerato inoltre che la concentrazione di morfina, generalmente presente nel sangue dei neonati soggetti ad analgesia dopo interventi chirurgici, è nel range di 10-12 ng/mL⁵.

Per la terapia del dolore da episiotomia, la madre aveva assunto nelle due settimane successive al parto un'associazione di codeina e paracetamolo con la seguente posologia: due compresse da 30 mg di codeina e 500 mg di paracetamolo ogni 12 ore il primo giorno e metà del numero di dosi nei giorni seguenti. La posologia veniva ridotta a causa dell'insorgenza nella madre di sonnolenza e costipazione.

In seguito veniva analizzato un campione del latte materno che rivelava una concentrazione di morfina di 87 ng/mL laddove il livello atteso per posologie di 60 mg di codeina ogni 6 ore è 1,9-20,5 ng/mL⁴.

Al test di tipizzazione genetica per il citocromo P450 2D6 (CYP2D6) risultava che la madre era una metabolizzatrice ultra-rapida, in quanto eterozigote per un allele CYP2D6*2A con duplicazione del gene CYP2D6*2x2.

Anche la nonna materna era una metabolizzatrice ultra-rapida mentre il nonno materno, il padre e il

neonato erano metabolizzatori estesi, con due alleli funzionali CYP2D6 (genotipi CYP2D6*1/*2), dotati di un normale metabolismo farmacologico.

Pertanto, il quadro clinico ed i risultati di laboratorio descritti orientavano verso una diagnosi di intossicazione da oppioidi, responsabile del decesso del neonato. Il corredo genetico della madre aveva determinato la produzione di una maggiore quantità di morfina per conversione della codeina assunta, inducendo la sintomatologia caratterizzata da sonnolenza e stipsi.

L'isoenzima CYP2D6 è stato ampiamente studiato non solo per l'importante ruolo che svolge nel metabolismo dei farmaci ma soprattutto perché la sua attività è soggetta a polimorfismo genetico⁶. Infatti variazioni genetiche nei livelli d'espressione o funzione del 2D6 influenzano la risposta ai farmaci.

In generale, sulla base della attività dell'enzima farmaco-metabolizzante CYP2D6, sono stati classificati 4 fenotipi:

1. *metabolizzatori poveri o lenti (poor metabolizers, PM)*, che presentano due alleli del gene non funzionali. In questi soggetti, la diminuita attività metabolica porta ad una maggiore concentrazione ematica del farmaco e di conseguenza ad un aumentato rischio di reazioni avverse e tossicità con dosi standard di farmaco;
2. *metabolizzatori intermedi (intermediate metabolizers, IM)*, che presentano un allele normale e uno non funzionale del gene o due alleli parzialmente funzionali. Per questi soggetti possono essere sufficienti dosi di farmaco più basse per ottenere l'effetto terapeutico desiderato.
3. *metabolizzatori estesi (extensive metabolizers, EM)*, con un normale metabolismo farmacologico che presentano due alleli attivi del gene o un allele funzionale ed uno parzialmente attivo;
4. *metabolizzatori ultrarapidi (ultrarapid metabolizers, UM)*, che presentano un'aumentata espressione del gene: tre o più alleli funzionali, a causa della duplicazione di un allele attivo. In questi soggetti, l'elevata attività metabolica porta ad una più bassa concentrazione ematica di farmaco che solitamente corrisponde ad una ridotta efficacia. Per un'azione terapeutica ottimale può essere necessaria una dose di farmaco più alta rispetto alla norma.

In seguito alla somministrazione del profarmaco codeina, sulla base delle variazioni genetiche individuali dell'isoenzima CYP2D6, è possibile che si verifichino due condizioni opposte:

- i soggetti metabolizzatori poveri o lenti possono non convertire codeina in morfina e non beneficiare dell'effetto analgesico⁶;
- i soggetti metabolizzatori ultra-rapidi, che convertono la codeina nel suo metabolita attivo morfina più rapidamente⁷, possono presentare un aumento delle concentrazioni di morfina nel sangue. Questi individui sono più a rischio di reazioni avverse a morfina^{8,9}.

Il rischio di intossicazione da morfina è anche più alto nei soggetti metabolizzatori ultra-rapidi dell'enzima CYP2D6 con ridotta funzionalità renale, che può comportare un aumento della concentrazione

La codeina è un alcaloide naturale dell'oppio, agonista dei recettori per gli oppioidi, che agisce a livello del sistema nervoso centrale e periferico con effetti simili a quelli della morfina quali analgesia, sedazione della tosse, costipazione, depressione respiratoria. Come bechico la codeina viene impiegata sotto forma di sali a partire dalla dose giornaliera di 10 mg. Per raggiungere

l'effetto analgesico è, invece, necessaria una dose giornaliera pari o superiore a 30 mg¹⁰. Una volta assorbita, la codeina viene metabolizzata dal fegato. La codeina e i suoi metaboliti passano in minime quantità nel latte materno^{4,11} e vengono escreti principalmente nelle urine dove è possibile ritrovare la morfina sia in forma libera sia in forma coniugata¹². Soltanto una piccola frazione di codeina assorbita,

approssimativamente il 10%, viene O-demetilata dando origine a morfina.

Questa trasformazione viene effettuata dal sistema epatico citocromo P450 CYP2D6, responsabile del metabolismo del 20-25% dei farmaci⁶, come per esempio i cardiovascolari fra cui alcuni antiaritmici e beta-bloccanti, numerosi psicofarmaci, fra cui antidepressivi ed antipsicotici e i derivati morfinosimili. •

del metabolita attivo morfina-6-glicuronide. In letteratura è riportato un altro caso di intossicazione da morfina in un metabolizzatore ultra-rapido trattato con dosi terapeutiche di codeina¹³. Gli autori attribuiscono l'intossicazione da morfina al polimorfismo genetico, alla inibizione dell'enzima CYP3A4, dovuta all'assunzione di altri medicinali, e alla transitoria riduzione della funzionalità renale.

È interessante notare come esistano notevoli differenze nella distribuzione etnica dei fenotipi polimorfici dell'isoenzima CYP2D6.

La probabilità infatti di essere un metabolizzatore ultra-rapido varia tra i diversi gruppi etnici da meno di 1 su cento persone a circa 30 su 100 persone.

Si stima che i metabolizzatori ultra-rapidi siano il 4-5% negli Stati Uniti ed il 20-30 % in Etiopia ed Arabia Saudita¹⁴.

Sono, inoltre, metabolizzatori ultra-rapidi circa l'1% delle persone di origine caucasica in Nord Europa¹⁵ ed il 5,45% della popolazione in Europa occidentale⁶.

Analizzando la distribuzione dei metabolizzatori ultra-rapidi nei vari Paesi dell'Europa occidentale si osserva che in Italia la frequenza dei soggetti con un'aumentata espressione del gene CYP2D6 UM è del 10%, valore pari a quello del Portogallo, della Grecia e della Spagna e maggiore rispetto agli altri Paesi⁶.

Esistono quindi significative variazioni, sia interindividuali sia interetniche nella capacità di metabo-

lizzare i farmaci e, di conseguenza, nella risposta del paziente alla terapia farmacologica. La stessa dose di farmaco può dare luogo alla mancanza di effetti clinici così come alla comparsa di gravi effetti tossici.

I segni dell'intossicazione da sovradosaggio di morfina, in relazione alla entità della dose, sono la sonnolenza, la depressione respiratoria, la ipotensione e la miosi. Disturbi circolatori e coma profondo possono insorgere nei casi più gravi. Il trattamento terapeutico di scelta in caso di intossicazione è rappresentato dall'uso del naloxone.

A seguito della pubblicazione del caso segnalato in Canada, nell'agosto 2007 la Food and Drug Administration (FDA) ha richiamato l'attenzione dei medici e dei pazienti sull'uso di codeina nelle donne che allattano al seno e a livello europeo l'informazione è stata riportata al *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP).

L'ufficio di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha effettuato una revisione del profilo beneficio/rischio in allattamento di tutti i medicinali contenenti codeina.

A fronte della situazione vigente negli Stati Uniti e negli altri Paesi europei, nei quali la codeina è disponibile sia su prescrizione sia come medicinale di automedicazione (OTC), in Italia ad oggi i medicinali contenenti codeina sono dispensati con obbligo di ricetta medica ed inseriti nella tabella II degli stupefacenti¹⁶.

Con regimi di fornitura differenti, si distinguono sul mercato specialità indicate nella sedazione della tosse ed altre indicate nelle affezioni dolorose acute e croniche (tabella I).

La codeina è ritenuta dall'*American Academy of Pediatrics*¹⁷ compatibile con l'allattamento e, secondo la classificazione di Hale¹⁸, è inserita nella categoria di rischio L3, vale a dire 'moderatamente sicura' e da somministrare dopo attenta valutazione del bilancio rischi/benefici per il bambino.

Nel caso in cui la terapia con codeina sia considerata necessaria durante l'allattamento, previa attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, il medico deve adottare misure cautelative, come prescrivere le più basse dosi efficaci e per brevi periodi di tempo e monitorare il lattante per sonnolenza, difficoltà nella suzione o nella respirazione, riduzione del tono muscolare e miosi. È anche opportuno raccomandare alla madre di segnalare al medico l'eventuale comparsa nel bambino di tali sintomi¹⁹.

A tal proposito l'AIFA sta adottando provvedimenti cautelativi per introdurre nelle schede tecniche e nei fogli illustrativi dei medicinali contenenti codeina le

I test sul DNA possono predire come un paziente risponderà a quel particolare farmaco ed offrono il vantaggio di ridurre l'incidenza di reazioni avverse e di assicurare al paziente una terapia efficace. Attualmente la genotipizzazione non è un esame di routine, ma può essere considerato un valido aiuto, in casi selezionati, prima della prescrizione di tutte quelle terapie che richiedono un uso prolungato dei farmaci. Va tuttavia sottolineato che la variazione genetica costituisce soltanto uno dei fattori da cui dipende la risposta ai farmaci, oltre alle terapie farmacologiche concomitanti, alle condizioni ambientali, allo stile di vita e di salute del paziente e al grado di malattia²⁰. •

Tabella I. Specialità medicinali contenenti codeina autorizzate e commercializzate in Italia.

Specialità medicinale	Principio attivo	Indicazioni terapeutiche	Regime di rimborsabilità	Regime di fornitura
HEDERIX PLAN gocce, supposte bambini	bromidrato neutro di codeina	sedativo della tosse	C	RR
HEDERIX PLAN supposte adulti	biidrato, edera helix estratto fluido		C	RNR
LACTOCOL* sciroppo	codeina cloridrato, guaiacolo, aconito tintura	bronchite acuta (catarro bronchiale). Bronchite cronica, tosse. Nella tubercolosi polmonare può esplicare benefica azione quale coadiuvante e quale sedativo della tosse, nelle forme iniziali in molti casi la sintomatologia può in parte emendarsi	C	RR
SENODIN-AN* sciroppo	profenpiridamina maleato, codeina fosfato	trattamento sintomatico della tosse	C	RR
SPASMOPLUS supposte adulti	propifenazone codeina fosfato	crisi dolorose di media e forte intensità. Dolori post-operatori o post-traumatici. Dismenorrea	C	RNR
LONARID compresse, supposte adulti, supposte bambini, supposte lattanti	paracetamolo, codeina fosfato	nevralgie, mialgie ed artralgie; mal di denti e dolori consecutivi ad estrazioni dentarie; cefalee di ogni tipo; otalgie; dismenorrea; dolori post-operatori e post-traumatici; stati dolorosi dei bambini e lattanti	C	RR
CO-EFFERALGAN compresse film-rivestite	paracetamolo, codeina fosfato	trattamento sintomatico delle affezioni dolorose (ad esempio mal di testa, mal di denti, torcicollo, dolori articolari e lombosacrali, dolori mestruali, piccoli interventi chirurgici)	A	RNR
CO-EFFERALGAN 100 compresse effervescenti			H	OSP1
CO-EFFERALGAN 16 compresse effervescenti			C	RNR
TACHIDOL bustine effervescenti adulti, sciroppo 120 ml bambini	paracetamolo, codeina fosfato	trattamento sintomatico delle affezioni dolorose acute e croniche anche accompagnate da iperpiressia (ad es. dolore odontostomatologico, osteo articolare, post-operatorio e ginecologico)	C	RNR

*Specialità medicinale per la quale è stata dichiarata la cessata produzione. **RR**: medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile con validità di 30 giorni per le associazioni con sostanze comprese nella tabella II della L. 49/06. **RNR**: medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta. **OSP1**: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambito ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile.

informazioni relative al rischio di intossicazione da morfina in allattamento e, in generale, nei soggetti metabolizzatori ultra-rapidi in terapia con codeina.

Alla luce delle nuove informazioni di sicurezza è importante che il medico, all'atto della prescrizione di medicinali contenenti codeina, conosca l'esistenza del-

la possibilità di un sovradosaggio da morfina, con l'uso di codeina, non correlato alla dose somministrata ma alle alterazioni genetiche del metabolismo. È inoltre molto importante che eventuali reazioni avverse associate all'uso di codeina e riconducibili ad alterazioni genetiche vengano segnalate dai prescrittori. **bif**

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496-506.
2. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003; 26: 925-35.
3. Koren G, Cairns J, Chitavat D, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704.
4. Meny RG, Naumburg EG, Alger LS, Brill-Miller H, Brown S. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact* 1993; 9: 237-40.
5. Bouwmeester NJ, Hop WC, van Dijk M, Anand KJ, van den Anker JN, Tibboel D. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Care Med* 2003; 29: 2009-15.
6. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 6-13.
7. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 257-65.
8. Yue QY, Alm C, Svensson JO, et al. Quantification of the O- and N-demethylated and the glucuronidated metabolites of codeine relative to the debrisoquine metabolic ratio in urine in ultrarapid, rapid, and poor debrisoquine hydroxylators. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 539-42.
9. Dalén P, Frengell C, Dahl ML, et al. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 543-4.
10. Gennazzani E, Giotti A, Mantegazza P. Trattato di farmacologia e chemioterapia. 2°ed. USES, 1986.
11. Findlay JWA, De Angelis RL, Keamey MF, et al. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 625-33.
12. Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
13. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827-31.
14. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250: 186-200.
15. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, et al. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 516-20.
16. Legge 21 febbraio 2006, n. 49. "Conversione in legge, con modificazioni del decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 272, recante misure urgenti per garantire la sicurezza ed i finanziamenti per le prossime Olimpiadi invernali, nonché la funzionalità dell'Amministrazione dell'interno. Disposizioni per favorire il recupero di tossicodipendenti recidivi". G.U. n. 48/06.
17. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-89.
18. Hale TW. Medications and mothers' milk. 10th. Amarillo (Texas): Pharmasoft Publishing, 2004. www.ibreastfeeding.com (ultimo accesso 10/03/2008).
19. Ministero della Salute-AIFA. Farmaci e allattamento al seno. Bollettino d'informazione sui Farmaci 2005; 2: 66-71.
20. Poolsup N, Po A, Knight T. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Therapy* 2000; 25: 197-220.

Scheda variazione dati anagrafici

Inviare via fax al numero
02 248 60 139

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

COGNOME					NOME				
COD. FISCALE <table border="1" style="display: inline-table; width: 150px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>									
DOVE ESERCITA LA SUA ATTIVITÀ:									
*DENOMINAZIONE STRUTTURA ¹									
*DENOMINAZIONE REPARTO ²									
INDIRIZZO.....					N. CIVICO.....				
CAP <table border="1" style="display: inline-table; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>		LOCALITÀ			PROV. <table border="1" style="display: inline-table; width: 30px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>				
*TEL.....		*FAX.....		*E-MAIL.....					
DOVE DESIDERA RICEVERE LE NOSTRE COMUNICAZIONI SCRITTE (compilare se indirizzo diverso dal precedente):									
INDIRIZZO.....					N. CIVICO.....				
CAP <table border="1" style="display: inline-table; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>		LOCALITÀ			PROV. <table border="1" style="display: inline-table; width: 30px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>				
*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 Suoi dati per le finalità e con le modalità di cui all'informativa sopra riportata.



Farmaci essenziali per i bambini



Una strada delimitata da alti filari: i documenti, i provvedimenti legislativi e le iniziative prodotte recentemente per disporre di farmaci sicuri ed efficaci per i bambini.

Questo inusuale accostamento tra lo snap di Elliott Erwitt, in Provenza nel 1955, e i farmaci per i bambini rimanda alla constatazione di quante e quali assonanze e similitudini possano generare dalla riflessione sull'interazione delle forze e degli strumenti espressivi e relazionali, apparentemente distanti tra loro. Un momento della vita: colto al volo con la fotografia; deciso da percorsi logici per la prescrizione di un farmaco. "Si tratta di ciò che vedi e non di quello che crei" sostiene Erwitt, definendo la fotografia come un gioco e in quanto tale affine ai bambini. Le affinità dell'immagine provenzale con le problematiche associate all'uso razionale dei farmaci per i bambini sono molteplici. Il bambino è un piccolo adulto? Certamente no: per quanto simili, il profilo farmacocinetico e quello farmacodinamico variano considere-



**Un terzo dei circa 650
principi attivi prescritti
a carico del Servizio Sanitario
Nazionale ai bambini
non ospedalizzati è utilizzato
con modalità off-label.**

volmente durante lo sviluppo. È l'adulto che guida (dà il consenso), ma fino a quando? La direzione soddisfa principalmente i bisogni (terapeutici) dell'adulto e molto meno quelli del bambino. Tuttavia la fotografia ritrae un'azione in movimento con un percorso già fatto (il bambino si volge indietro) e altro ancora da fare: proprio come sta accadendo per la sperimentazione clinica pediatrica e per le attività regolatorie in Europa. Una strada delimitata da alti filari: i documenti, i provvedimenti legislativi e le iniziative prodotte recentemente per disporre di farmaci sicuri ed efficaci per i bambini. Una buona fotografia è quella che raccoglie in sé, in modo semplice, il maggior numero di sensazioni e significati, e stimola riflessioni. Quello che solo parzialmente può fare un logo. Sarà forse per questo che l'apposito Gruppo di lavoro europeo presso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) non è ancora riuscito a concordare un logo da apporre sulle confezioni dei medicinali per i bambini? E se si stampigliasse sui contenitori Provenza di Elliott Erwitt?

Nel 2003 la Direzione Generale della Valutazione dei medicinali e della Farmacovigilanza del Ministero della Salute (oggi AIFA) pubblicò la *Guida all'uso dei farmaci per i bambini*. Lo scopo principale fu quello di mettere a disposizione di medici e farmacisti uno strumento essenziale (accurato ed efficace) per l'uso dei farmaci per i bambini. La necessità di una Guida pediatrica era motivata dal fatto che molti dei farmaci somministrati ai bambini (oltre la metà di quelli somministrati in ospedale e un terzo di quelli nelle cure primarie) erano utilizzati per indicazioni, a dosaggi o con formulazioni differenti da quelli per cui era stata concessa la licenza d'uso: utilizzo off-label. Un approccio non solo nazionale, ma particolarmente critico in Italia, come alcuni studi farmacoepidemiologici avevano documentato. Una delle aspettative indirette della Guida era rappresentata dal fatto che la sua consultazione (anche dopo eventuali aggiornamenti) avrebbe meglio indirizzato la scelta terapeutica restringendo l'eccessiva (perché inappropriata) e ampia lista di farmaci prescritti ai bambini italiani. Purtroppo questo non si è avverato e, dopo un lustro, la situazione è pressoché identica. Anche per il 2007 le analisi della banca dati ARNO (Progetto collaborativo tra il Cineca di Bologna e l'Istituto "Mario Negri" di Milano) riconfermano quanto avviene ormai da un decennio: sono circa 650 i principi attivi prescritti a carico del Servizio Sanitario

Nazionale (SSN) ai bambini non ospedalizzati, a cui corrispondono alcune migliaia di formulazioni e specialità; un terzo di questi farmaci è utilizzato con modalità off-label; 20 principi attivi coprono (nella pratica) circa 2/3 del totale delle prescrizioni. Anche la situazione in ospedale, dove la tradizione e la normativa dei Prontuari Terapeutici è ormai trentennale, seppur più contenuta di quella extra-ospedaliera, necessita di un aggiornamento delle liste pediatriche basato su criteri di documentata efficacia e sicurezza.

Non solo in Italia

Questa situazione non è peculiare della realtà italiana, ma comune a livello internazionale, sebbene non ovunque così critica, come il Rapporto congiunto UNICEF-OMS *Essential medicines for children* dell'agosto 2006 ribadiva, quasi ad annunciare l'approvazione di una serie di provvedimenti legislativi e l'attivazione di iniziative, in particolare europei, volti a cancellare quella "disattenzione" nei confronti

dei farmaci per i bambini e che possono essere così riassunti:

- **dicembre 2006**, viene approvato il “Regolamento europeo per la sperimentazione di farmaci per i bambini”;
- **gennaio 2007**, entrano in vigore le “Linee guida per la conduzione di studi di farmacovigilanza per i farmaci utilizzati nella popolazione pediatrica”;
- **maggio 2007**, viene approvata all’Assemblea dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la risoluzione *Better medicines for children* che descrive alcune strategie per migliorare l’accesso ai farmaci essenziali adeguati per qualità alla popolazione pediatrica;
- **luglio 2007**, viene stilata la prima lista di farmaci essenziali ad uso pediatrico (200 farmaci, 450 formulazioni);
- **settembre 2007**, viene pubblicato il documento tecnico dell’OMS *Promoting safety of medicines for children*;
- **febbraio 2008**, vengono pubblicate da parte dell’EMA le raccomandazioni *Ethical considerations for clinical trials on medical products conducted with the paediatric population*.

Alcuni dei bisogni (e una parte del diritto) dei bambini di disporre di farmaci efficaci e sicuri e utilizzati in modo razionale dovrebbero essere quindi evasi, sebbene i tempi necessari non saranno brevi.

In base ai 10 punti critici che caratterizzano la relazione farmaci-bambini (box 1), con l’iniziativa di maggio 2007, l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) confida, nell’arco di cinque anni, di migliorare la salute globale dei bambini. Le priorità sono state individuate (box 2), ma affinché un qualche risultato, seppur minimo, possa essere raggiunto, anche in limitati contesti geografici, sarà necessaria la collaborazione della comunità scientifica, dell’industria farmaceutica, della società civile e degli operatori sanitari oltre al supporto, anche economico, degli organi politici (nazionali e internazionali).

Sono trascorsi 30 anni dalla stesura della prima lista di farmaci essenziali, avvenuta sotto l’egida dell’OMS, approvata e adottata (allora) da una dozzina di nazioni. A tutt’oggi gli aggiornamenti di questa prima lista sono stati 15 e l’attività è parte di uno specifico Programma dell’OMS (*Essential drugs*) a cui aderiscono 156 nazioni. I risultati raggiunti dal Programma sono: 100 nazioni hanno una propria organizza-

Box 1

I 10 punti della relazione farmaci-bambini, secondo l’OMS.

1. Circa 10 milioni di bambini di età < 5 anni, ogni anno, muoiono nel mondo. Circa la metà di queste morti è causata da malattie che potrebbero essere curate con farmaci essenziali.
2. Il 20% di queste morti è dovuto ad infezioni delle basse vie respiratorie (polmonite) che potrebbero essere prevenute qualora fosse garantito l’accesso/disponibilità di farmaci specifici per i bambini.
3. Si stima che ogni giorno 1200 bambini contraggano l’HIV e solo il 15% può disporre di un trattamento (la metà di quanto avviene per gli adulti).
4. Il 40% dei bambini nel mondo vive in zone endemiche per la malaria. In Africa ogni 30 secondi muore un bambino affetto da malaria. Trattamenti specifici per i bambini non sono ancora stati adeguatamente sviluppati.
5. Oltre 5000 casi di morti pediatriche che giornalmente avvengono nel mondo sono associati a sindromi diarroiche che potrebbero essere curate in modo efficace.
6. Annualmente circa il 12% dei 9 milioni di nuovi casi di tubercolosi insorge nei bambini.
7. Sono 330 milioni i bambini che necessitano di trattamenti preventivi contro la filariosi e 125 milioni quelli contro la schistosomiasi.
8. La mancanza di apposite formulazioni pediatriche espone i bambini, maggiormente degli adulti, a rischi di reazioni avverse, anche gravi.
9. La mancanza di trial clinici pediatrici è associata al verificarsi di errori terapeutici nei bambini tre volte superiori a quelli che si verificano per gli adulti.
10. Il rischio per un bambino etiope di morire prima del compimento del quinto anno di età è 30 volte superiore a quello a cui è esposto un bambino italiano. •

Box 2

Le priorità, secondo l'OMS, per disporre di farmaci appropriati per i bambini.

Ricerca Mancanza di farmaci o la cui efficacia e sicurezza sono ancora da documentare (per esempio, farmaci per il trattamento della tubercolosi, della infezione da HIV e delle malattie neglette: schistosomiasi, filariasi, elmintiasi, ecc.).

Sviluppo I farmaci ci sono, ma il loro utilizzo necessita di conoscenze e adattamento alla popolazione pediatrica (per esempio, antibiotici per le infezioni neonatali, formulazioni adeguate).

Accesso/disponibilità Garantire l'utilizzo appropriato a tutti i bambini (per esempio, terapia del dolore, soluzioni reidratanti contenenti zinco nelle zone dove la diarrea è endemica, antibiotici per la cura della polmonite, farmaci antiasmatici). •

zione e politica nazionale del farmaco (per esempio un'agenzia nazionale del farmaco); 135 nazioni hanno prodotto formulari terapeutici nazionali; 83 nazioni hanno organizzato un sistema di farmacovigilanza nazionale collegato a quello internazionale dell'OMS; 33 nazioni hanno istituito una procedura nazionale di

controllo dei prezzi, della pubblicità e dell'informazione sui farmaci. Sulla base dei risultati raggiunti (sebbene non tutti quelli attesi) è stato costituito, presso l'OMS, un apposito Gruppo di lavoro internazionale che nel luglio 2007 ha stilato la prima lista di farmaci essenziali pediatrici.

Nel frattempo sarà compito dell'Agenzia Italiana del Farmaco, anche attraverso il Gruppo di lavoro "Farmaci e bambini" costituito nel 2006 (un segno dell'attenzione rivolta, con determinazione, alla popolazione pediatrica da parte dell'Agenzia), definire un programma condiviso, con le regioni, di monitoraggio attento e costante dell'uso razionale dei farmaci nella popolazione pediatrica. Nell'ambito della programmazione non dovranno mancare interventi educativi e formativi, partecipati e condivisi (e tra questi, per esempio, anche la produzione di un formulario terapeutico pediatrico), rivolti agli operatori sanitari, ai familiari e agli stessi pazienti (seppur piccoli), con l'obiettivo di rendere l'assistenza prestata, e ricevuta, nell'ambito del SSN più aderente ai bisogni di salute della popolazione pediatrica; somministrando farmaci secondo criteri di appropriatezza, di efficacia, di sicurezza e di economicità. Una garanzia "essenziale" del diritto alla salute per tutti i bambini (e i loro genitori).

Maurizio Bonati

*Responsabile Laboratorio
per la Salute Materno-Infantile
IRFMN, Milano*

SANIT

5  **Forum Internazionale della Salute**
International Health Forum

Il punto d'incontro
per l'universo della salute

Roma 23-26 Giugno 2008
Palazzo dei Congressi - EUR

Con il contributo scientifico di:



Ministero
della Salute

Con il Patrocinio di:



Presidenza del
Consiglio dei Ministri



Ministero
della Salute



Ministero delle Politiche Agricole
Alimentari e Forestali



Regione
Lazio



Provincia di Roma
Assessorato alle Politiche
Locali e per la Famiglia



Comune
di Roma

Con la partecipazione di:

MINISTERO DELLE POLITICHE AGRICOLE ALIMENTARI E FORESTALI
MINISTERO PER LE POLITICHE GIOVANILI E LE ATTIVITÀ SPORTIVE
MINISTERO DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA
AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
AMBASCIATA DI SPAGNA UFFICIO ECONOMICO E COMMERCIALE
ASSOFARM Farmacie Comunali - Aziende e Servizi Socio-Farmaceutici
ASP Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio
CAMERA DI COMMERCIO ITALO-GERMANICA
CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI
CCM Centro Prevenzione e controllo delle malattie Ministero della Salute
CINECA Consorzio Interuniversitario
CNR Consiglio Nazionale delle Ricerche, Dipartimento di Medicina
COMMISSIONE EUROPEA D.G. PER LA SALUTE E LA TUTELA DEI CONSUMATORI
COMUNE DI ROMA
CROCE ROSSA ITALIANA
FARMINDUSTRIA
FEDERFARMA Federazione Nazionale dei Titolari di Farmacia Italiani
FIAO Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere
FIERA DEL LEVANTE
FIMMG Federazione Italiana Medici di Famiglia
FORMEZ
INPM Istituto Nazionale per la Promozione della Salute delle popolazioni migranti
e per il contrasto delle malattie della povertà
IPASVI Federazione Nazionale Collegi Infermieri - Roma
ISPESL Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro
ISS Istituto Superiore di Sanità
ISTITUTO INTERNAZIONALE SCIENZE MEDICHE ANTROPOLOGICHE E SOCIALI
IZS Istituti Zooprofilattici Sperimentali
PROVINCIA DI ROMA
REGIONE LAZIO Assessorato alla Sanità
SIAR Società Italiana Attività Regolatorie
SIMG Società Italiana di Medicina Generale
UNIVERSITÀ LA SAPIENZA Roma

Segreteria Organizzativa:

Seadam Servizi s.r.l.

Via Barberini, 3 - 00187 Roma - info@sanit.org
Tel. +39 06 4817254 - Fax +39 06 42013310

www.sanit.org



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

1/08

EDITORIALI

- 1 Scusate il ritardo**
Il Bif si rinnova nella forma continuando a fare una informazione meditata e un aggiornamento utile per la pratica clinica
- 2 Farmaci essenziali e *primary health care*: a 30 anni dal WHO TRS 615 e da Alma Ata**
A 30 anni da Alma Ata e dal report dell'OMS sui farmaci essenziali molte domande rimangono ancora attuali...

PANORAMI E PERCORSI

- 5 Le note in aggiornamento: 1 e 66**
Le recenti acquisizioni relative al profilo beneficio-rischio dei FANS hanno reso necessario un aggiornamento delle evidenze di efficacia e sicurezza

AGGIORNAMENTI

- 12 La pratica clinica mette alla prova l'innovazione terapeutica: l'esempio "ivabradina"**
Quando l'innovatività può considerarsi solo potenziale, le conferme vengono dalla pratica clinica
- 18 Tossicità gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurla?**
Considerare i fattori di rischio da una parte e le strategie preventive dall'altra permette di non ricorrere alla profilassi farmacologica

Bif watch

- 24 Quattro sintesi da PLoS Medicine, BMJ, NEJM e JAMA**

Strumenti del mestiere

- 26 Come scrivere un case report in farmacovigilanza**

FARMACOVIGILANZA

- 28 Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse in Italia nel 2007**
Il 2007 rappresenta finora l'anno record di segnalazioni da quando è stata creata la Rete Nazionale di Farmacovigilanza
- 34 Nimesulide: un aggiornamento**
La questione nimesulide non si è ancora conclusa e in Europa continua il monitoraggio delle segnalazioni

Farmacovigilanza news

- 36 Dear Doctor Letter**
- 37 Tysabri® e danno epatico Velcade® ed eventi avversi polmonari e cardiovascolari Abacavir e rischio di infarto**

Hai visto mai?

- 39 Codeina e allattamento: rischio di intossicazione nel neonato**

LA GALLERIA

- 45 Farmaci essenziali per i bambini**
A 30 anni dalla stesura della prima lista di farmaci essenziali per bambini, come disporre di farmaci sicuri ed efficaci?

A proposito di...

- 8 Prescrivibilità dei farmaci contenenti exenatide e sitagliptin**
- 17 Eparina**