bif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

2/08

51 Contraffazione dei medicinali: un brutto affare

56 Eparine: il punto della situazione

68 Fibrosi sistemica nefrogenica e gadolinio

79 Sartani in gravidanza

85 Contraccettivi orali e tumore dell'ovaio

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Anno XV N.2 Marzo-aprile 2008 Bimestrale - Poste italiane S.p.A. Spedizione in abbonamento postale 70% - DCB Roma

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

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.

Autorizzazione
del Tribunale di Roma
in corso di registrazione.
Direttore responsabile
Antonio Addis

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 giugno 2008.

Stampa
Istituto Poligrafico
e Zecca dello Stato

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

come autore
R. Bortolus,
M.L. Casini,
A. Cirilli,
C. Cupani,
L. De Fiore,
L. De Nigro,
D. Di Giorgio,
N.G. Mangano,
E. Marotta,
L. Masiero,
E. Matarangolo,
C. Tomino,
G. Traversa,
F. Trotta,
M. Venegoni

come collaboratore
P. Amato,
M.C. Barbera,
C. Brutti,
E. Donnarumma,
A.R. Marra,
S. Montilla,
I. Pagano,
S. Ribaldi

Contraffazioni, paure e qualità dei medicinali

La recente emergenza determinata dal ritiro di alcuni lotti di eparina non frazionata a basso peso molecolare, a causa della presenza di un contaminante nel prodotto finale (vedi articolo a pag. 56), ha messo in luce un aspetto critico del mercato del medicinale, e non solo. Si potrebbe sinteticamente parlare dei rischi della globalizzazione. Il caso tocca tutte le paure di chi vede nel mercato globale soprattutto il rischio di una maggiore circolazione incontrollata di materie prime non rispondenti a criteri di qualità certificati.
Di sicuro la lezione è servita per mostrare a tutti che il fenomeno della contraffazione riguarda complessivamente tutto il mondo della produzione dei medicinali. Si tratta infatti di una contaminazione per un farmaco coperto da brevetto, per cui, almeno questa volta, non si presenta il timore, troppo spesso sollevato, che la qualità sia un tema necessariamente collegato ai medicinali equivalenti.

È del tutto chiaro che la contaminazione delle eparine di origine cinese ha rappresentato un importante problema di salute pubblica, sia in Europa sia nel resto del mondo. Negli Stati Uniti, il problema è emerso drammaticamente, e gli 81 decessi causati dal medicinale contaminato hanno portato gli esperti della Food and Drug Administration (FDA) ad un attento approfondimento delle procedure che hanno consentito il fenomeno[1]. La direttrice del Centro di valutazione e ricerca (CERD) dell'FDA, Janet Woodcock, riferendo alla commissione d'inchiesta governativa statunitense, ha evidenziato nella sua relazione i profondi cambiamenti intervenuti nel corso degli ultimi 10-15 anni. Dal 1992, negli USA il numero delle aziende straniere menzionate nella commercializzazione di farmaci è aumentato del 400% e, oggi, solo in India, c'è un numero di aziende farmaceutiche (stabilimenti-officine) quasi 25 volte superiore a quello di otto anni fa[2,3].

Ancora una volta, come è successo per altri beni di consumo, sono stati messi sotto accusa i processi produttivi di Paesi come Cina e India, che – a fronte di una evidente crescita economica ed uno sviluppo industriale – non offrono ancora garanzie circa la capacità di adeguamento ai controlli ed agli standard di sicurezza. Chi poteva immaginare, prima che questo problema diventasse emergenza, che per il fabbisogno mondiale di eparina fosse necessario più di un miliardo di maiali? E che 750 milioni di essi provengono dalla Cina?

La contaminazione delle eparine ha evidenziato tutte le debolezze di un sistema che si basa sul presupposto del commercio globale, ma non sembra preparato a questo tipo di disguidi. A ciò si aggiunge anche una beffarda somma di errori marchiani che è utile conoscere. Infatti sembra che tra le tante cose che non hanno funzionato vi sia anche la confusione da parte della FDA nell'interpretare il nome di un sito produttivo cinese scambiandolo con un altro: il sito produttivo Changzhou Pharmaceutical è stato imputato da un tecnico FDA sul pc invece di Changzhou SPL Pharmaceutical[4]. Non è in discussione l'errore umano, sempre possibile, ma preoccupa un sistema dove le differenze di lingua e di standard possono rappresentare un pericolo di questo tipo e contribuire a problemi di questa portata.

Il contaminante identificato nei prodotti delle eparine altro non è che un eparinoide privo di attività anticoagulante, ma, proprio per le sue proprietà farmacologiche, è stato impossibile identificarlo attraverso i normali test delle farmacopee. Naturalmente rimane non chiaro perché

tale sostanza dovesse trovarsi nell'ambito del processo produttivo. Non ci sono ancora le risposte a tutti i quesiti e non si sa se tutto abbia avuto origine principalmente per ridurre i costi di produzione o perché "semplicemente" una recente epidemia ha colpito i maiali cinesi riducendone la disponibilità e favorendo la contraffazione.

A livello europeo le agenzie regolatorie nazionali si sono adoperate per ridurre al minimo i disagi dei pazienti e hanno deciso autonomamente sul ritiro dei lotti contaminati[5-8]. I lotti delle materie prime sono stati testati per la presenza di contaminante, quelli positivi sono stati scartati e si è creata una situazione di carenza di eparina tale da imporre un uso più attento e parsimonioso di questi farmaci.

La situazione italiana è tutto sommato privilegiata in quanto il sistema della tracciabilità rende molto difficile (vedi articolo a pag. 51) la possibilità che un medicinale contraffatto arrivi ad essere impiegato da un paziente. Da questo punto di vista la possibilità di conoscere, e quindi gestire, le eventuali carenze dei lotti contaminati ne è una chiara dimostrazione.
Un sistema come quello italiano ha permesso di contare esattamente le quantità di fiale contaminate che non sono state immesse in commercio. Altri Paesi hanno fatto scelte diverse, tollerando livelli di contaminazione, per quanto minimi.

Certo, tessere le lodi di un sistema non lo rende invulnerabile. La globalizzazione pone comunque dei problemi, ma non si può tenere fuori dalla porta e ignorata come un parente scomodo. È necessario allora che si costruiscano regole comuni di sicurezza e in questo senso il "caso eparine" ha messo alla prova sia le autorità nazionali sia la capacità di coordinamento delle stesse a livello mondiale.
Lo scambio di informazioni e le decisioni comuni non sono più solo nazionali o europee,
ma coinvolgono il mondo intero e i summit che si sono succeduti per analizzare il problema hanno evidenziato la volontà comune di affrontare il "mercato globale" con una vigilanza più stretta ed efficiente.

Di recente Thomas Lonngren, capo dell'Agenzia europea dei medicinali (EMEA), ha dichiarato: «L'eparina è un classico esempio di come le cose possono andare male"[9]. Sulla base di queste indicazioni risulta chiaro che soltanto con la cooperazione in materia di regolamentazione si potrà lottare contro fenomeni che minano i normali processi produttivi. Il rafforzamento delle ispezioni nei Paesi produttori che potrebbero essere congiunte a livello internazionale farà sì che Paesi come Cina ed India non siano più così lontani.
La cooperazione faciliterà il controllo sulla catena di fornitura di materie prime, sempre più complessa e sempre più globale, affinché il tutto non sia solo un'astratta applicazione di norme.

In questo contesto è sicuramente importante la notizia di un progetto pilota che coinvolge FDA, EMEA, Canada ed Australia su ispezioni congiunte degli impianti produttivi di questi nuovi paesi emergenti. bif

Linkografia

1. www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm (accesso verificato il 25/06/2008).
2. http://energycommerce.house.gov/cmte_mtgs/110-oi-hrg.042908.Heparin.shtml (accesso verificato il 25/06/2008).
3. http://energycommerce.house.gov/cmte_mtgs/110-oi-hrg.042908.Woodcock-Testimony.pdf (accesso verificato il 25/06/2008).
4. http://energycommerce.house.gov/cmte_mtgs/110-oi-hrg.042908.Nelson-Testimony.pdf (accesso verificato il 25/06/2008).
5. www.bfarm.de/cln_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-heparin.html__nnn=true (accesso verificato il 25/06/2008).
6. www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/home.htm (accesso verificato il 25/06/2008).
7. www.dkma.dk/1024/visUKLSSoeg.asp?artikelID=760&soeghvor=alle&returnsite=280724&soegeord=heparin (accesso verificato il 25/06/2008).
8. http://agmed.sante.gouv.fr/htm/alertes/indreco.htm (accesso verificato il 25/06/2008).
9. www.reuters.com/article/governmentFilingsNews/idUSL0658807820080606 (accesso verificato il 25/06/2008).

Contraffazione dei medicinali: un brutto affare

Introduzione

Alcuni recenti casi di cronaca hanno dato evidenza al fenomeno della contraffazione dei medicinali: il rinvenimento di farmaci contraffatti, di diverse tipologie, nella filiera legale di alcune nazioni dell'Unione Europea, ha dimostrato quanto il problema sia cresciuto negli ultimi anni.

La continua evoluzione del fenomeno è dovuta a organizzazioni criminali che agiscono sempre più a livello internazionale e intersettoriale. Per fermare queste organizzazioni, l'azione di una singola entità non è più sufficiente, così come le investigazioni a livello locale risultano poco efficaci, soprattutto nei casi in cui la distribuzione dei beni contraffatti passi attraverso internet, la rete trasversale e internazionale di comunicazione che sfugge alle normali procedure di controllo.

Il recente "caso eparine" può essere considerato come un esempio di contraffazione della materia prima di un medicinale, che ha messo alla prova le modalità di intervento e la capacità di intervenire dei sistemi di controllo sul rischio di contraffazione. I dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e del Ministero della Salute sulla vendita delle eparine, la capacità analitica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e il forte contatto con le istituzioni locali e di settore hanno permesso di gestire una situazione che in alcuni Paesi europei ha generato problemi molto rilevanti (vedi articolo a pag. 56).

Fortunatamente, l'Italia è all'avanguardia nel contrasto a questo tipo di attività criminali. Il sistema di "tracciatura" del farmaco rende virtualmente blindata la nostra rete di distribuzione legale. A questo si aggiunge il controllo puntuale, attraverso autorizzazioni e ispezioni, della filiera di produzione delle materie prime farmaceutiche, che ha fatto sì che ad oggi non siano stati riscontrati prodotti contraffatti nelle farmacie e nei punti vendita autorizzati.

IMPACT Italia: i primi dati

Nonostante la solidità della rete legale di distribuzione italiana, il nostro Paese è comunque esposto – come tutto il mercato globale – al rischio legato alla circolazione di prodotti farmaceutici illegali. L'accesso sempre più facile a internet e la presenza sul territorio di organizzazioni criminali che utilizzano punti vendita impropri e illegali (come palestre o semplici negozi) per la diffusione di beni contraffatti di ogni tipo hanno reso necessario uno sforzo per la creazione di strutture *ad hoc* per il contrasto a tali attività. Nel 2005 ha iniziato a operare il gruppo di lavoro nazionale IMPACT Italia per la lotta alla contraffazione dei farmaci, una task force istituita con determinazione AIFA, e che comprende anche membri dell'ISS, Carabinieri NAS, Ministero della Salute e l'Alto Commissario per la lotta alla contraffazione (ACLC).

IMPACT Italia si è concentrato su iniziative mirate alle reti illegali di distribuzione e ha condotto, con la cooperazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una indagine preliminare di campionamento e di analisi di prodotti venduti da farmacie on line sospette. Negli ultimi sei mesi sono stati effettuati circa 60 acquisti e campionamenti di siti esteri (dichiaratamente canadesi o americani, ma operanti in effetti attraverso una rete di collaborazione tra Stati diversi in America, Asia ed Europa) (tabella I). Nel 50% degli acquisti realizzati l'atto si è concluso con il prelievo di soldi da parte della farmacia on line senza alcun invio di prodotto. Dalla percentuale di pacchi ricevuti rispetto agli ordini effettuati è facile capire perché il pubblico e i legislatori percepiscano fondamentalmente maggiore il rischio economico (furto di identità digitale, clonazione della carta di credito) rispetto a quello sanitario. Nei casi (50%) in cui il prodotto è stato di fatto

> L'Italia è all'avanguardia nel contrasto a questo tipo di attività criminali. Il sistema di "tracciatura" del farmaco rende virtualmente blindata la nostra rete di distribuzione legale.

Tabella I. **Risultati della prima fase di campionamento di medicinali acquistati on line. I dati sono riferiti a 60 acquisti e campionamenti (novembre 2007 – aprile 2008).**

Classe di farmaci	Pacchi ricevuti	Legali	Contraffatti	
			Cloni illegali	Farmaci privi di attivo
Steroidi anabolizzanti	50% dei quali	—	—	100%
Farmaci per disfunzione erettile	50% dei quali	15%	70%	15%

ricevuto, i rischi non sono stati minori. Infatti, i prodotti a base di steroidi anabolizzanti sono risultati tutti contraffatti, mentre quelli utilizzati per la disfunzione erettile erano per il 70% contraffatti della tipologia dei cosiddetti "cloni illegali", ossia copie non autorizzate e di qualità non controllata di farmaci regolarmente commercializzati in Europa. Per questa classe di farmaci è stata riscontrata anche una forma di contraffazione più tradizionale (farmaci senza principio attivo o con attivi diversi) nel 15% dei casi.

Dai risultati di questo studio preliminare, che verrà approfondito nei prossimi mesi attraverso ulteriori campionamenti mirati, e che è collegato a una indagine giudiziaria, partirà una iniziativa di informazione al pubblico (realizzata in collaborazione con Federfarma), con l'intento di far conoscere al pubblico i rischi legati all'acquisto di farmaci da fonti non controllate.

Questo progetto prende spunto da analoghi esperimenti effettuati da altre autorità europee, come la "Operazione Bali" dell'Agenzia regolatoria inglese. Anche in quel caso, il progetto ha previsto una fase di campionamento curata dall'Agenzia regolatoria e da laboratori ufficiali, una operazione di polizia (che ha previsto anche l'irruzione presso i magazzini legati ai siti internet di vendita dei farmaci), e ha avuto come esito finale una grossa iniziativa di comunicazione al pubblico: il mezzo migliore per diffondere la consapevolezza sui rischi dell'acquisto da fonti non controllate, e arginare così il problema.

Nei prossimi mesi, l'esperimento di campionamento verrà anche inserito nel quadro della cooperazione con l'ACLC, formalizzata in maggio anche attraverso una convenzione AIFA-ACLC. Si sta studiando l'ipotesi di estenderlo anche ad altre tipologie di prodotti dannosi per la salute, correntemente distribuiti nei canali non controllati, avvalendosi anche dell'esperienza delle polizie specializzate in crimini informatici.

Durante il prossimo anno, IMPACT Italia approfondirà i temi investigativi e verrà avviata una collaborazione sui dati della banca dati investigativa del Ministero degli Interni, con la prospettiva di caratterizzare quelli inerenti sospette contraffazioni di medicinali. È allo studio lo sviluppo di una procedura per la consulenza reciproca e lo scambio di dati in tempo reale tra le forze di polizia e gli enti tecnici sui casi di sospetta contraffazione, attraverso la quale dovrebbe essere presto possibile varare indagini multisettoriali coordinate, che permetterebbero di intervenire in maniera più efficace sulle tipologie di contraffazione emergenti come l'importazione di materie prime farmaceutiche da fonti non controllate o la vendita dei cloni illegali.

IMPACT in Europa

L'Italia è uno dei Paesi guida nelle iniziative internazionali di settore, come quelle del Consiglio d'Europa (CdE) e del Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali e dell'Assistenza Sanitaria (EDQM), dove l'AIFA presiede il Comitato contraffazione o la Task

Nel mese di maggio, l'AIFA ha ospitato una importante riunione del gruppo di lavoro IMPACT che si occupa di implementazione normativa, con la partecipazione di delegati non solo provenienti da Paesi europei, ma anche da Brasile, Canada, Messico, USA, Giappone, Malesia, Arabia Saudita, Tanzania, Nigeria. Questa riunione, pianificata nell'ambito della cooperazione OMS/AIFA sul tema, aveva come obiettivo lo sviluppo di linee guida su campionamento per il controllo del mercato, commercio illegale di farmaci su internet, e metodologie di valutazione della capacità nazionale di prevenire l'infiltrazione del mercato con prodotti illegali o contraffatti. •

force internazionale contro la contraffazione di prodotti medici (IMPACT, International Medicinal Products Anti Counterfeiting Task-force) istituita dall'OMS, e nota come la più rilevante entità nella lotta alla contraffazione.

Lo scopo di IMPACT è la costruzione a livello nazionale e internazionale di network finalizzati a fermare la produzione, la vendita e lo scambio a livello mondiale di medicinali contraffatti. La lista dei suoi partecipanti comprende organizzazioni internazionali, organizzazioni non governative, forze di polizia, associazioni di professionisti sanitari e di pazienti, associazioni di produttori e distributori di farmaci, agenzie regolatorie: una cooperazione che coinvolge tutti i maggiori attori coinvolti nella lotta alla contraffazione dei medicinali.

IMPACT svolge la sua missione attraverso cinque gruppi di lavoro focalizzati su aspetti specifici del problema: infrastruttura legislativa e regolatoria, implementazione normativa, esecutivo, tecnologia, comunicazione.

Lo schema di lavoro standard della Task force prevede la preparazione, nei 5 gruppi, di documenti condivisi (procedure, progetti di iniziative, modelli di normative), che una volta licenziati vengono poi sottoposti all'assemblea annuale e, una volta recepiti, proposti alle autorità nazionali per l'adozione.

Tra i documenti approvati recentemente alcuni hanno già avuto effetti concreti: il modello di "comunicazione del rischio" è stato utilizzato in alcuni Paesi per informare i pazienti; la guida all'investigazione, sviluppata dal Forum Permanente contro il Crimine Farmaceutico Internazionale (PFIPC), è diventata testo d'uso in molti Paesi; sono stati organizzati corsi mirati per la formazione degli investigatori sulle tecniche illustrate nel volume; il modello dei Punti di Contatto Unici (SPoC), sviluppato in ambito CdE e PFIPC, che prevede la creazione di network nazionali interconnessi per la rapida circolazione delle informazioni sulla contraffazione, è stato messo in atto in diversi Paesi, tra i quali l'Italia (IMPACT Italia è lo SPoC nazionale). Ma il risultato più evidente conseguito da IMPACT è nell'ambito normativo, quello che presenta certamente maggiori riflessi sulla sanità pubblica: le "idee chiave per una normativa sulla contraffazione dei medicinali" sono state recepite in un documento della Commissione europea, in "public consultation" fino al 9 maggio scorso, e saranno il punto di partenza per una normativa di settore.

È importante sottolineare che le principali proposte che la Comunità europea ha sottoposto ai Paesi membri rispecchiano pratiche già in essere in Italia: la tracciatura dei medicinali e il controllo puntuale, attraverso autorizzazioni e ispezioni, della filiera di produzione delle materie prime farmaceutiche. bif

A proposito di... | Vino

A seguito della pubblicazione dell'articolo "Vino e alcolici. Conoscerne i rischi per apprezzarne i benefici" sul n. 6/2007 del Bif, abbiamo ricevuto alcune segnalazioni dai nostri lettori. I lettori contestano che nell'articolo in questione si confonda spesso l'alcol con il vino e la birra. Vorremmo quindi segnalare che laddove, nell'articolo, si parla di 1 bicchiere di alcol al giorno è da intendersi 1 bicchiere di vino al giorno. Ovviamente, l'articolo non è promozionale di una campagna sul vino, e tanto meno giustificatore e sollecitatore della cultura del bere alcolici. Non a caso, nell'introduzione dell'articolo, si spiega come la dipendenza da alcol rappresenti un serio problema sociale, e come l'abitudine ad assumerne in quantità eccessive possa essere causa di morte precoce. L'articolo, come spiegato peraltro nell'introduzione, è stato ripreso da un'analisi di dati provenienti da numerosi studi epidemiologici (citati nella bibliografia e pubblicati su autorevoli riviste scientifiche internazionali) condotta dalla rivista indipendente francese *Prescrire*.

A completamento della bibliografia del nostro articolo, indichiamo anche la seguente pubblicazione, segnalataci da un lettore:
Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies. Addiction Research and Theory 2006; 14: 101-32.
Secondo l'articolo segnalatoci non è escluso che un uso limitato di alcol possa far bene alla salute, ma avverte che tutti gli altri stili di vita (dieta, esercizio fisico, uso di medicine, ecc.) devono essere tenuti in considerazione. Conclude, infine, che gli studi che vertono sugli stili di vita sono esposti a potenziali errori e che essi difficilmente possono provare fenomeni di causa-effetto.
Ci scusiamo per la confusione creata in alcuni nostri lettori, che peraltro ringraziamo per l'accurata lettura che fanno del nostro Bollettino e per le segnalazioni inviateci. •

Concluso il terzo bando AIFA sulla ricerca indipendente

I contenuti del bando 2007

Il terzo bando per la ricerca indipendente promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per l'anno 2007 si è concluso con l'approvazione di 46 protocolli di studio, che rappresentano il 13% delle lettere di intenti (LI) inizialmente presentate e il 48% dei progetti che avevano superato la prima selezione (tabella I).

Come è noto, il fine dei bandi AIFA – finanziati attraverso un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali sostenute dalle aziende farmaceutiche – è quello di produrre nuove conoscenze in aree di ricerca "orfane" che possano avere importanti ricadute in termini di salute pubblica e di miglioramento della pratica clinica corrente.

Anche per questo bando sono state confermate le tre grandi aree di interesse: l'area 1, relativa ai farmaci orfani per la cura delle malattie rare e ai farmaci per sottogruppi di pazienti non responder; l'area 2, dedicata agli studi comparativi tra farmaci e tra strategie terapeutiche; e l'area 3, riservata agli studi di farmacoepidemiologia e di promozione dell'appropriatezza prescrittiva (per l'elenco completo dei temi si veda il documento integrale del bando 2007 disponibile sul sito dell'AIFA www.agenziafarmaco.it).

Il percorso di valutazione, effettuato nella prima fase dalla Commissione Ricerca e Sviluppo (CRS) dell'AIFA, ha permesso di selezionare 95 protocolli da ammettere alla valutazione finale. Quest'ultima è stata effettuata, nel corso dei mesi di febbraio e marzo 2008, da una commissione indipendente composta da esperti italiani e stranieri, diversa dalla CRS. Ciascun protocollo è stato valutato in cieco da quattro esperti: due *primary reviewer*, ognuno dei quali ha fornito una valutazione scritta (*written comment*), e due *discussant*. Nel corso della seduta plenaria (Study session), tenutasi a Roma dal 31 marzo al 2 aprile scorsi, sono stati identificati i protocolli giudicati sufficienti o eccellenti.

La procedura di valutazione si è basata su criteri predefiniti quali la rilevanza e il razionale dello studio, la metodologia, l'organizzazione della ricerca, l'esperienza dei proponenti e la congruità economica. Tali criteri erano contenuti in una linea guida, approvata dalla CRS, fornita a tutti i componenti delle Study session.

I lavori delle due giornate di Study session (una per la valutazione dei protocolli dell'area 1 e una per le aree 2 e 3) sono iniziati con l'individuazione di un presidente per ciascun gruppo: il Dott. Kurz, dell'Agenzia europea dei medicinali, nella Study session dell'area 1 e il Dott. Bousquet, dell'Università di Montpellier, nella Study session delle aree 2 e 3.

Nella valutazione dei protocolli durante le Study session è stato seguito il seguente percorso:

1. presentazione sintetica dei commenti scritti da parte di due revisori indipendenti;
2. intervento preordinato dei *discussant*;
3. discussione generale con tutti i componenti della sessione, al fine di approfondire i punti di forza e di debolezza di ciascun protocollo;
4. valutazione finale sotto forma sia di giudizio sintetico sia di voto (*final statement*).

Alcuni dati

Per ognuno dei progetti è stato attribuito un punteggio variabile da 1,0 a 5,0, ottenuto come media dei voti di ciascun componente. Il punteggio ottenuto da ciascuno studio è stato compreso tra 1,0 e 5,0: <3,0 per i progetti insufficienti, da 3,0 a 3,9 per i progetti sufficienti, da 4,0 a 5,0 per i progetti eccellenti.

Sulla base dei risultati delle Study session, presentati e approvati dalla CRS, è stata stilata una graduatoria in base al punteggio di ciascun progetto. La graduatoria è utilizzata dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA per finanziare i progetti, a partire da quelli con il punteggio più elevato, sulla base delle risorse economiche disponibili.

Dei 95 progetti ammessi alla valutazione delle Study session, 46 (48%) hanno ricevuto un punteggio ≥3. La proporzione di progetti che ha raggiunto un punteggio ≥3 è stata rispettivamente del 54% nell'area 1, 43% nell'area 2 e 46% nell'area 3 (tabella I).

È interessante notare come la percentuale dei protocolli sufficienti in rapporto alle LI presentate risulta essere in linea con i risultati dei precedenti due bandi. In totale, con i tre bandi AIFA (2005-2006-2007) sono state valutate 1217 LI e approvati 151 studi corrispondenti ad

Tabella I. **Sintesi dei risultati della valutazione presentati per area tematica.**

Area	Lettere di intenti	Protocolli ammessi alla Study session		Risultati Study session: protocolli sufficienti o eccellenti		
	N	N	% su LI presentate	N su protocolli ammessi	%	% su LI presentate
1. Farmaci orfani e malattie rare	122	37	30	20	54	16
2. Confronti fra farmaci	100	21	21	9	43	9
3. Studi di farmacoepidemiologia	139	37	27	17	46	12
Totale	**361**	**95**	**26**	**46**	**48**	**13**

una percentuale di successo del 12%. Un'analisi ulteriore ha riguardato il confronto tra i budget suddivisi per area relativi ai tre bandi. In particolare, si nota come il budget complessivo del bando 2007, stimato in 13.239.923 euro, sia meno della metà rispetto a quello dei due bandi precedenti, nonostante il numero di progetti finanziati rimanga pressoché costante. Questa significativa riduzione può essere attribuita al minor numero di studi condotti su una popolazione molto grande, i cosiddetti *megatrial*, nelle aree 2 e 3 (tabella II).

L'analisi per area geografica mostra una prevalenza di LI provenienti dalle regioni del nord (184 LI pari a 5,3 lettere per 1000 ricercatori) con una diminuzione della presenza delle regioni centrali (93 LI pari a 2,6 lettere per 1000 ricercatori) e un incremento delle regioni meridionali con le isole (84 LI pari a 3,2 lettere per 1000 ricercatori) rispetto agli anni precedenti. In ogni caso la percentuale di progetti sufficienti è sovrapponibile fra le tre aree geografiche (nord, centro, sud), con un valore lievemente superiore alla media per le proposte provenienti da sud e isole.

La distribuzione delle LI per categoria di istituzione mostra volumi simili di proposte tra Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e Università (143 e 154, rispettivamente) e valori inferiori per le LI provenienti da fondazioni e associazioni (64 LI). Una tendenza analoga si registra confrontando le percentuali di successo relative alle LI presentate da Università e SSN, che risultano vicine alla media (14% e 13%, rispettivamente) e superiori rispetto a quelle provenienti da fondazioni e associazioni (9%).

I ricercatori che hanno partecipato al bando 2007 presentando una LI sono per la maggior parte uomini (76%). La percentuale di successo dei protocolli presentati da ricercatori donna, calcolata sul totale delle LI presentate, è del 5%, corrispondente a 4 protocolli. L'età media dei ricercatori è di 54 anni anche se non mancano giovani ricercatori che hanno presentato progetti valutati positivamente dalla Study session (4 responsabili scientifici hanno meno di 40 anni, pari al 9%).

Anche quest'anno la durata dell'iter valutativo del bando è stata inferiore ad un anno. Infatti, si prevede che la stipula dei contratti con i ricercatori e l'inizio degli studi avverranno a partire dall'estate.

Per luglio sarà pubblicato il bando AIFA 2008. bif

Tabella II. **Budget per area nei tre bandi 2005-2007.**

	Budget complessivo per area (in euro)		
Area	**Bando 2005**	**Bando 2006**	**Bando 2007**
1	4.021.500	5.641.620	4.133.330
2	18.490.800	15.661.227	4.802.424
3	12.989.850	8.057.223	4.303.169
Totale	**35.502.150**	**29.360.070**	**13.238.923**

Eparine: il punto della situazione

Riassunto

L'eparina è un medicinale ad attività anticoagulante, impiegato da anni per la prevenzione ed il trattamento della trombosi venosa profonda e delle sue complicanze.

Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha segnalato nei mesi scorsi numerosi casi di gravi reazioni avverse di tipo anafilattico, con alcuni casi di decessi, correlati alla somministrazione endovenosa di eparina sodica. Tali reazioni sono state associate alla presenza di un contaminante nell'eparina di provenienza cinese, in seguito identificato come il condroitinsolfato ipersolfatato. Il problema della contaminazione, inizialmente riscontrato negli Stati Uniti e circoscritto ai preparati di eparina non frazionata, in breve tempo ha interessato altri Paesi estendendosi anche alle eparine frazionate.

In Europa, solo la Germania ha segnalato casi di sospette reazioni avverse, ma nessuno mortale, associati all'uso di eparina con presenza di contaminante.

In Italia non sono pervenute segnalazioni di reazioni avverse da eparine se non quelle legate a eventi conosciuti e previsti nel Riassunto delle Caratteristiche dei Prodotti. Le Autorità regolatorie mondiali e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno dovuto affrontare in tempi molto rapidi numerosi aspetti legati alla contaminazione delle eparine, come l'analisi del sospetto contaminante, i metodi per rilevarlo, la plausibilità della reazione avversa, nonché il monitoraggio di impiego, la messa in sicurezza dei lotti e la potenziale carenza sul mercato di alcune eparine. I controlli capillari e le verifiche hanno portato al ritiro di alcuni lotti e alla diffusione di alcune raccomandazioni agli operatori sanitari per far fronte alla carenza ipotizzata di alcune eparine frazionate.

La contaminazione dei prodotti a base di eparina ha messo in luce alcuni problemi ma anche rafforzato la condivisione degli stessi con i rappresentanti delle autorità regolatorie di numerosi paesi. Dagli incontri che si sono succeduti è emersa la volontà comune di rafforzare i controlli sulle materie prime, nel rispetto delle regole dettate dalle farmacopee americana ed europea, delle quali ci si auspica a breve l'armonizzazione. Il problema della contaminazione è un problema mondiale, forse conseguenza di un problema più complesso quale quello della globalizzazione dei mercati.

Abstract

Heparin is an anticoagulant drug which has been used for years for the prevention and treatment of deep venous thrombosis and its complications.

In the United States (US), the Food and Drug Administration (FDA) has recently reported serious anaphylactic reactions and a few cases of death related to the administration of endovenous sodium heparin. These reactions were associated with a contaminant discovered in raw heparin coming from China and identified as chondroitin sulfate ipersolfatate. The question of contamination, first discovered in US and restricted to preparations of non-fractionated heparin, has rapidly involved other countries and affected fractionated heparin too.

In Europe, only German authorities reported suspected adverse reactions but no fatal cases associated with the use of contaminated heparin.

In Italy, no adverse reactions to heparin were reported, with the exception of cases related to known events described in the Summary of Product Characteristics. Worldwide regulatory authorities, as well as the Italian Medicines Agency, had to face several legal aspects related to heparin contamination, such as the analysis of the suspected contaminant, methods for substance detection, drug use monitoring, potential shortage of heparin in the market. Widespread controls and inspections led to the withdrawal of various heparin batches from the market and to the adoption of recommendations addressed to health professionals in order to face the supposed fractionated heparin shortage.

Contamination of heparin based products has raised some problems, but it has also reinforced sharing of views on these issues among representatives of different regulatory authorities. The common will of reinforcing controls on drugs raw materials came out at meetings among regulatory authority representatives. Controls will be carried out complying with both the American and the European pharmacopoeia whose harmonization is firmly hoped. Contamination of drug products is a worldwide question and it may be consequential to a more complex problem such as the globalization of the market.

Introduzione

L'eparina è un medicinale ad attività anticoagulante, impiegato da anni per la prevenzione ed il trattamento della trombosi venosa profonda e delle sue complicanze. L'eparina standard (o eparina non frazionata) viene estratta comunemente dalla mucosa intestinale di suino, ed è costituita da catene di glicosaminoglicani mediamente composte da 40 unità monosaccaridiche con un peso molecolare medio di 12000 dalton. Le eparine a basso peso molecolare (EBPM), o eparine frazionate, sono costituite in media da 15 unità monosaccaridiche con un peso molecolare medio di 4500 dalton, e sono isolate dall'eparina standard con metodi chimici ed enzimatici.

Nel processo produttivo delle eparine sovente si ritrovano alcune impurezze dette "di processo" per lo più rappresentate da altri glicosaminoglicani, la cui presenza non influisce né sull'efficacia né sulla sicurezza del prodotto finito. L'unica eparina di sintesi è il fondaparinux.

Le eparine frazionate e non frazionate, e il fondaparinux, differiscono tra loro principalmente per i parametri farmacocinetici e per il meccanismo d'azione[1].

I primi segnali di allarme

Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha segnalato nei mesi scorsi numerosi casi di gravi reazioni avverse di tipo anafilattico, con alcuni casi di decessi, correlati alla somministrazione endovenosa di eparina sodica. Le reazioni avverse sospette includevano reazioni di ipersensibilità come shock anafilattico o ipotensione. Tali reazioni sono state associate alla presenza di un contaminante nell'eparina di provenienza cinese, in seguito identificato come il condroitinsolfato ipersolfatato, una sostanza eparinosimile, priva di attività anticoagulante.

Il problema della contaminazione, inizialmente riscontrato negli Stati Uniti e circoscritto ai preparati di eparina non frazionata, in breve tempo ha interessato altri paesi estendendosi anche alle eparine frazionate.

Nonostante ciò, tutte le eparine, ad eccezione della enoxaparina, possedevano dei processi di purificazione che consentivano di evitare che il condroitinsolfato rimanesse nel prodotto finale.

Secondo quanto riportato dal *Centre for Drug Evaluation and Research* (CDER) dell'FDA, i Paesi coinvolti dal problema della contaminazione di eparina, intesa come sostanza grezza, sono undici: Stati Uniti, Australia, Canada, Cina, Nuova Zelanda, Danimarca, Francia, Germania, Giappone, Olanda e Italia[2].

Alcuni autori hanno ipotizzato che il meccanismo d'azione alla base della reazione allergica sia probabilmente legato all'attivazione di alcune vie metaboliche che portano a una ipotensione grave e a reazioni gravi di tipo allergico[3].

In particolare, il condroitinsolfato ipersolfatato, nel plasma, attiverebbe il sistema della chinina-callicreina che indurrebbe la generazione di bradichinina, un potente mediatore ad azione vasodilatatoria. Inoltre il condroitinsolfato condurrebbe alla formazione di C3a e C5a, potenti anafilatossine della cascata del complemento.

L'attivazione contemporanea di queste due vie metaboliche sarebbe quindi inaspettatamente associata all'attivazione del fattore XII della coagulazione in fase fluida. Per giungere a questa conclusione gli autori hanno verificato le loro ipotesi analizzando, sia *in vitro* che *in vivo*, l'attività biologica del condroitinsolfato ipersolfatato. *In vitro*, esaminando in cieco 29 lotti di eparina, forniti dall'FDA, di cui 13 contaminati, e *in vivo*, somministrando alcuni boli di sostanza per via endovenosa in un modello animale. I risultati ottenuti hanno confermato la loro ipotesi: la vasodilatazione indotta dalla somministrazione di eparina contaminata da condroitinsolfato è stata tale da portare ad una grave ipotensione.

Anche se il rapporto causa-effetto non è stato completamente chiarito, dopo il ritiro dell'eparina contaminata, negli Stati Uniti non si sono più verificate reazioni avverse gravi; questo sembra confermare che la responsabilità di tali reazioni sia attribuibile al contaminante.

La situazione in Europa

In Europa, solo la Germania ha segnalato casi di sospette reazioni avverse (nessuna mortale), associati all'uso di eparina con presenza di contaminante.

In Italia, da un'analisi delle segnalazioni sulle eparine pervenute alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nell'anno 2007, sono state rilevate 105 sospette reazioni avverse da eparine frazionate e non frazionate di cui 39 gravi, 62 non gravi, 4 con decessi (tabella I).

Relativamente ai 4 casi di decesso, 2 sono stati causati da emorragia cerebrale, 1 da trombocitopenia e 1 da emorragia gastrica: tutte reazioni avverse correlate all'effetto farmacologico dell'eparina.

Da gennaio 2008 ad oggi sono pervenute complessivamente 21 nuove segnalazioni di sospette reazioni avverse (tabella II): 12 gravi, 9 non gravi e nessun caso di decesso.

Tutte le reazioni avverse sospette segnalate sono legate a eventi conosciuti e previsti nel Riassunto delle Caratteristiche dei Prodotti in questione.

Tabella I. **Segnalazioni di sospette reazioni avverse presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel 2007.**

Principi attivi	Decessi	Gravi	Non gravi	Totale
Bemiparina sodica	0	1	4	**5**
Dalteparina sodica	0	2	4	**6**
Enoxaparina sodica	3	19	15	**37**
Eparina calcica	0	3	3	**6**
Eparina sodica	1	4	7	**12**
Nadroparina calcica	0	10	27	**37**
Parnaparina	0	0	1	**1**
Reviparina sodica	0	0	1	**1**
Totale	**4**	**39**	**62**	**105**

Tabella II. **Segnalazioni di sospette reazioni avverse presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 1 gennaio 2008 al 30 aprile 2008.**

Principi attivi	Decessi	Gravi	Non gravi	Totale
Bemiparina sodica	0	0	2	**2**
Dalteparina sodica	0	2	1	**3**
Enoxaparina sodica	0	8	3	**11**
Nadroparina calcica	0	1	3	**4**
Parnaparina	0	1	0	**1**
Totale	**0**	**12**	**9**	**21**

Nel periodo 2007-2008 la RNF non ha invece registrato segnalazioni di shock anafilattico o ipotensione connesse all'utilizzo di eparine, mentre 18 sono le segnalazioni di reazioni cutanee, per la maggior parte non gravi, che possono comunque essere riconducibili a episodi di ipersensibilità al farmaco.

In pratica, ad oggi non vi sono segnali di reazioni avverse nel nostro Paese riconducibili alla contaminazione di eparina a basso peso molecolare.

Provvedimenti italiani

Diversi sono i punti che le Autorità regolatorie mondiali hanno dovuto affrontare in tempi molto rapidi per delineare e risolvere il problema della contaminazione dei preparati contenenti eparina. L'analisi del sospetto contaminante, i metodi per rilevarlo, la plausibilità della reazione avversa, interessano tutti i processi legati al farmaco, dalla produzione all'immissione in commercio, al monitoraggio di impiego, per finire alla messa in sicurezza dei lotti e alla potenziale carenza sul mercato di alcune eparine.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha adottato diverse iniziative per far fronte al problema. Innanzitutto è stata costituita una Task force composta dagli Uffici Autorizzativi, di Farmacovigilanza, Autorizzazione Officine, nonché Ufficio Stampa e Comunicazione. La Task force si è riunita giornalmente anche con i rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), operando in stretto collegamento con il Ministero della Salute e con l'Agenzia europea dei medicinali (EMEA).

Come per gli Stati Uniti, anche a livello europeo e in Italia sono stati ritirati a scopo cautelativo alcuni lotti di medicinali contenenti eparina[4-6], e in particolare nel nostro paese l'AIFA, dopo aver accertato che alcuni produttori importano eparina in forma grezza dalla Cina, ha condotto numerose e capillari indagini per verificare con precisione l'entità del problema.

Sono state verificate le certificazioni prodotte da tutte le aziende farmaceutiche ed è stato chiesto loro di controllare l'eventuale presenza di contaminante in tutti i lotti di provenienza cinese con le metodiche analitiche diffuse dall'FDA che, per prima coinvolta nel problema, ha messo a punto e validato alcune metodiche analitiche NMR[7] (*Nuclear Magnetic Resonance*) per identificare la presenza del contaminante. La spettroscopia NMR è una tecnica potente e veloce impiegata in chimica analitica per identificare prodotti di reazione o composti organici incogniti, che permette di determinare la presenza del contaminante ma non di quantificarlo con precisione.

Le metodiche messe a punto dall'FDA sono state poi acquisite anche dai produttori di eparina e impiegate per identificare la presenza di contaminante nell'eparina grezza.

Sono stati, inoltre, campionati tutti i lotti di materia prima grezza proveniente dalla Cina e delle materie prime ottenute. I campioni prelevati dai Nuclei Anti Sofisticazione (NAS) sono stati sottoposti a controlli analitici da parte dell'ISS.

Le analisi hanno permesso di concludere che le eparine non frazionate in commercio in Italia, dopo il ritiro a scopo cautelativo di due lotti, sono ormai prive di contaminante. Tra le EBPM, l'unica il cui processo produttivo mantiene inalterata la quantità di contaminante è l'enoxaparina. A scopo cautelativo, nei mesi scorsi è stato ritirato un lotto di enoxaparina e in diversi lotti sono stati rilevate basse concentrazioni di contaminante, per cui tali lotti non sono stati immessi in commercio.

Il rafforzamento dei controlli, sia sulle materie prime che sul prodotto finito, ha però messo in evidenza un ulteriore problema legato al rallentamento nella fornitura di eparina[8].

Le analisi di mercato e dei consumi delle eparine in commercio in Italia hanno permesso di ipotizzare la carenza dal ciclo distributivo di alcuni prodotti contenenti eparine, anche in considerazione della mancata commercializzazione di alcuni lotti di enoxaparina. Se si considera che il consumo di eparine in Italia, espresso in numero di fiale, risulta complessivamente pari all'incirca a 106 ml di fiale, di cui 49,5 ml a livello territoriale e 56,3 ml a livello ospedaliero, e che l'enoxaparina rappresenta il 35,1% del consumo territoriale e il 39,4% del consumo ospedaliero, si è ipotizzata una difficoltà di fornitura soprattutto di questa EBPM (tabella III).

L'AIFA ha raccomandato un uso prudente e mirato delle eparine.

Per far fronte alle possibili situazioni di carenza, l'AIFA ha raccomandato agli operatori sanitari:

- un uso prudente e mirato delle eparine, in particolare le EBPM, in conformità alle condizioni d'uso e alla durata della terapia previste;
- l'utilizzo della via endovenosa solo se indispensabile (per esempio in dialisi) e in questo caso ricorrendo preferibilmente all'eparina sodica non frazionata;
- in caso di pazienti già in trattamento con enoxaparina, nell'eventualità di carenza, l'impiego delle numerose alternative presenti in commercio, che devono essere utilizzate secondo le linee guida per le indicazioni, gli schemi posologici e la durata della terapia prevista per ogni specialità medicinale.

Tabella III. **Consumo di eparine in Italia espresso in numero di fiale nel 2007.**

Principio attivo	Territoriale	%	Ospedaliera	%	Totale	%
Enoxaparina	17.384.128	35,1	22.169.428	39,4	39.553.556	37,4
Nadroparina	18.283.854	36,9	14.226.620	25,3	32.510.474	30,7
Eparina	4.961.494	10,0	14.271.839	25,4	19.233.333	18,2
Parnaparina	4.175.940	8,4	2.368.380	4,2	6.544.320	6,2
Repivarina	3.125.380	6,3	1.177.490	2,1	4.302.870	4,1
Dalteparina	289.443	0,6	1.525.660	2,7	1.815.103	1,7
Bemiparina	1.137.520	2,3	433.900	0,8	1.571.420	1,5
Fondaparinux	164.245	0,3	120.874	0,2	285.119	0,3
Totale	**49.522.004**	**100,0**	**56.294.191**	**100,0**	**105.816.195**	**100,0**

Fonte: Elaborazione dati OsMed.

Conclusioni

Il problema mondiale della contaminazione e dell'adulterazione dei prodotti a base di eparina ha messo in luce alcuni problemi, ma anche rafforzato la condivisione degli stessi con i rappresentanti delle autorità nazionali sanitarie di numerosi paesi.

La condivisione delle informazioni e l'analisi approfondita della situazione mondiale hanno evidenziato la volontà comune di rafforzare i controlli sulle materie prime nel rispetto delle regole stabilite dalla farmacopea europea e da quella americana. In un recente meeting, organizzato dall'FDA e che ha riunito i rappresentanti di Stati uniti, Cina, Giappone, Australia ed Europa compresa l'Italia, sono stati ripercorsi tutti gli eventi che hanno portato all'insorgere di questo problema. Si è auspicato che le farmacopee armonizzino a breve tramite l'aggiornamento delle monografie con nuovi test in grado di confermare la purezza della sostanza attiva. È stato proposto un *Annual International Inspectorate Summit*, quale occasione per informare gli ispettori dei siti produttivi sugli eventi avversi al fine di ottenere un maggior controllo a monte del processo produttivo. Si è poi stabilito di fissare regole lungo la catena di distribuzione al fine di sviluppare metodi di screening semplici ed affidabili. In tal senso l'Italia, già dal 2005, ha sviluppato il Progetto tracciabilità del farmaco[9] che consente il monitoraggio di tutte le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo.

Non si può ancora affermare con sicurezza se la contaminazione sia stata intenzionale, e in tal senso alcuni autori hanno ipotizzato una speculazione per ridurre i costi di produzione da parte dei produttori cinesi di eparina, o una misura fraudolenta per far fronte ad una carenza di materia prima per le epidemie nei maiali nel corso del 2007[10,11]. Resta il fatto che quello della contraffazione è forse diventato un problema complessivo della globalizzazione (e come in questo caso, non dei generici, ma dei farmaci di marca), per cui la soluzione coinvolge non solo le strutture che si occupano di farmaceutica ma tutti i protagonisti del mercato. bif

Bibliografia

1. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. 10ª edizione italiana. Milano: McGraw-Hill, 2003; 1443-47.
2. Food and Drug Administration www.fda.gov/bbs/topics/news/heparin/heparinmaps.html (accesso verificato il 16/05/2008).
3. Kishimoto T, Viswanathan K, Ganguly T, et al. Contamined heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. New Engl J Med 2008; [Epub ahead of print].
4. Agenzia Italiana del Farmaco – Comunicato stampa n°74 del 12 Marzo 2008 www.agenziafarmaco.it/allegati/com_stampa_120308.pdf (accesso verificato il 16/05/2008).
5. Agenzia Italiana del Farmaco – Comunicato stampa n°76 del 1 Aprile 2008 www.agenziafarmaco.it/allegati/com_stampa_010408.pdf (accesso verificato il 16/05/2008).
6. Agenzia Italiana del Farmaco – Comunicato stampa n°79 del 22 Aprile 2008 www.agenziafarmaco.it/allegati/com_stampa79.pdf (accesso verificato il 16/05/2008).
7. Guerrini M, Beccati D, Shriver Z, et al. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. Nat Biotechnol 2008; Pubblicato on line: www.nature.com/nbt/journal/vaop/ncurrent/full/nbt1407.html (accesso verificato il 19/05/2008).
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Primo Piano-Eparine: il punto della situazione in Italia. www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/primo_piano013.html (accesso verificato il 16/05/2008).
9. Ministero della Salute. Tracciabilità del farmaco. www.ministerosalute.it/tracciabilita/tracciabilitaDett.jsp?id=1&label=progetto (accesso verificato in data 21/05/2008).
10. Committee on Energy and Commerce Subcommittee on Oversight and Investigations. The heparin disaster: Chinese counterfeits and American failures. April 29, 2008. http://energycommerce.house.gov/cmte_mtgs/110-oi-hrg.042908.Heparin.shtml (accesso verificato il 16/05/2008).
11. Sue Hughes. Heparin Contamination Was Deliberate Act to Cut Costs? www.theheart.org/article/860617.do (accesso verificato il 16/05/2008).

Bif watch

Guest authorship e ghostwriting, il caso rofecoxib

La recente controversia legale nei confronti della Merck & Co Inc per il caso rofecoxib ha fornito un'opportunità unica per analizzare la pratica di *guest authorship* e *ghostwriting* legate alla ricerca e alla promozione del farmaco. È stata definita *guest authorship* l'acquisizione della paternità di un articolo senza aver svolto il ruolo di autore. In un'indagine condotta su 6 riviste mediche con *peer-review*, questa pratica è stata rilevata nel 16% degli articoli di ricerca clinica, nel 26% delle revisioni, nel 21% degli editoriali, nonché nel 41% delle revisioni Cochrane. Per *ghostwriting* si intende la pratica di non indicare, come autore, un individuo che ha dato un contributo sostanziale alla ricerca o alla stesura di un articolo. È stato rilevato questo fenomeno nel 13% degli studi clinici, nel 10% delle revisioni, nel 6% degli editoriali, e nell'11% delle revisioni Cochrane.

L'obiettivo dello studio preso in esame è stato effettuare un controllo dei documenti legali, tramite un'analisi *case study*, e una revisione della letteratura medica per rilevare la presenza di *guest authorship* e *ghostwriting* legata al caso rofecoxib. Sono stati esaminati circa 250 documenti ritenuti rilevanti per la ricerca.

Conclusioni. La revisione dei documenti aziendali dimostra che gli autori degli articoli relativi agli studi clinici sul rofecoxib erano principalmente impiegati dell'azienda, ma questi articoli sono stati spesso attribuiti a ricercatori appartenenti al mondo accademico, che figuravano come primo autore del pezzo senza dichiarare, molto spesso, il finanziamento offerto loro dall'industria. Le revisioni invece sono state il più delle volte preparate da autori ignoti e l'authorship dell'articolo è stata successivamente attribuita a ricercatori del mondo accademico che non hanno sempre svelato il sostegno finanziario dell'industria.

Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation. JAMA 2008; 299: 1800-12.

Restrizione d'uso degli SSRI e incidenza di suicidio nei giovani

Nel 2003, l'Agenzia regolatoria britannica ha disposto un provvedimento per la controindicazione dei farmaci a base di paroxetina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Azioni simili sono state intraprese da altri paesi, tra cui l'Italia. La decisione si è basata su una revisione dei dati provenienti da trial i quali segnalavano un aumento di atteggiamenti suicidari nei giovani trattati con il farmaco.

Il dibattito è stato molto acceso circa il bilancio rischi/benefici degli antidepressivi nei giovani. Infatti, alcuni specialisti della salute mentale si sono detti seriamente preoccupati che una riduzione nella prescrizione di SSRI possa causare un aumento dei livelli di depressione non trattata.

Lo studio preso in esame valuta l'impatto di diversi modelli di impiego degli antidepressivi sull'incidenza di autolesionismo e suicidio nei giovani del Regno Unito, in seguito all'azione regolatoria intrapresa nel 2003.

I ricercatori rivelano come le prescrizioni di antidepressivi siano duplicate tra il 1999 e il 2003, mentre l'impiego degli stessi farmaci si è precipitosamente ridotto tra il 2004 e il 2005. Queste modifiche nelle prescrizioni non risultano associate a cambiamenti in azioni suicidarie e autolesionismo nei giovani. Tra il 1999 e il 2005 la riduzione per anno di suicidi nei giovani di 12-17 anni è stata pari a –3,9% (IC 95%: da –6,2% a –1,5%) nei maschi, e –3,0% (IC 95%: da –6,6% a 0,6%) nelle femmine, senza alcuna indicazione di modifica sostanziale nel tasso di suicidi durante il periodo menzionato. Analogamente, l'incidenza di ospedalizzazioni per autolesionismo negli anni 1999-2005 ha rivelato un aumento percentuale per anno pari a 1,1% (IC 95%: da –0,5% a 2,7%) nei maschi e di 5,7% (IC 95%: da 3,6% a 7,8%) nelle femmine, e nuovamente non vi è stata alcuna evidenza statistica di modifiche sostanziali nel tasso di autolesionismo dopo l'azione regolatoria intrapresa nel 2003.

Conclusioni. Nel Regno Unito non è stato rilevato alcun cambiamento nell'incidenza di mortalità dovuta a suicidio o di ospedalizzazioni per autolesionismo in seguito all'azione regolatoria adottata per controindicare l'impiego di SSRI nei giovani al di sotto dei 18 anni.

Wheeler BW, Gunnell D, Metcalfe C, Stephens P, Martin RM. The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. BMJ 2008; 336: 542-5.

Effetti delle statine in pazienti con malattia renale cronica

La dislipidemia è uno dei principali fattori, con l'ipertensione, il diabete e il fumo, implicati nell'aumento del rischio cardiovascolare associato alla malattia renale cronica e alla progressione del danno renale.

La metanalisi ha valutato i benefici e i danni della somministrazione di statine in pazienti con malattia renale cronica. Sono stati inclusi nell'analisi 50 studi clinici randomizzati e quasi-randomizzati, definendo tali gli studi nei quali l'assegnazione dei pazienti alle diverse forme di trattamento non è stata fedelmente random. La somministrazione di statine è stata confrontata verso placebo o verso altre statine in 30.144 pazienti con insufficienza renale cronica. Dei 50 studi selezionati, e dei 54 confronti complessivi, 26 hanno confrontato le statine verso placebo o nessun trattamento in pazienti pre-dializzati, 11 in pazienti dializzati e 17 in pazienti trapiantati.

Le statine, confrontate con il placebo, riducono significativamente il colesterolo totale (42 studi, 6390 pazienti, IC 95% da -47,25 a –37,32), il colesterolo LDL (39 studi, 6216 pazienti, IC 95% da –47,25 a –38,40) e la proteinuria (6 studi, 311 pazienti, IC 95% da -0,73 a –0,52), ma non migliorano il tasso di filtrazione glomerulare (11 studi, 548 pazienti, IC 95% da –2,32 a –5,28).

In 43 studi che hanno coinvolto 23.266 pazienti il rischio relativo (RR) per gli eventi fatali è risultato 0,81 (IC 95% 0,73–0,90) e in 8 studi con 22.863 pazienti il RR è risultato uguale a 0,78 (IC 95% 0,73-0,84), per gli eventi non fatali. La metanalisi ha evidenziato che le statine non hanno effetti statisticamente significativi su tutte le cause di mortalità (44 studi, 23.665 pazienti, RR=0,92 (IC 95% 0,82-1,03).

Conclusioni. Le statine riducono la concentrazione lipidica e gli end point cardiovascolari nei pazienti con malattia renale cronica, senza relazione con lo stadio di patologia renale. Le statine non portano benefici considerando tutte le cause di mortalità, per cui il ruolo delle statine in prevenzione primaria in pazienti con malattia renale cronica deve essere ancora stabilito. Gli autori riflettono sulla potenza statistica inadeguata e sul fatto che i pazienti in uno stadio di insufficienza renale compreso tra 3 e 5 sono in generale sotto-studiati. L'effetto protettivo renale delle statine è incerto, perché i dati desunti dagli studi sono scarsi e gli outcome sono viziati da bias. Le statine sono sicure rispetto all'epatotossicità, alla rabdomiolisi e all'effetto da sospensione del trattamento.

Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. BMJ 2008; 336: 645-51.

Studi clinici oncologici interrotti prematuramente: a beneficio dei pazienti o dell'industria?

Rispetto al recente passato, gli studi clinici sui farmaci oncologici sono ben disegnati e fondati su end point "robusti", quali la sopravvivenza, ma spesso si concludono prematuramente.

È stata condotta una ricerca sistematica in letteratura degli studi oncologici pubblicati negli ultimi 11 anni contenenti un'analisi *ad interim*. Gli studi sono stati valutati sulla base di criteri predefiniti con lo scopo di effettuare una valutazione degli studi oncologici interrotti prematuramente per apparente beneficio. L'uso dei dati ottenuti dagli studi interrotti prematuramente a fini registrativi sia all'Agenzia europea dei medicinali (EMEA) sia alla Food and Drug Administration (FDA) ha costituito l'obiettivo secondario.

Sono stati analizzati 25 studi oncologici randomizzati e controllati. In più del 40% dei casi l'end point primario era la sopravvivenza. È stato stimato che come conseguenza dell'interruzione precoce di questi studi in seguito all'analisi *ad interim* sono stati "risparmiati" circa 3300 pazienti/eventi. La mediana dell'intervallo di tempo tra la fine dell'arruolamento (che coincide approssimativamente con la fine dello studio) e la pubblicazione su rivista era di 22 mesi. Il 56% degli studi interrotti, a seguito di analisi *ad interim*, è stato pubblicato negli ultimi 3 anni; più del 78% di questi è stato utilizzato a fini registrativi all'EMEA e all'FDA.

Conclusioni. L'interruzione anticipata di uno studio non garantisce che tutti i pazienti abbiano immediato accesso al farmaco, traendone quindi beneficio (assumendo che un beneficio esista), se il risultato degli studi non viene immediatamente diffuso all'intera comunità scientifica. Un ritardo medio di due anni nella pubblicazione dei risultati di questi lavori appare più in linea con ragioni di confidenzialità tipiche dei meccanismi di protezione della proprietà intellettuale. Solo gli studi portati a termine possono fornire il massimo livello di evidenza trasferibile alla normale pratica clinica senza necessità di ulteriori studi confermativi.

Trotta F, Apolone G, Garattini S, Tafuri G. Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? Ann Oncol 2008; [Epub ahead of print].

Cosa i medici vogliono sapere e come cercano le informazioni

Intervista a Karen Davies*
*Department of Information Science,
Loughborough University,
Loughborough, Leicestershire, UK.

Conoscere meglio il modo attraverso il quale i medici e i farmacisti curano il proprio aggiornamento: questo è l'obiettivo di numerosi studi condotti negli ultimi anni, i cui risultati permettono oggi di progettare programmi di educazione continua più vicini alle esigenze del personale sanitario. Karen Davies ha prodotto una sintesi delle principali ricerche effettuate tra il 1996 e il 2006, pubblicata in forma di rassegna narrativa su una importante rivista specializzata internazionale°. L'intervista con la ricercatrice britannica è l'occasione per tornare su un argomento – quello dell'efficacia della educazione continua in medicina – che vede l'Agenzia Italiana del Farmaco particolarmente coinvolta.

° Davies K. The information-seeking behaviour of doctors: a review of the evidence. Health Info Libr J 2007; 24: 78-94.

Cosa spinge il medico a cercare informazioni?

Direi che sono tre i fattori principali, tra loro connessi al punto che non dovrebbero essere considerati individualmente. Mi riferisco ai bisogni formativi, alla ricerca della letteratura e alle risorse disponibili. Se non ci sono bisogni formativi espliciti, non c'è la motivazione a cercare nella letteratura. Allo stesso modo, l'impossibilità di accedere alle fonti o una scarsa capacità di effettuare le ricerche elettroniche possono condizionare il modo con cui vengono soddisfatte le esigenze di conoscenza.

Il medico avverte spesso il bisogno di informarsi?

Dai risultati delle ricerche disponibili, la frequenza con cui si manifestano i bisogni informativi varia da 0,16 a 1,27 interrogativi sollevati per ciascun paziente visitato. Si tratta di una variabilità che può dipendere sia dalle diverse specialità mediche esaminate, sia dalle metodologie utilizzate negli studi. I dati che abbiamo non ci permettono di stabilire le ragioni esatte di risultati così diversi.

Che genere di interrogativi sorgono durante il lavoro clinico?

Arroll et al.[1] hanno valutato la complessità delle domande che si pongono i medici, arrivando a concludere che nel 60% dei casi sono di tipo unico (in altre parole, riguardano singole questioni), come il corretto dosaggio di un medicinale. A questo genere di interrogativi il medico dovrebbe poter rispondere già con una minima preparazione all'uso del computer e alla selezione delle fonti da cui attingere le informazioni. Di conseguenza, l'educazione continua del medico dovrebbe essere focalizzata sulle risorse che possono essere utilizzate con efficacia già con una competenza di base, per chiarire problemi semplici, come quelli prima accennati.

I bisogni formativi espressi dal medico riflettono sempre le reali lacune nella loro preparazione?

In realtà, ciò che il medico percepisce come esigenza informativa può non rispecchiare le reali necessità. In uno studio condotto da Ebell e White[2], i bisogni formativi dei medici erano inferiori alle reali esigenze. Chiedendo al medico dei suoi bisogni formativi al termine di una visita al paziente, si metteva in luce una situazione diversa da quella che risultava dai questionari autosomministrati dai partecipanti allo studio: un maggior numero di lacune avvertite nel primo caso.
Un'altra questione è quella legata ai bisogni formativi non percepiti o inespressi, che non sono riconosciuti come tali; in altre parole, il medico non sa di avere delle lacune nella sua preparazione.

Quali sono i maggiori ostacoli alla ricerca di informazioni?

La barriera principale è il tempo. È difficile stimare il tempo necessario per la ricerca di un'informazione. Quindici anni or sono, si doveva mettere in programma una visita in biblioteca e scartabellare l'*Index Medi-*

cus e poi sfogliare le riviste sugli scaffali. Dall'introduzione delle banche dati elettroniche, il tempo trascorso alla ricerca delle migliori prove nella letteratura è radicalmente diminuito, dal momento che gli utenti possono accedere alle risorse elettroniche via internet.
Comunque, è importante integrare una giusta strategia di ricerca con la consultazione di fonti informative pertinenti e appropriate. Assicurarsi che i medici abbiano le competenze necessarie per ricercare in maniera efficace dovrebbe minimizzare il tempo da loro impiegato nel localizzare le informazioni significative. Ciò è particolarmente importante in quanto, in determinate e delicate situazioni, i medici non hanno tempo di contattare un documentarista bibliotecario e devono quindi reperire da soli le evidenze; ciò accade, per esempio, quando l'interrogativo al quale si cerca risposta sorge durante l'orario di chiusura della biblioteca.
Fa spavento pensare che i medici possano solo portare a termine ricerche sbrigative e "alla meno peggio" per problemi di tempo.

Allora: cosa accade quando le ricerche di informazioni non portano risultati?
È un serio elemento di preoccupazione. Non riuscire a trovare un'informazione può far concludere che quella stessa informazione non esista. Invece, può esistere benissimo ma la strategia di ricerca essere inefficace. Tutto ciò può indurre nel medico una visione errata del contenuto e dei temi trattati da una particolare risorsa.

Quali sono le fonti preferite dai medici?
In media, dagli studi che ho analizzato, si può dire che il medico fa soprattutto ricorso ai trattati di medicina (nel 39% dei casi) e ad altre persone (25%). I computer sarebbero usati nel 13% dei casi, ma la percentuale più elevata, il 53%, risulta dalla ricerca pubblicata più di recente, nel 2005, da Schilling et al.[3]. Con l'espressione "altre persone" dobbiamo intendere i colleghi e altri professionisti sanitari.

Secondo lei, possiamo considerare i trattati e le monografie una fonte efficace per il lifelong learning in medicina?
Non sempre sono fonti ottimali per la evidence-based practice per il possibile inadeguato aggiornamento. Questo conta poco se l'informazione che cerchiamo riguarda aspetti generali, di background, che possono essere reperiti nei trattati. Diventa un problema quando siamo alla ricerca di informazioni che possono cambiare rapidamente, come le indicazioni di esami diagnostici o le strategie terapeutiche, specialmente in tema di farmaci.

Comunque, nel mondo reale, i medici non si sono ancora del tutto affidati alle risorse informatiche.

Cosa ne pensa delle informazioni fornite dai colleghi?
Come dicevamo in precedenza, i medici classificano le "altre persone" al secondo posto tra le fonti preferite. La facilità del contatto e la possibilità di uno scambio di vedute vanno a costituire il mezzo ideale e più "sociale" per raccogliere le informazioni. Sfortunatamente, risposte di questo tipo possono non essere basate su prove affidabili. È più probabile che si tratti di opinioni personali, quelle che nella gerarchia delle evidenze troviamo al gradino più basso. Comunque, nel mondo reale, i medici non si sono ancora del tutto affidati alle risorse informatiche.

Oltre 500 articoli medico-scientifici pubblicati ogni giorno: sopravvivranno gli operatori a questo tsunami di informazione?
I medici possono davvero partire con troppo poca conoscenza (e con bisogno formativo) e rapidamente essere inondati da informazione spesso irrilevante o inattendibile. I progressi compiuti di recente nella disseminazione delle conoscenze, come le newsletter elettroniche, le tecnologie definite "push" (quelle in cui le informazioni sono inviate ai destinatari senza che siano state richieste) e i feed RSS, hanno fatto aumentare la mo-

le di informazioni ricevute dagli operatori sanitari. Di fatto, il compito più difficile oggi è localizzare l'informazione necessaria all'interno del flusso di informazione ricevuta. È un problema particolarmente importante in campo sanitario, se è vero che le conoscenze derivanti dalla ricerca biomedica raddoppiano ogni venti anni.

Sarebbe virtualmente impossibile per uno staff sanitario memorizzare tutte le conoscenze necessarie per la gestione dei pazienti esaminati nel corso dell'intera vita professionale. Perciò, i medici devono essere capaci di rinfrescare la propria memoria e aggiornare il proprio sapere in modo efficiente ed efficace. C'è così tanta informazione disponibile che il non saper effettuare una ricerca bibliografica o l'avere difficoltà di accesso alla Rete possono impedire di trovare ciò che serve. Gli operatori sanitari devono essere consapevoli che saper tradurre un interrogativo clinico nella strategia di una ricerca fattibile è una competenza fondamentale, ma è difficile da conseguire. I medici con poca esperienza di ricerca usano termini impropri per le loro *search*, interrogano banche dati inadatte allo scopo o errate, commettono errori nella scrittura dei vocaboli, utilizzano operatori (AND, OR, NOT) inappropriati e i nomi commerciali dei farmaci al posto dei principi attivi.

Tutto ciò può davvero far fallire la ricerca delle informazioni necessarie. bif

Bibliografia

1. Arroll B, Pandit S, Kerins D, et al. Use of information sources among New Zealand family physicians with high access to computers. J Fam Pract Online 2002; 51:8. www.jfponline.com/Pages.asp?AID=1261&UID (accesso verificato il 02/04/2008).
2. Ebell MH, White L. What is the best way to gather clinical questions from physicians? J Med Library Assoc 2003; 91: 364-6.
3. Schilling LM, Steiner JF, Lundahl K, et al. Residents' patient-specific clinical questions: opportunities for evidence-based learning. Acad Med 2005; 80: 51-6.

A proposito di... | Talidomide

In Italia non sono disponibili specialità medicinali contenenti talidomide; la principale fonte di approvvigionamento di farmaci contenenti talidomide è tuttora rappresentata dall'importazione dall'estero regolarmente autorizzata.

Recentemente l'Agenzia europea dei medicinali ha dato parere favorevole alla commercializzazione di una specialità medicinale contenente talidomide e di un suo analogo la lenalidomide[1,2].

Condizione per la commercializzazione è che le singole Autorità nazionali europee approvino uno specifico piano di prevenzione della gravidanza e di minimizzazione del rischio, solo allora potrà ritenersi concluso l'iter autorizzativo, che in Italia si chiuderà solo dopo l'approvazione definitiva della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e della Commissione Prezzi e Rimborso (CPR).

Attualmente per l'importazione delle specialità contenenti la talidomide bisogna riferirsi al Decreto Ministeriale dell'11/02/97, che detta i requisiti e le procedure per l'importazione di farmaci non ancora autorizzati in Italia.

L'importazione deve essere richiesta agli Uffici di Sanità marittima, aerea, di confine e di dogana interna del Ministero della Salute; le specialità importate devono essere impiegate secondo le indicazioni terapeutiche autorizzate nel Paese di provenienza. Nei casi in cui l'impiego della talidomide sia al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate nel Paese di provenienza, la fornitura di questi medicinali è dettata dal Decreto Legge 8/05 2003 (G.U. n. 173 del 28/7/03) noto come *decreto dell'uso compassionevole* dei farmaci.

In questo caso la ditta produttrice può fornire il medicinale gratuitamente sulla base di un protocollo in cui siano documentate le motivazioni cliniche, i dati relativi all'efficacia, alla tollerabilità e così via; per l'ingresso del farmaco presso gli uffici doganali dovrà essere presentata anche l'approvazione del comitato etico competente. •

Bibliografia

1. www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Thalidomide_2877308en.pdf (accesso verificato il 20/05/08).
2. www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/038804en.pdf (accesso verificato il 20/05/08).

I medici usano il computer?

Tredici volte su cento. Questa la probabilità che un medico utilizzi un computer per cercare un'informazione, secondo uno studio citato da Karen Davies nell'intervista pubblicata su questo fascicolo del *Bif*. Beninteso, si tratta di numeri da aggiornare, dal momento che più passa il tempo, più aumenta la familiarità del medico e del farmacista con l'informatica. Ma cosa sappiamo della capacità e della disponibilità del personale sanitario a usare un computer?

Diciamolo subito: i dati non sono molti e, come spesso accade, sono condizionati da chi li raccoglie. In altre parole, se a condurre l'indagine è un'azienda o un'agenzia attiva nel settore delle nuove tecnologie è probabile che i risultati siano più incoraggianti, dimostrando un uso più diffuso e consapevole. In questi anni, però, sono state svolte diverse ricerche da enti e istituzioni poco o affatto influenzati da interessi di tipo commerciale e politico-culturali. È il caso, per esempio, dello studio del Censis su *I medici e l'innovazione farmacologica* nel cui ambito sono stati esplorati – sebbene in maniera non particolarmente approfondita – i rapporti tra i clinici e i PC. "I medici si servono degli strumenti informatici per lo più nel razionalizzare la gestione del loro lavoro, utilizzano infatti il computer per compilare e consultare le cartelle cliniche nel 71,5% dei casi, e per registrare le loro prescrizioni farmacologiche nel 61,9% dei casi"[1]. Sorprende, in un certo senso, l'uniformità dei dati: poca differenza tra dottori e dottoresse, così come tra nord e sud del Paese, anche se nel Meridione le percentuali scendono quasi del 10% nel caso dell'uso del PC per preparare cartelle cliniche.

Ma usare il computer per raccogliere i dati del malato dà dei vantaggi? Numerosi autori suggeriscono un rapporto diretto tra la frequenza d'uso del PC a questo scopo e la completezza della documentazione clinica; si tratta di dati coerenti tra rilevazioni effettuate in ambito clinico[2] e nel setting infermieristico[3]. L'esaustività della raccolta dati migliora con l'esperienza. Inoltre, poter contare su una griglia già strutturata all'interno della quale implementare i dati favorisce una maggiore accuratezza e affidabilità[4]. Piuttosto, i sistemi informatizzati di raccolta dati non è detto che aiutino a risparmiare tempo, né a prendere decisioni rapidamente. Come sottolinea una revisione sistematica che ha considerato 89 studi sull'impatto assistenziale della cartella clinica elettronica[5], c'è il sospetto che possa addirittura comportare dei ritardi nella dispensazione dei medicinali.

Nonostante tutto, l'uso del computer non sembra modificare sostanzialmente la relazione tra medico e utente; da un'indagine della Commissione Europea sull'Information Technology nella medicina generale[6] sappiamo che il 66% dei *general practitioners* di 27 nazioni del Vecchio Continente non sempre usa il PC durante il colloquio con il paziente, probabilmente perché ad essere archiviate elettronicamente sono in primo luogo informazioni a carattere anagrafico e amministrativo, più che clinico. In quest'ultimo caso, a essere memorizzate sono soprattutto la prescrizione di esami diagnostici e di medicinali, nonché l'eventuale

presenza di allergie (85%) e i risultati degli esami di laboratorio (81%).

La diffidenza del medico nei confronti del computer non è dunque stata superata? Sembrerebbe di sì a leggere interventi come quello uscito sul *BMJ* natalizio del 2007[7]: il PC è il tuo dominatore, sostengono gli autori, e il suo scopo principale è tenerti il più possibile lontano dai tuoi pazienti, nonché somministrarti un mini-mental test ogni qualvolta si renda necessario ricordare una password; sei ostaggio di amici e pazienti che ti chiamano nel giro di pochi minuti se non rispondi a una mail… Al di là dell'ironia, c'è la realtà di un rapporto medico-malato che si sostanzia in un rapporto sociale più che in una semplice funzione cognitiva[8]; della complessità e ricchezza semantica della narrazione del paziente, irriducibile in codici e stringhe di frasi tra loro sconnesse[9]; la lettura al computer consuma il 40% di tempo in più di quella su carta e, in un'epoca di economia dell'attenzione, non è una buona notizia.

Uno studio appena pubblicato sul NEJM dimostra che anche negli USA i medici "informatizzati" non sono molti[10]. È molto probabile che le cose cambieranno non appena medici, farmacisti, infermieri si troveranno a operare in un contesto in cui la condivisione in rete delle informazioni sarà considerata una componente essenziale dell'assistenza sanitaria e nel quale saremo tutti consapevoli dell'importanza dell'espressione che Frank Sullivan e Jeremy Wyatt hanno ripreso sottolineandone l'importanza anche per la Sanità: *Write Once, Read Many*[11]. bif

bifad

> Bifad propone un nuovo caso clinico da risolvere ogni settimana. Gli ultimi pubblicati vanno dal monitoraggio degli antipsicotici alla rinofaringite con effetto avverso da farmaci in pediatria, dal rischio di fratture da glitazoni all'interazione farmacologica tra succo di pompelmo e ciclosporina.

> 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.

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

http://aifa.progettoecce.it

Bibliografia

1. Forum per la Ricerca biomedica. I medici e l'innovazione farmacologica. Roma: 2005.
2. Porcheret M, Highes R, Evans D, et al. Data quality of general practice electronic health records: the impact of a program of assessments, feedback, and training. J Am Med Inf Associac 2004; 11: 78-86.
3. Daly JM, Buckwalter K, Maas M. Written and computerized care plans. Organizational processes and effect on patient outcomes. J Gerontol Nurs 2002; 28: 14-23.
4. Cheung NT Fung V, Chow YY, et al. Structured data entry of clinical information for documentation and data collection. Medinfo 2001; 10: 609-13.
5. Hayrinen K, Saranno K, Nykanen P. Definition, structure, content, use, and impact of electronic health records: a review of the research literature. Int J Med Informatics 2008; 77: 291-304.
6. European Commission. Benchmarking ICT use among General Practitioners in Europe - Final Report. Bonn: 2008. www.innovation.public.lu/html/publication/publication_detail.jsp?idUrl=2262 (accesso verificato il 02/07/2008).
7. Isaacs D, Isaacs S, Fitzgerald D. A day in a life of a doctor: the computer. BMJ 2007; 335: 1304.
8. Berg M. Medical work and the computer-based patient record. Methods Inf Med 1998; 37: 294-301.
9. Kay S, Purves IN. Medical records and other stories: a narratological framework. Methods Inf Med 1996; 35: 72-87.
10. http://content.nejm.org/cgi/content/full/359/1/50?query=TOC
11. Sullivan F, Wyatt JC. How computers help make efficient use of consultations. BMJ 2005; 331: 1010-12.

Fibrosi sistemica nefrogenica e gadolinio

Riassunto

La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF, dall'inglese *Nephrogenic Systemic Fibrosis*), nota anche con il nome di dermatopatia nefrogenica fibrosante, è una malattia sistemica descritta di recente esclusivamente in pazienti con grave disfunzione renale. È caratterizzata da un interessamento fibrotico della pelle simile alla sclerodermia, interessamento che successivamente coinvolge anche altri organi. La storia naturale della malattia non è ancora conosciuta. Alcuni pazienti riportano un graduale miglioramento della mobilità e un leggero ammorbidimento della cute nel tempo, fenomeno spesso correlato al miglioramento della funzione renale, ma non è stata ancora riportata una guarigione spontanea completa in pazienti con NSF, sebbene siano stati tentati numerosi trattamenti. Alcuni pazienti con NSF (il 5% o meno) mostrano un decorso della malattia estremamente rapido e fulminante, che può esitare in un decesso. Al momento non sono stati riportati casi di NSF in pazienti con funzione renale normale.

Studi recenti hanno correlato fortemente lo sviluppo di NSF all'esposizione a mezzi di contrasto contenenti gadolinio utilizzati nelle indagini di imaging a Risonanza Magnetica. Il meccanismo patogenetico che sarebbe coinvolto non è stato ancora elucidato, ma si suppone che l'insorgenza di questa patologia possa essere legata alla presenza dello ione gadolinio e alla struttura molecolare del singolo agente di contrasto.

Il Pharmacovigilance Working Party ha deciso di controindicare l'uso dei mezzi di contrasto Magnevist® e Omniscan® nei pazienti con grave disfunzione renale (Glomerular Filtration Rate <30 ml/min/1,73 m^2), ed è stata inserita un'avvertenza sull'uso dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio, per questo gruppo di pazienti, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutti gli altri prodotti contenenti gadolinio utilizzati nella Risonanza Magnetica per immagini.

Recentemente è stato riportato il primo caso di NSF sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Abstract

Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) also known as nephrogenic fibrosing dermopathy, is a systemic disease recently described exclusively in patients with severe renal failure. It is characterized by progressive scleromyxedema-like fibrotic involvement of the skin, and later on of other organs. The natural history of the disease is not well known. Some patients report a gradual improvement in mobility and slight softening of the skin over time, often correlated to the improvement in renal function, but complete spontaneous healing in patients affected by NSF has not been reported yet, although different treatments have been used. Some patients with NSF (5% or less) have an exceedingly rapid and fulminant disease course that may result in death. At the moment, no cases of NSF have been reported in patients with normal renal function.

Recent reports have strongly correlated the development of NFS with exposure to gadolinium-containing Magnetic Resonance imaging contrast agents. The pathogenetic mechanism involved has not been clarified yet, but it is supposed that the insurgence of this pathology could be linked to the presence of the gadolinium ion and to the molecular structure of the individual contrast agent.

The Pharmacovigilance Working Party has decided to contraindicate the use of the contrast agents Magnevist and Omniscan in patients with severe renal failure (Glomerular Filtration Rate <30 ml/min/1,73 m^2), and a warning on the use of gadolinium-containing contrast agents in this group of patients has been included in the Summary of Product Characteristics of all the other products containing gadolinium used in Magnetic Resonance imaging.

The first case of NSF has been recently reported in the Italian Pharmacovigilance Database.

Introduzione

La fibrosi sistemica nefrogenica (NSF – *Nephrogenic Systemic Fibrosis*) è una patologia sistemica rara ad esito spesso fatale descritta solo recentemente e pertanto ancora poco conosciuta. Identificata per la prima volta nel 1997 e denominata inizialmente Dermopatia Nefrogenica Fibrosante[1], si manifesta dapprima a livello cutaneo con seguente coinvolgimento sistemico, e presenta affinità cliniche alla sclerodermia. Ad oggi è stata diagnosticata solamente in pazienti con grave disfunzione renale (Glomerular Filtration Rate [GFR]< 30 ml/min/1,73 m^2) e in pazienti che hanno avuto o che sono in attesa di trapianto di fegato. Al momento non sono stati riportati casi di insorgenza di NSF in pazienti con funzionalità renale normale.

Sebbene non siano state ancora identificate le cause che determinano l'insorgenza di questa malattia, studi recenti hanno correlato fortemente lo sviluppo di NSF all'esposizione ai mezzi di contrasto (MdC) contenenti gadolinio (Gd) utilizzati nelle indagini di imaging a risonanza magnetica (RM)[2,3]. Ad oggi, nel mondo, sono stati associati all'utilizzo di questi MdC più di 200 casi di NSF[4], anche se sono stati descritti alcuni casi di NSF insorti in pazienti con insufficienza renale mai esposti a Gd[5].

Nell'ottobre 2007 è stata inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza italiana una scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ad un MdC contenente Gd, in cui la reazione avversa descritta era l'insorgenza di progressiva e invalidante rigidità sottocutanea e muscolare, accompagnata da dolore diffuso, e la biopsia cutanea ha fornito un quadro compatibile con la NSF. Si tratta del primo caso di NSF segnalato nel nostro Paese: va però sottolineato che potrebbe essere in atto un fenomeno di sottosegnalazione dovuto all'attuale scarsa conoscenza della patologia e quindi ad un inadeguato riconoscimento della sintomatologia.

I MdC contenenti Gd sono stati immessi in commercio per la prima volta nei primi anni '80, e da allora ad oggi le indagini di RM effettuate con questi MdC sono state stimate in circa 200 milioni[3], il che significa che il 40-50% delle RM normalmente effettuate ne prevede l'utilizzo: risulta evidente l'importanza di un'attenta considerazione di questa possibile correlazione eziopatogenica.

Mezzi di contrasto con gadolinio

I MdC contenenti Gd, elemento di transizione delle terre rare (lantanidi), sono costituiti da uno ione gadolinio (GdO^{3+}) dotato di notevole suscettibilità magnetica perché presenta ben 7 elettroni spaiati negli orbitali più esterni. Lo ione GdO^{3+} è di per sé altamente tossico, per cui viene legato a delle sostanze chelanti che hanno appunto lo scopo di evitare il rilascio dello ione libero nell'organismo.

A seconda delle caratteristiche chimico-fisiche del chelante[6], i MdC a base di Gd si distinguono in: MdC che presentano una struttura molecolare lineare e non hanno carica molecolare (Omniscan® e OptiMARK®, quest'ultimo disponibile solo in USA), MdC che presentano struttura lineare e sono dotati di carica molecolare (Magnevist®, MultiHance®, Primovist® e Vasovist®), e quelli che hanno struttura ciclica con carica molecolare (Gadovist® e ProHance®) o senza carica molecolare (Dotarem®). I primi, a struttura lineare, sembra abbiano una maggiore probabilità di rilasciare nell'organismo ioni liberi GdO^{3+}, e dove è assente la carica molecolare la possibilità è ancora maggiore (Omniscan®). La struttura ciclica sembra impedire la rottura tra il ligando e lo ione, e anche qui la presenza di carica molecolare determina una suscettibilità al fenomeno ancora minore (Dotarem®).

Ad oggi, la maggior parte dei casi di NSF è stata associata ai MdC Omniscan®, OptiMARK® e Magnevist®, e nessun caso di NSF è stato associato agli altri MdC contenenti Gd.

Il quadro sintomatologico di NSF si sviluppa in un arco di tempo che va da alcuni giorni a parecchi mesi dall'esposizione al MdC.

Patogenesi e caratteristiche cliniche

Il meccanismo con cui gli ioni liberi di Gd potrebbero innescare il processo patogenico alla base dell'insorgenza della NSF è ancora in fase di studio, ma si ipotizza che il loro deposito nei tessuti e negli organi possa scatenare l'evento fibrotico.

L'insufficienza renale potrebbe essere una concausa importante in quanto l'eliminazione dall'organismo dei MdC contenenti Gd avviene principalmente attraverso l'emuntorio renale, per cui il rallentamento di tale processo (emivita di eliminazione nella insufficienza renale grave fino a 20 volte maggiore rispetto ai volontari sani) esporrebbe maggiormente il paziente al pericolo di rilascio dello ione Gd libero[3].

Il quadro sintomatologico di NSF si sviluppa in un arco di tempo che va da alcuni giorni a parecchi mesi dall'esposizione al MdC. I primi sintomi sono rappresentati dalla comparsa sulla pelle di larghe aree, a localizzazione spesso simmetrica, che presentano indurimento della cute, lenta insorgenza di placche e papule, con o senza alterazione del pigmento. Le zone interessate sono più frequentemente quelle degli arti e più raramente del tronco; la pelle si presenta ispessita e legnosa al tatto e talvolta la sua superficie può assumere un aspetto "a buccia d'arancia". I pazienti possono avvertire bruciore, prurito o acute fitte di dolore nelle zone colpite; mani e piedi possono divenire edematosi, con comparsa di lesioni a forma di vescica[1,3].

Le biopsie cutanee mostrano un aumento della numerosità dei fibroblasti, l'alterazione del pattern normale dei fasci di collagene e spesso un incremento dei depositi di mucina nel derma. Col progredire della malattia l'ispessimento della pelle può impedire i movimenti delle articolazioni con possibile conseguente incapacità di allungamento delle stesse ed infine immobilità. Oltre alla cute vengono di seguito interessati altri organi, quali i polmoni, il fegato, i muscoli ed il cuore. Nel 5% circa dei pazienti la malattia ha uno sviluppo molto rapido (qualche mese dall'esposizione al MdC)[4].

La NSF sembra manifestarsi in egual misura in maschi e femmine. È stata osservata anche nei bambini e negli anziani, ma tende ad interessare più frequentemente i pazienti adulti. La NSF è stata identificata in soggetti di etnie diverse in Nord America, Asia e Europa; in particolare, in Europa sono stati segnalati casi di NSF nel Regno Unito, nei Paesi Bassi, in Francia, Belgio, Austria e Danimarca[5]. Oltre alla malattia renale, le condizioni associate ad NSF includono anomalie della coagulazione e trombosi venosa profonda, chirurgia recente (in particolare chirurgia vascolare), recente rigetto di trapianto di rene e malattia renale a esordio rapido con edema severo delle estremità, terapia con eritropoietina, acidosi metabolica, ipoalbuminemia, proteinuria, diabete[4].

Diagnosi e terapia

La diagnosi della malattia è clinica ma dovrebbe essere confermata dallo studio istopatologico della biopsia cutanea, in cui si dovrebbero evidenziare, oltre alle alterazioni del derma già descritte (aumento dei fibroblasti, presenza di ponti di collagene e incremento dei depositi di mucina), un incremento delle cellule fibroblastiche e CD^{34+}, dei macrofagi, delle cellule dendridiche, della mucina, e anche dell'angiogenesi.

Due studi pubblicati recentemente[7,8] hanno accertato la presenza di Gd nei tessuti di pazienti con diagnosi di NSF, tuttavia il disegno di entrambi gli studi non permetteva di determinare una relazione causale tra presenza di Gd e NSF[3].

Per quanto riguarda la terapia, sebbene siano stati tentati numerosi trattamenti inclusi la plasmaferesi, la dialisi, la terapia fotodinamica, il trattamento con corticosteroidi, talidomide, pentossifillina, su alcuni pazienti o gruppi di pazienti, sembrerebbe che solamente il miglioramento della funzione renale sia in grado di rallentare o arrestare la progressione della malattia[3].

Per quanto riguarda la terapia sembrerebbe che solamente il miglioramento della funzione renale sia in grado di rallentare o arrestare la progressione della malattia.

L'attività regolatoria

Il Comitato Europeo di Farmacovigilanza ha esaminato tutte le segnalazioni di NSF riportate nel mondo, i casi e gli studi pubblicati e i dati sulle differenti proprietà fisico-chimiche dei MdC a base di Gd. Sulla base delle conoscenze oggi disponibili, è stata presa la decisione di controindicare la gadodiamide (Omniscan®) e l'acido gadopentetico, sale dimegluminico (Magnevist®) nei pazienti con grave insufficienza renale e nei pazienti con trapianto di fegato o in attesa di tale trapianto.

È stato raccomandato l'inserimento di un'avvertenza nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sull'uso delle due sostanze nei neonati e nei bambini fino ad 1 anno di età, a causa della loro funzionalità renale immatura.

Nel corso del 2007 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha quindi richiesto l'introduzione negli stampati dei MdC contenenti Gd di informazioni inerenti il rischio di comparsa di NSF dopo somministrazione di questi farmaci nei pazienti con grave disfunzione renale (GFR < 30 ml/min/ $1{,}73m^2$) e delle controindicazioni sopra esposte per l'Omniscan® e il Magnevist®[9].

Recentemente la Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), in collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia (SIN) e l'Associazione Italiana di Neuroradiologia (AIN), ha pubblicato un documento contenente delle raccomandazioni sull'uso degli agenti di contrasto a base di Gd in RM[10]. Nel documento, reperibile sui siti internet delle tre summenzionate Società

scientifiche, viene suggerito un modello comportamentale per la valutazione dell'idoneità del paziente all'indagine RM con MdC contenenti Gd all'interno delle disposizioni vigenti. La SIRM, oltre a sottolineare la primaria importanza di un accurato inquadramento clinico-anamnestico effettuato di concerto con il medico curante/prescrivente e il medico radiologo, suggerisce di effettuare il dosaggio della creatinina sierica e il calcolo del GFR in tutti i pazienti che debbano sottoporsi ad esame di RM con MdC contenenti Gd ed abbiano note anamnestiche sospette per insufficienza renale, dosaggio che diviene indispensabile in tutti i pazienti con storia clinica di insufficienza renale, per definire il grading della malattia (come già previsto dalle recenti disposizioni AIFA in materia).

Il dosaggio della creatinemia non dovrebbe essere anteriore ai 30 giorni dalla data prevista per l'esame col MdC, mentre per il calcolo del GFR viene suggerito l'utilizzo del calcolo stimato del GFR mediante la formula del *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Le raccomandazioni all'utilizzo dei MdC contenenti Gd sono state elaborate sulla base delle conoscenze attuali sull'argomento ma, essendo questa materia complessa ed *in itinere*, viene ricordata l'importanza di un continuo e costante aggiornamento, come pure della sollecita segnalazione di eventuali casi di sospetta NSF.

Le nostre conoscenze sono ancora in evoluzione e la sicurezza dei MdC contenenti Gd è sotto stretto controllo, nell'ottica di un utilizzo sempre più appropriato e sicuro di questi farmaci. bif

Bibliografia

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. Lancet 2000; 356: 1000-1
2. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1104-8.
3. Nortier JL, Del Marmol V. Nephrogenic systemic fibrosis: the need for a multidisciplinary approach. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 3097-101.
4. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy. Disponibile sul sito dell'International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) www.icnfdr.org (accesso verificato il 19/06/2008).
5. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide. Eur Radiol 2006; 16: 2619-21.
6. Laurent S, Elst LV, Muller RN. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. Contrast Media Mol Imaging 2006; 1: 128-37.
7. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosis dermopathy. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 27-30.
8. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 21-6.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. www.agenziafarmaco.it, sezione di Farmacovigilanza (accesso verificato il 19/06/2008).
10. Gruppo di Lavoro SIRM-SIN-AIRN. Fibrosi nefrogenica sistemica: raccomandazioni per l'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio. 30 ottobre 2007 www.sirm.org (accesso verificato il 19/06/2008).

Segnalazioni spontanee di reazioni avverse in età pediatrica nel 2007

Riassunto

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse sono uno strumento di monitoraggio poco utilizzato in ambito pediatrico. L'analisi delle segnalazioni relative all'anno 2007 mostra che, escludendo le segnalazioni di reazioni avverse insorte dopo vaccinazione (circa il 70% dei casi pediatrici segnalati), sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 507 segnalazioni pediatriche di sospette reazioni avverse a medicinali, in maggioranza non gravi e con un esito favorevole (guarigione o miglioramento). Le reazioni riportate hanno coinvolto maggiormente la cute, e tra i farmaci sospettati di aver causato le reazioni con maggiore frequenza, sono riportati gli antibatterici, seguiti dagli antinfiammatori non steroidei. È necessaria un'azione di sensibilizzazione sugli operatori sanitari per stimolare la segnalazione spontanea in ambito pediatrico che, come è avvenuto di recente, può costituire l'origine di azioni regolatorie a tutela di un uso più sicuro dei farmaci nei bambini.

Abstract

Spontaneous reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) are a monitoring tool which has not been widely used within the paediatric world. The analysis of reports received in 2007 shows that 507 reports of suspected ADRs (mainly not serious and with a favourable outcome, recovery or improvement) to paediatric medicines were sent to the National Network of Pharmacovigilance, not taking into account reports of ADRs occurred after vaccine administration (around 70% of the paediatric reactions reported). Reported ADRs concerned above all the skin and drugs mainly suspected were antibacterials followed by non-steroidal antinflammatories. It is necessary to sensitize health professionals to spontaneous reporting which may lead to regulatory actions for a safer use of drugs in children.

Introduzione

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini sono un importante strumento per il monitoraggio della sicurezza nella fase post-marketing e per l'identificazione di un segnale di allerta.

Nonostante la semplicità (va segnalato un sospetto), l'economicità e la facilità d'uso, le segnalazioni spontanee sono sottonotificate e vanno continuamente stimolate. Questo fenomeno di *under-reporting* è particolarmente accentuato in ambito pediatrico, vale a dire nelle fasce di età per le quali la disponibilità delle informazioni sulla sicurezza è ancora più limitata. Di seguito viene presentata l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte in soggetti fino a 17 anni e inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel 2007.

Segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci

Escludendo le segnalazioni di reazioni avverse a vaccino, che in età pediatrica costituiscono quasi il 70% dei casi segnalati, nel 2007 sono state inserite 507 segnalazioni pediatriche di sospette reazioni avverse a farmaci insorte nello stesso anno.

Oltre il 50% dei casi segnalati proviene da medici ospedalieri, unica fonte comune a tutte le Regioni coinvolte in queste segnalazioni, e non riguarda solo i casi gravi. Solo il 16,6% è rappresentato dalle segnalazioni dei pediatri di libera scelta; seguono in ordine di frequenza le segnalazioni dei farmacisti e quelle in cui è riportata la voce "altro". Questa fonte rappresenta l'insieme dei segnalatori che non rientrano in nessuna delle altre voci selezionabili nella lista, quali ad esempio i medici dei consultori, medici vaccinatori, le assistenti sanitarie, ecc. Un piccolo numero di casi è stato inoltre segnalato dai medici di medicina generale, da infermieri e specialisti.

Nella maggior parte delle segnalazioni è riportata la presenza di un solo farmaco sospetto e nessun farmaco concomitante (332 casi), in relazione alla gravità il 71% dei casi segnalati è stato ritenuto non grave. L'esito delle reazioni è stato favorevole nella maggio-

ranza dei casi con la risoluzione completa nel 50% ed il miglioramento nel 23%.

Distribuzione delle reazioni per classificazione sistemico-organica (SOC)

In generale le reazioni osservate hanno coinvolto prevalentemente la cute e il sottocutaneo, seguite con pari numerosità dalle reazioni del sistema nervoso e dell'apparato gastrointestinale, e poi dalle reazioni afferenti alla classe patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione.

In queste classi le principali reazioni variamente definite e segnalate sono state:

- per la cute: eruzioni (86), orticaria (73), eritemi (47) ed esantemi (28);
- per il sistema nervoso centrale: cefalea (19) e sonnolenza (10);
- per l'apparato gastrointestinale: vomito (11, incluso un caso di vomito biliare) e diarrea (10);
- per le patologie sistemiche: febbre (26) ed edemi (2).

I farmaci coinvolti nelle segnalazioni come sospetti

La distribuzione delle reazioni avverse, gravi e totali, per classe ATC di appartenenza dei farmaci sospettati di aver causato le reazioni avverse, viene presentata in figura 1.

Gli antimicrobici, e gli antibatterici in particolare, rappresentano i farmaci per i quali, esclusi i vaccini, è pervenuto il maggior numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse in età pediatrica; in particolare, le molecole coinvolte più frequentemente sono state l'amoxicillina, da sola o in associazione con inibitori enzimatici, seguita da cefaclor e da ceftriaxone.

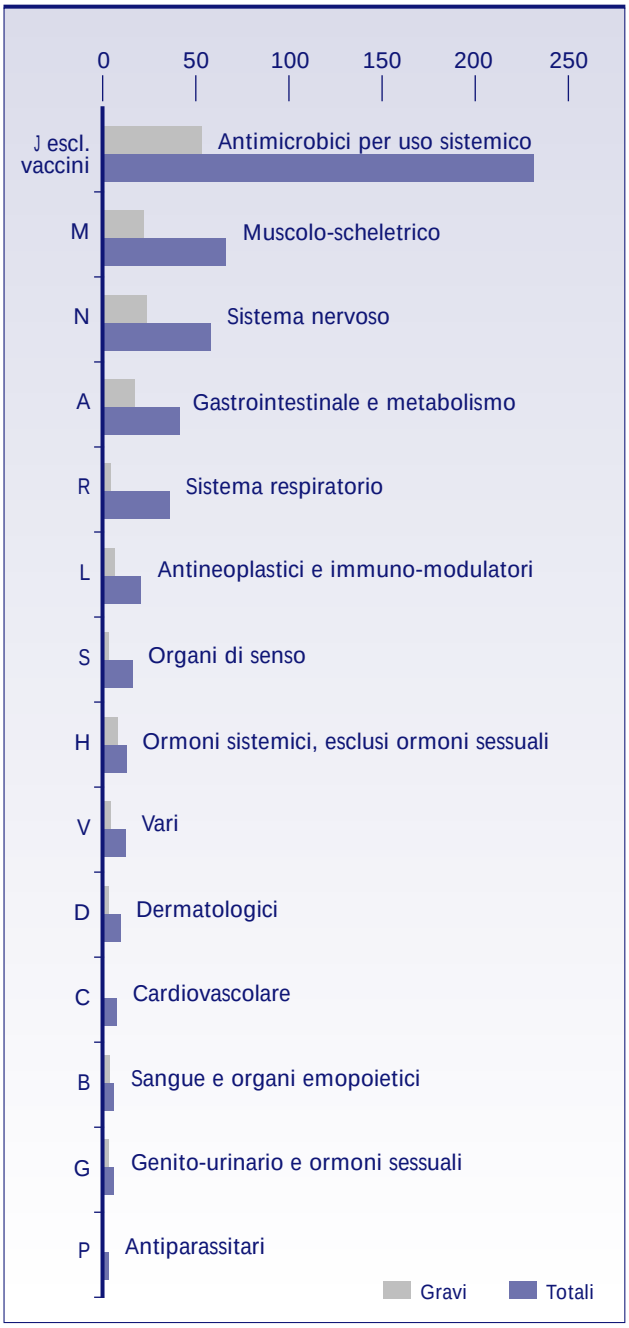
Si tratta per lo più di reazioni a carico della cute, sia come eruzioni ed esantemi che come manifestazioni di tipo allergico quali edemi delle labbra, delle palpebre e del viso in generale, orticaria. È stato segnalato anche un caso di Stevens Johnson con amoxicillina in associazione a inibitori enzimatici.

Tra le reazioni a carico degli altri organi e apparati è stato riportato un caso di ipercreatininemia grave a seguito dell'uso di ceftriaxone.

Seguono per numerosità gli antinfiammatori non steroidei ed in particolare ibuprofene, nimesulide e ketoprofene sale di lisina, e poi altre molecole con alcuni casi sporadici. In generale i FANS sono stati utilizzati per flogosi delle prime vie aree e per febbre. In 7 segnalazioni, oltre all'antinfiammatorio, risulta nella scheda la presenza dell'antipiretico paracetamolo. Le reazioni gravi da FANS sono state soprattutto di tipo allergico (edema della glottide, angioedema, orticaria, broncospasmo, edema delle labbra), ma sono state segnalate anche due ulcere gastriche, una pancreatite acuta, una gastrite emorragica con ematemesi e melena, una ulcera duodenale da ketorolac in associazione con desametasone, una sindrome di Stevens Johnson.

Tra i farmaci del sistema nervoso, il paracetamolo (monocomponente in 24 casi, ed in associazione ad

Figura 1. **Distribuzione delle segnalazioni pediatriche anno 2007 per classe ATC (vaccini esclusi).**



altri principi attivi in altri 5) è risultato coinvolto nel 50% delle segnalazioni relative a questa classe. Solo in 4 casi le reazioni sono state ritenute gravi (un caso di ipotermia, un edema del labbro, una epatopatia ed un caso di insufficienza epatica). Escludendo il paracetamolo, rimangono 29 segnalazioni (di cui 18 gravi) riferite a numerosi principi attivi per i quali sono pervenute 1 o 2 segnalazioni. Due casi di sindrome di Lyell sono stati riportati dopo assunzione di carbamazepina il primo, e di lamotrigina il secondo. È stato anche segnalato il caso di un bambino di 7 anni ospedalizzato per disturbi dell'andatura, sonnolenza e disturbi del linguaggio dopo assunzione di Seroquel® (200 mg), un farmaco a base di quetiapina fumarato indicato per il trattamento delle psicosi, al posto di un medicinale pediatrico per l'asma contenente montelukast sodico. La reazione si è risolta completamente.

I farmaci contro il vomito e il reflusso gastro-esofageo, in particolare domperidone e metoclopramide, sono indicati come sospetti con maggiore frequenza tra i medicinali della classe dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo. Proprio a seguito di queste segnalazioni, nel 2007 è stata diffusa una raccomandazione specifica sull'uso di una specialità a base di domperidone ed è stata effettuata una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. Per gli altri farmaci della classe sono stati segnalati in particolare: un caso di visione anormale non grave in una bambina di 11 anni a seguito della somministrazione di lansoprazolo, due casi di vertigini a seguito della somministrazione di esomeprazolo.

Con i farmaci per il sistema respiratorio è stato segnalato un caso di edema della glottide, edema delle labbra ed eruzione maculo-papulosa in una bambina di 6 anni dopo assunzione di paracodina in gocce.

Un caso di ospedalizzazione di una bambina di 2 anni si è verificato per dilatazione delle pupille, disturbi visivi e sopore dopo assunzione di citirizina.

Un terzo caso grave per miosi e sonnolenza è stato descritto in una bambina di cinque mesi, insorto dopo la somministrazione di un decongestionante nasale contenente efedrina. Tra le reazioni non gravi sono stati segnalati diversi casi di orticaria in seguito all'assunzione di farmaci per la tosse (levodropropizina, cloperastina, bromexina e singolarmente anche per altre molecole). Infine tre segnalazioni di casi non gravi sono pervenute per il montelukast (brividi, cianosi, rossore, tremori; comportamento aggressivo, irrequietezza; aritmia giunzionale).

Per quanto riguarda le altri classi di farmaci sono pervenute in particolare 4 segnalazioni ad un medicinale a base di ferro: un caso di ipotonia, pallore ed eruzione maculo-papulosa, un caso di bradicardia e pianto inconsolabile, uno shock anafilattico e un caso di nausea e vomito biliare insorto in una ragazza di 15 anni in trattamento concomitante con un antibiotico. Quattro le segnalazioni alla somatotropina: un caso di crisi convulsiva, non grave, in un bambino di 10 anni; un caso di diplopia, cefalea, ipertensione endocranica, grave, in un bambino di 8 anni; un caso di dolore addominale e pancreatite acuta, grave, in una bambina di 13 anni; un caso di ipertensione endocranica benigna, cefalea, papilledema, vomito, grave, in un bambino di 14 anni.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse sono una importante risorsa per monitorare la sicurezza dei farmaci, ma spesso sono sottovalutate e poco utilizzate.

Undici segnalazioni sono state riportate dopo somministrazione di metotressato (cefalea e piressia).

Quattro segnalazioni sono pervenute per colliri a base di ciclopentolato, incluso un caso grave di atassia, incoordinazione muscolare, allucinazione, movimenti ripetitivi stereotipati insorti in un bambino di 7 anni.

Un errore di somministrazione è stato segnalato relativamente ad una bambina di un anno ospedalizzata per la comparsa di agitazione, conati di vomito e sonnolenza dopo assunzione di 12 gocce di Methergin®. Al momento della segnalazione la reazione era migliorata.

Conclusioni

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse sono una importante risorsa per monitorare la sicurezza dei farmaci, ma spesso sono sottovalutate e poco utilizzate.

Questa situazione è particolarmente marcata in ambito pediatrico. Vale la pena di ricordare che le recenti azioni adottate dall'Agenzia Italiana del Farmaco su farmaci pediatrici (cefaclor, decongestionanti nasali, antiemetici) hanno avuto origine proprio dalle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse verificatesi nei bambini. L'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci del 2007 conferma la necessità di interventi di sensibilizzazione sugli operatori sanitari. bif

La segnalazione in oncologia

Riassunto

La prima fase di commercializzazione di un farmaco è estremamente delicata, in quanto le informazioni sul suo impatto nella pratica clinica sono ancora limitate; ciò riguarda in maniera particolare la sicurezza d'uso dei farmaci antineoplastici, la cui tossicità è tale da rendere talvolta difficoltoso per l'oncologo ottemperare alla normativa vigente in materia di farmacovigilanza. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha istituito il Registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio con lo scopo di verificare l'uso appropriato di questi farmaci, raccogliere dati utili ad integrare quanto emerso nel corso delle sperimentazioni cliniche, sensibilizzare i medici alla segnalazione delle sospette reazioni avverse. Per questi medicinali la segnalazione di sospetta reazione avversa, che si basa sul giudizio clinico e sulla potenziale rilevanza dell'evento osservato, va inviata al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza, compilando e stampando l'apposita scheda reperibile nel sito del Registro, affinché questi possa provvedere al suo inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Abstract

The first phase of drug marketing is extremely delicate, since information on its impact on clinical practice is still incomplete. This is particularly true for the safety of antineoplastics whose toxicity may sometimes make it difficult for an oncologist to comply with current pharmacovigilance regulations. The Italian Medicines Agency implemented a Registry of antineoplastic drugs submitted to monitoring, with the aim of supervising the use of oncologic drugs, collecting data useful for combining what emerged from clinical trials, awakening clinicians to adverse drug reaction (ADR) reporting. In the case of antineoplastic drugs, suspected ADR reports, based on clinical judgement and the potential relevance of the event observed, should be sent by clinicians to the person responsible for pharmacovigilance of the local unit the clinician belongs to. A special form should be filled in and printed by the clinician, and further it is integrated in the national pharmacovigilance network by the pharmacovigilance responsible of the local unit.

Introduzione

Gli antineoplastici, termine che comprende ormai medicinali estremamente diversi tra loro, sono considerati farmaci con un elevato numero di effetti collaterali, soprattutto quando si parla di farmaci citotossici. Paradossalmente, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza il numero di reazioni avverse segnalate con questi medicinali è proporzionalmente più basso di quello dei normali farmaci. A che cosa è dovuta questa situazione? Sicuramente al fatto che una serie di reazioni viene considerata come direttamente legata all'effetto del farmaco e quindi in qualche modo attesa. A conferma di questo vi è la richiesta, che è stata fatta da alcuni oncologi, di non rendere obbligatoria la segnalazione delle reazioni note e non gravi dei farmaci oncologici, anche se sono inseriti, come nuove specialità medicinali, nel monitoraggio intensivo. La loro tesi è che questi farmaci danno quasi sempre effetti collaterali, e quindi la necessità di segnalare tutto impone un faticoso e inutile lavoro burocratico. Non essendo del tutto d'accordo, di seguito si vorrebbe spiegarne il perché.

> "Mi attendevo questo risultato?" è la domanda a cui rispondere per individuare le reazioni avverse in oncologia.

Per quanto riguarda le reazioni avverse, il criterio che deve essere seguito dagli oncologi per la loro individuazione deve essere essenzialmente un criterio clinico: "mi attendevo questo risultato?", è la domanda alla quale bisogna rispondere. Per cui, nel caso di un trattamento con un farmaco citotossico leucopenizzante è chiaro che una modesta riduzione dei globuli bianchi è un fenomeno atteso; ma una grave leucopenia, che modifichi i piani terapeutici o che imponga terapie non previste di routine, è una reazione avversa.

Per quanto riguarda invece le reazioni non gravi o note dei farmaci sottoposti al monitoraggio intensivo, bisogna tenere conto che per i farmaci oncologici, e per

tutti quelli che vengono utilizzati in aree nelle quali non sono disponibili terapie efficaci, è frequente il fenomeno della rapida immissione in commercio prima che si concluda la fase della sperimentazione, una procedura "accelerata" che si basa su risultati d'efficacia intermedi (vedi articolo a pag. 62). Questi farmaci quindi non sono ancora conosciuti nel loro profilo di sicurezza complessivo, elemento che permette la valutazione del miglioramento della qualità della vita del paziente. Per questo è importante, per meglio definire il profilo beneficio/rischio, che gli eventi avversi, anche non gravi e già noti, vengano segnalati, al fine di poterli quantificare non solo nella situazione particolare dei trial, ma anche nella pratica clinica quotidiana.

Agli operatori sanitari viene richiesto di collaborare nell'effettuare un attento monitoraggio di questi medicinali e segnalare prontamente le sospette reazioni avverse osservate durante il loro utilizzo clinico; infatti, le nuove terapie hanno qualche volta mostrato di potere causare effetti avversi e problemi inaspettati (per esempio, osteonecrosi con bifosfonati o infezioni con i farmaci anti-TNF).

Il Registro dei farmaci oncologici

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha appositamente istituito il Registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio con lo scopo di consentire da una parte la verifica dell'appropriato uso di questi farmaci, dall'altra di raccogliere dati sul loro uso nella pratica clinica, che potranno essere utili ad integrare le conoscenze emerse nel corso delle sperimentazioni cliniche condotte a fini registrativi (vedi articolo a pag. 94).

Attraverso un apposito sistema informatico (http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it, categoria "antineoplastici"), gli operatori sanitari devono immettere i dati richiesti per le specialità medicinali inserite nel Registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio. Oltre ai dati inerenti la registrazione del paziente, la diagnosi, la dispensazione del farmaco, ecc., vengono richieste al medico anche informazioni sulla sicurezza d'uso del farmaco in corso di trattamento; queste stesse informazioni venivano precedentemente raccolte attraverso una scheda elettronica specifica, che comunque non esimeva il medico dal dovere inviare una segnalazione al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza mediante la scheda cartacea di segnalazione di sospetta reazione avversa. Al fine di evitare al medico questa doppia incombenza (compilazione della scheda elettronica di tossicità e compilazione della scheda cartacea da inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura), a partire da marzo 2008 gli utenti del Registro farmaci oncologici devono utilizzare un apposito modulo web in grado di generare le schede di segnalazione delle reazioni avverse, da impiegare per tutti gli scopi di farmacovigilanza previsti dalla normativa vigente.

A partire da marzo 2008 gli utenti del Registro farmaci oncologici devono utilizzare un apposito modulo web.

Solo attraverso questo sistema di farmacovigilanza le segnalazioni di sospetta reazione avversa possono essere esaminate in maniera cumulativa e, eventualmente, generare segnali d'allarme o confermare il rapporto beneficio/rischio del prodotto. Senza il contributo degli operatori sanitari non sarebbe possibile svolgere il lavoro di garanzia della salute pubblica; questo vale soprattutto per alcune branche della medicina come l'oncologia, un'area in continua evoluzione, dove ai farmaci convenzionali si vanno via via affiancando nuovi prodotti con meccanismo antiproliferativo o con attività molecolari assai specifiche (inibitori della tirosinchinasi, anticorpi monoclonali, ecc.). Gli oncologi sono i soli ad usare alcuni di questi farmaci e pertanto, attraverso la segnalazione delle sospette reazioni avverse, sono i principali garanti della loro sicurezza d'uso. bif

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 insorgenza reazione	5 Origine etnica	Codice segnalazione

6 Descrizione reazione ed eventuale diagnosi (se il segnalatore è un medico)

7 Gravità della reazione

- ○ **Grave**
  - ☐ Decesso
  - ☐ Ospedalizzazione o prolungamento osp.
  - ☐ Invalidità grave o permanente
  - ☐ Pericolo di vità
  - ☐ Anomalie congenite/deficit neonato
- ○ **Non grave**

8 Eventuali esami di laboratorio rilevanti per ADR (riportare risultati e data degli accertamenti)

9 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

10 Azioni intraprese (specificare). In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19

Informazioni sul farmaco

11 Farmaco (i) sospetto (i). Nome della specialità medicinale. In caso di vaccini specificare il numero di dosi e/o di richiamo e ora di somministrazione

A. ..... **12.** Lotto ..... **13.** Dosaggio/die .....
14. Via di somministrazione **15.** Durata uso da ...../...../...../ a ...../...../...../

B. ..... **12.** Lotto ..... **13.** Dosaggio/die .....
14. Via di somministrazione **15.** Durata uso da ...../...../...../ a ...../...../...../

C. ..... **12.** Lotto ..... **13.** Dosaggio/die .....
14. Via di somministrazione **15.** Durata uso da ...../...../...../ a ...../...../...../

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 assunto nuovamente?	**A.** ☐ sì ☐ no	**B.** ☐ sì ☐ no	**C.** ☐ sì ☐ no
19. Sono ricomparsi i sintomi dopo la somministrazione?	**A.** ☐ sì ☐ no	**B.** ☐ sì ☐ no	**C.** ☐ sì ☐ no

20 Indicazioni o altro motivo per cui il farmaco è stato utilizzato

A. .....
B. .....
C. .....

21 Farmaco (i) concomitante (i), dosaggio, via di somministrazione, durata 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 anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti la somministrazione

Informazioni sulla segnalazione

24 Qualifica segnalatore

- ☐ Medico di Medicina Generale
- ☐ Medico Ospedaliero
- ☐ Specialista
- ☐ Pediatra di Libera Scelta
- ☐ Farmacista
- ☐ Altro

25 Dati segnalatore

Nome e cognome .....
Indirizzo .....
Tel e fax .....
E-mail .....

26 Data compilazione

28 Codice ASL

27 Firma segnalatore

.....

29 Firma responsabile di Farmacovigilanza

.....

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

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.

Viread®

Principio attivo: tenofovir disoproxil, fumarato.

Azienda: Gilead Sciences International Limited.

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

Informazioni di sicurezza: Viread® viene eliminato principalmente per via renale. Nel corso della sorveglianza post-marketing sono stati riportati eventi avversi quali **insufficienza renale, compromissione renale, aumento della creatinina, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)**. Poiché sono pochi i dati sulla sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti con funzionalità renale compromessa, in questi pazienti Viread® deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali del trattamento si possono considerare superiori ai possibili rischi.

Aprile 2008

Abacavir e didanosina

Principio attivo: abacavir solfato e didanosina.

Azienda: GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb.

Indicazioni: trattamento dell'infezione HIV nella terapia antiretrovirale di combinazione.

Informazioni di sicurezza: da una recente analisi dei dati dello studio osservazionale prospettico D.A.D (*Data collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs Study*) è emerso che dei 33.347 pazienti arruolati dal 1999 a febbraio 2008, 517 hanno sviluppato per la prima volta un **infarto del miocardio**. Di questi 517 pazienti, 192 avevano assunto abacavir e 124 didanosina nei sei mesi precedenti l'infarto. Non è stato comunque identificato alcun meccanismo biologico che correla il trattamento con abacavir o didanosina con l'infarto del miocardio. Tale questione continuerà ad essere mantenuta sotto stretta sorveglianza dall'Agenzia europea dei medicinali (EMEA).

Elenco completo delle specialità disponibile sul portale dell'AIFA

Aprile 2008

Velcade®

Principio attivo: bortezomib.

Azienda: Janssen-Cilag.

Indicazioni: 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.

Informazioni di sicurezza: sulla base dei dati analizzati, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'Agenzia europea per i medicinali (EMEA) ha deciso che Velcade® dovrà essere **controindicato nei pazienti affetti da mieloma multiplo con pneumopatia infiltrativa diffusa acuta e pericardiopatia**. Inoltre, negli stampati del prodotto sono state rafforzate le avvertenze già esistenti relative alle alterazioni polmonari e sono state aggiunte nuove informazioni su eventi avversi cardiaci e polmonari osservati nella fase post-marketing.

Maggio 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

Sartani in gravidanza

Che cosa sono i sartani.

I sartani (antagonisti recettoriali dell'angiotensina II) sono un gruppo di medicinali usati in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale (pressione arteriosa elevata non determinata da una causa precisa). Questi farmaci sono disponibili nell'Unione Europea dalla metà degli anni '90. Tra i medicinali disponibili tre sono autorizzati con procedura centralizzata (cioè autorizzati dalla Commissione Europea): irbesartan[1], telmisartan[2] e valsartan[3]; gli altri sono autorizzati dalle autorità regolatorie degli Stati Membri.

Il problema di sicurezza.

Nell'ambito dell'attività di monitoraggio continuo dei medicinali, l'Agenzia europea dei medicinali (EMEA) ha riesaminato le informazioni sulla sicurezza dei sartani, in particolare sugli effetti che questi medicinali hanno sul nascituro quando vengono assunti dalla donna in gravidanza.
Prima di questa revisione, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMEA aveva notato che gli stampati dei medicinali contenenti irbesatan e telmisartan includevano l'avvertenza di evitarne l'uso durante il primo trimestre. Gli stampati dei medicinali a base di valsartan contenevano invece una controindicazione durante questo periodo della gravidanza.
Va precisato che negli stampati di tutti i sartani autorizzati con procedura centralizzata era già inclusa la controindicazione durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Le conclusioni del CHMP.

A seguito della revisione sulla sicurezza d'uso dei sartani durante la gravidanza, il CHMP ha confermato che i rischi di questi medicinali, nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, superano i loro benefici. Inoltre, ha concluso che non ci sono sufficienti prove per stabilire se c'è un rischio di danno al nascituro quando i sartani sono assunti durante i primi tre mesi di gravidanza.

Cosa devono fare i medici e i pazienti.

■ **Le donne che stanno assumendo sartani devono riferire ai medici se pensano di essere in gravidanza o se stanno pianificando una gravidanza.**

■ **I medici devono prescrivere i sartani in accordo alle informazioni del prodotto aggiornate:**

- **devono far in modo che le donne che stanno pianificando una gravidanza passino a trattamenti alternativi a meno che non sia necessario continuare il trattamento con i sartani, come nel caso di donne che hanno una pressione arteriosa elevata ed altri fattori di rischio (ad esempio diabete e malattie renali). Queste donne devono comunque passare a trattamenti alternativi quando la gravidanza viene confermata;**
- **non devono prescrivere i sartani a donne che sono in gravidanza;**
- **devono interrompere il trattamento con i sartani in donne che cominciano la gravidanza. Queste donne devono passare a trattamenti anti-ipertensivi alternativi, se necessario.**

■ **Le pazienti che abbiano qualunque domanda o preoccupazione devono rivolgersi al proprio medico o al farmacista.**

Note

1. I medicinali autorizzati con procedura centralizzata contenenti irbesartan sono: Aprovel®, Karvea®, Irbesartan BMS® e Irbesartan Winthrop®. Irbesartan è anche disponibile in associazione con idroclorotiazide nei seguenti medicinali autorizzati con procedura centralizzata: Coaprovel®, Karvezide®, Irbersartan idrolclorotiazide BMS® e Irbesartan idroclorotiazide Winthrop®.
2. I medicinali autorizzati con procedura centralizzata contenenti telmisartan sono: Micardis®, Pritor® e Kinzalmono®. Telmisartan è anche disponibile in associazione con idroclorotiazide nei seguenti medicinali autorizzati con procedura centralizzata: MicardisPlus®, PritorPlus® e Kilzalkomb®.
3. Valsartan è disponibile in associazione con amlodipina nei seguenti medicinali autorizzati con procedura centralizzata: Exforge®, Copalia®, Dafiro® e Imprima®.

Miele: un efficace rimedio per la tosse, ma attenzione nei bambini

Riassunto

Il miele può rappresentare una valida alternativa, sicura ed efficace, per contrastare le infezioni del tratto respiratorio superiore? È noto, infatti, che i farmaci da banco più comunemente utilizzati per il trattamento di tosse e raffreddore comportano eventi avversi, soprattutto nei pazienti pediatrici[1]. In un trial in doppio cieco[2], 105 bambini (età 2-18 anni), con tosse attribuibile ad infezione del tratto respiratorio superiore, sono stati randomizzati a ricevere singole dosi notturne di miele, dextrometorfano al gusto di miele, o nessun trattamento. I risultati ottenuti sono stati effettivamente a favore del gruppo in trattamento con miele; tuttavia questa sostanza è stata anche associata ad iperattività e insonnia.

Abstract

Can honey represent a valid, safe and effective alternative to drugs for fighting upper respiratory tract infections? It is, in fact, known that over-the-counter drugs, commonly used for the treatment of cough and cold, may cause adverse effects, especially in children. In a double-blind trial, researchers randomized 105 children (age range, 2-18 years) with cough attributable to upper respiratory infections to receive single bedtime doses of honey, dextromethorphan or no treatment. Results were in favour of the honey group, but honey was also associated with hyperactivity and insomnia.

La tosse è una delle cause maggiori delle visite ambulatoriali (più di qualsiasi altro sintomo), ed è di solito associata ad infezione del tratto respiratorio superiore. Di notte è particolarmente fastidiosa perché interrompe il sonno. Nonostante la frequente comparsa di infezioni del tratto respiratorio superiore e di tosse, non esistono terapie riconosciute come definitivamente sicure ed efficaci per il trattamento di questi sintomi. L'impiego del dextrometorfano, il più noto farmaco da banco per il trattamento della tosse nei bambini, non è raccomandato né dalla *American Academy of Pedriatics*, né dall'*American College of Chest Physicians*[3,4].

Nella tradizione popolare, rimedi alternativi come il miele vengono impiegati per trattare i sintomi di infezione del tratto respiratorio superiore, tosse compresa[5]. A differenza del dextrometorfano, tuttavia, il miele rappresenta un'alternativa sicura pur avendo in età pediatrica delle controindicazioni.

Il miele apporta numerosi benefici in fatto di salute. Per la cura della tosse e del raffreddore, il miele è citato come potenziale trattamento anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)[6]. Nel documento dell'OMS sul trattamento di infezioni del tratto respiratorio superiore nei bambini, il miele è considerato un emolliente economico e sicuro. Sebbene non vi sia alcuna evidenza scientifica a sostegno del suo impiego per il trattamento di sintomi associati a infezione del tratto respiratorio superiore, è indicato che gli emollienti possono alleviare la gola irritata ed essere impiegati per procurare sollievo dalla tosse nei bambini.

Obiettivo del trial[2] preso in esame è quello di confrontare gli effetti di una singola dose notturna di miele, o dextrometorfano al gusto di miele, con nessun trattamento, per curare la tosse notturna e le difficoltà del sonno associate ad infezione del tratto respiratorio superiore.

Metodi

Dal settembre 2005 al marzo 2006 sono stati arruolati i pazienti, di età compresa tra i 2 e i 18 anni, con infezione del tratto respiratorio superiore, caratterizzata dalla presenza di rinorrea e tosse per non più di 7 giorni.

Dopo stratificazione per età (di 2-5, 6-11, e 12-18 anni), ogni paziente è stato assegnato in modo random, doppio-cieco parziale, a ricevere dextrometorfano al gusto di miele (17 mg/5 ml), miele di grano saraceno, o nessun trattamento. Sebbene il gruppo di controllo fosse a conoscenza di non essere in trattamento, gli altri due gruppi erano in cieco. La prima notte non doveva essere somministrato alcun trattamento, mentre la seconda notte, circa mezz'ora prima di andare a dormire, ai tre gruppi di pazienti veniva data una dose di miele di grano saraceno, di farmaco al sapore di miele o nessun trattamento. I genitori dovevano riportare l'andamento della comparsa della tosse notturna e quindi della qualità del sonno dei bambini e di loro stessi.

Per valutare gli effetti del trattamento (miele, dextrometorfano, e nessun trattamento) nei tre gruppi di pazienti, è stata utilizzata una scala Likert a 6 punti (figura 1).

Risultati

Sono stati arruolati 130 pazienti con infezione del tratto respiratorio superiore e, di questi, 105 (81%) hanno completato lo studio. L'età mediana dei pazienti che hanno completato lo studio è stata di 5,22 anni di età (range, 2,22-16,92), con nessuna differenza significativa tra i gruppi trattati. Trentacinque pazienti hanno ricevuto miele, 33 hanno ricevuto dextrometorfano e 37 non hanno ricevuto alcun trattamento.

Gli esiti ottenuti hanno mostrato che il miele era il trattamento più efficace ottenendo il maggior punteggio di miglioramento; inoltre, a differenza del dextrometorfano, risultava superiore al non trattamento. Relativamente alla frequenza della tosse (figura 1), coloro che ricevevano miele presentavano un miglioramento medio di 1,89 punti, rispetto a 1,39 di coloro che ricevevano dextrometorfano e 0,92 dei bambini che non ricevevano alcun trattamento ($P<0,001$). I genitori hanno notato miglioramenti simili relativamente alla gravità della tosse del bambino: 1,80 punti con miele, 1,30 punti con dextrometorfano e 1,11 punti con nessun trattamento ($P<0,001$). I genitori hanno anche rilevato che la tosse è stata meno fastidiosa durante la seconda notte; anche in questo caso il miele ha fornito il maggiore sollievo con 2,23 punti, rispetto a 1,94 punti con dextrometorfano e 1,30 punti con nessun trattamento ($P<0,001$). I genitori hanno infine riscontrato che il sonno dei bambini è migliorato dopo che hanno ricevuto il miele; il miglioramento è stato pari a 2,49 punti nel gruppo trattato con miele, 1,79 nel gruppo in trattamento con dextrometorfano, e 1,57 in coloro che non avevano ricevuto alcun trattamento nel corso della seconda notte ($P<0,001$).

L'efficacia del trattamento con miele aumentava con l'aumentare della durata della malattia, mentre quella del dextrometorfano diminuiva con l'aumentare della durata della malattia.

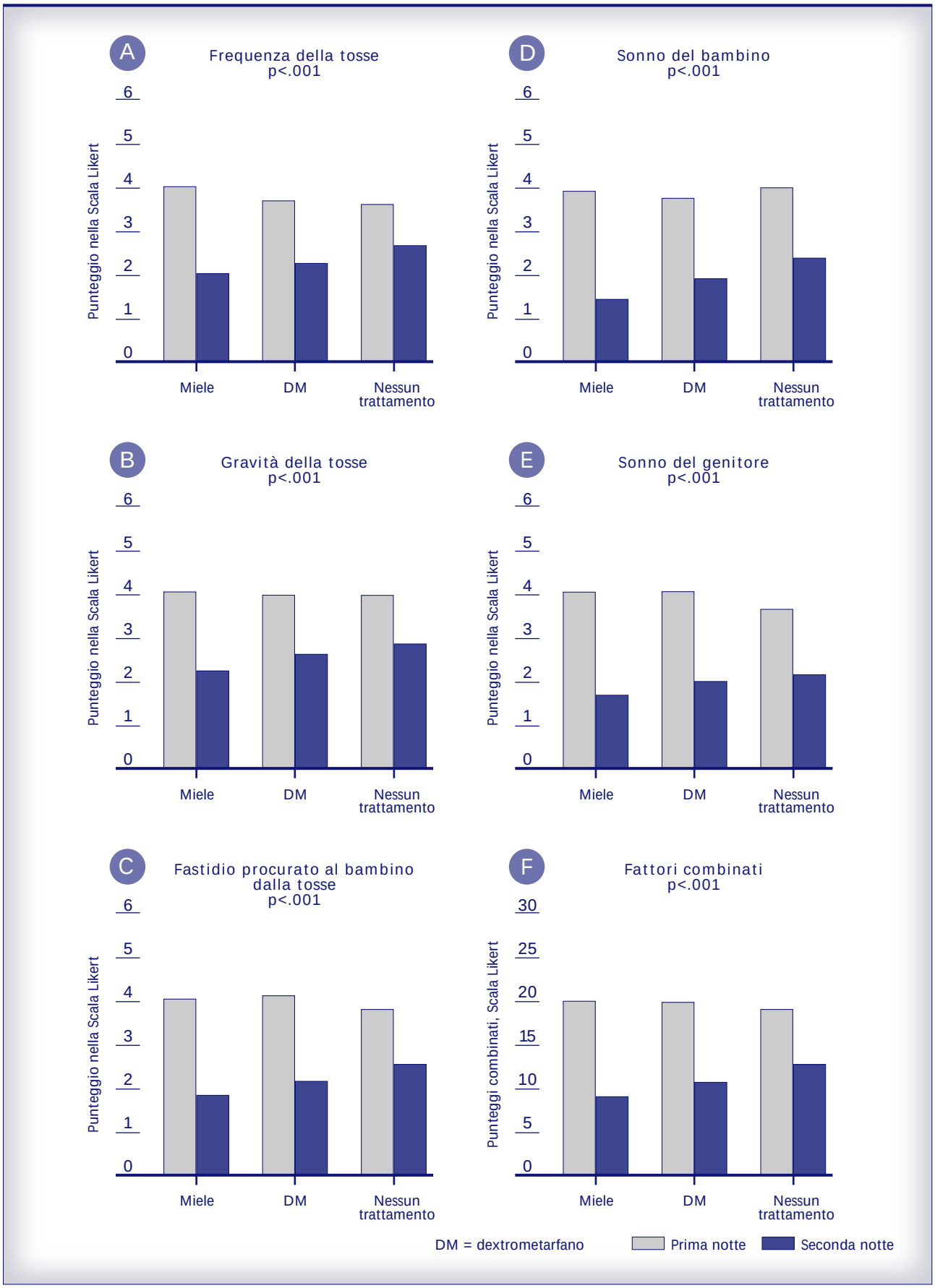
Si sono verificati alcuni effetti avversi. Reazioni lievi quali iperattività, nervosismo e insonnia si sono verificate in 5 pazienti trattati con miele, 2 pazienti trattati con dextrometorfano, e in nessun paziente del gruppo di controllo ($P=0,04$). Nel gruppo trattato con miele, un genitore ha riscontrato sonnolenza nel bambino e i genitori di altri 2 pazienti hanno riportato mal di stomaco, nausea, o vomito, ma questi eventi avversi non sono risultati statisticamente significativi (sonnolenza, $P=0,65$; mal di stomaco, nausea, vomito, $P=0,21$).

Commento

Dai dati dello studio emerge che, nel confronto complessivo tra i 3 gruppi, il miele risulta il trattamento più efficace per tutti gli esiti connessi a tosse e qualità del sonno.

Il miele ha effetti antimicrobici e antiossidanti[7-20], che possono essere responsabili dell'efficacia di questa sostanza nella cicatrizzazione di ferite (anche nei bambini)[21-24] e che possono in parte spiegare la superiorità che è emersa in questo studio. Il miele impiegato in questo trial, derivato dal nettare di fiori di grano saraceno, è una varietà dal colore scuro che, come tale, ha un contenuto maggiore di composti fenolici. A tali composti sono state attribuite proprietà antiossidanti che possono aver contribuito all'effetto benefico[9,10,20]. Ma una ulteriore spiegazione di questi effetti è stata recentemente descritta in una revisione di Eccles[25]: l'autore sostiene che la natura zuccherina di preparazioni liquide impiegate per trattare la tosse spiega, in parte, sia l'effetto del trattamento, sia il risultato di studi che hanno mostrato la non superiorità delle preparazioni antitosse contenenti dextrometorfano rispetto ai placebo liquidi dolci. Questa ipotesi si basa sulla considerazione che le sostanze dolci inducano naturalmente il riflesso di salivazione causando la secrezione del muco e l'effetto sedativo ed emolliente sulla faringe e sulla laringe, riducendo pertanto la tosse (in particolare quella secca e non produttiva). Relativamente alla tosse produttiva, Eccles ritiene che queste secrezioni possano migliorare la clearance mucociliare nelle vie respiratorie tramite un meccanismo ad azione espettorante. Inoltre, la revisione sottolinea l'evidenza connessa agli oppioidi endogeni prodotti in seguito a consumo di sostanze dolci, un fenomeno ripetutamente studiato

Figura 1. **Confronto dell'effetto del miele, dextrometorfano, e nessun trattamento su frequenza della tosse (A), gravità della tosse (B), fastidio della tosse nel bambino (C), qualità del sonno del bambino (D), qualità del sonno del genitore (E), e tutti i fattori combinati (F).**



per le sue proprietà analgesiche. A causa della stretta relazione anatomica tra le fibre nervose sensoriali (che stimolano la tosse) e le fibre nervose gustative (che percepiscono il sapore dolce), Eccles ritiene che un'interazione tra le fibre sensoriali responsive a oppioidi e i nervi gustativi possa essere d'aiuto a produrre gli effetti antitosse di sostanze dolci, tramite un meccanismo che coinvolge il sistema nervoso centrale.

Il dextrometorfano continua ad essere il sedativo per la tosse più usato nonostante i numerosi studi, le revisioni evidence-based e le dichiarazioni ufficiali abbiano da sempre sottolineato la sua mancanza di efficacia rispetto al placebo[3,4,26-33]. Sebbene sia stato ben tollerato nella coorte di bambini che hanno assunto il farmaco in questo studio, la sua disponibilità come farmaco da banco può favorirne un uso spesso non appropriato; numerose sono, infatti, le segnalazioni di eventi avversi descritte in letteratura: distonia[34], anafilassi[35], mastocitosi[36] con dosi standard del farmaco; e dipendenza[37,38], psicosi[40,41], mania[42,43], allucinazioni[43], atassia[44,45], sonnolenza[45], diabete mellito insulino-dipendente[46], neuropatia periferica[47], degenerazione cerebellare[48], anemia megaloblastica[47,48] e decesso[49] con alti dosaggi.

A differenza del dextrometorfano, il miele è generalmente riconosciuto come un prodotto sicuro, tranne per il rischio di botulismo infantile nei bambini di età inferiore a 1 anno[50-53], e il raro rischio di sindrome mediata da graianotossina caratterizzata da salivazione, emesi, parestesia delle estremità e circumorale, ipotensione, bradicardia e, occasionalmente, disturbi ritmici cardiaci[54]. Secondo gli autori dello studio[2], eventi avversi lievi, quali iperattività, nervosismo e insonnia, sono stati significativamente più comuni nei bambini trattati con miele, e ciò potrebbe influenzare il parere medico.

Data la natura autorisolutiva della sintomatologia dell'infezione del tratto respiratorio superiore e la necessità di ulteriori studi che confermino i dati rilevati in questo trial, i medici, nel consigliare alle famiglie una terapia, dovrebbero tenere presente le evidenze raccolte sul miele e l'assenza di dati pubblicati in favore del dextrometorfano, così come i suoi potenziali eventi avversi e i costi associati al suo impiego. bif

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. BIF 2007; 2: 61-8.
2. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 1140-6.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. Pediatrics 1997; 99: 918-20.
4. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129 (Suppl): 260-83.
5. Pfeiffer WF. A multicultural approach to the patient who has a common cold. Pediatr Rev 2005; 26: 170-5.
6. Department of Child and Adolescent Health. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
7. Allen KL, Molan PC, Reid GM. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. J Pharm Pharmacol 1991; 43: 817-22.
8. Wahdan HA. Causes of the antimicrobial activity of honey. Infection 1998; 26: 26-31.
9. Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. J Agric Food Chem 2002; 50: 5870-7.
10. Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Cardetti M, Keen CL. Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. J Agric Food Chem 2003; 51: 1732-5.
11. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. Cytokine 2003; 21: 242-7.
12. Gheldof N, Engeseth NJ. Antioxidant capacity of honeys from various floral sources based on the determination of oxygen radical absorbance capacity and inhibition of in vitro lipoprotein oxidation in human serum samples. J Agric Food Chem 2002; 50: 3050-5.
13. Henriques A, Jackson S, Cooper R, Burton N. Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 773-7.
14. Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. Arch Med Res 2005; 36: 464-7.
15. French VM, Cooper RA, Molan PC. The antibacterial activity of honey against coagulasenegative staphylococci. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 228-31.

16. Cooper RA, Halas E, Molan PC. The efficacy of honey in inhibiting strains of Pseudomonas aeruginosa from infected burns. J Burn Care Rehabil 2002; 23: 366-70.

17. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. J Appl Microbiol 2002; 93: 857-63.

18. Tonks A, Cooper RA, Price AJ, Molan PC, Jones KP. Stimulation of TNF-alpha release in monocytes by honey. Cytokine 2001; 14: 240-2.

19. Adeleye IA, Opiah L. Antimicrobial activity of extracts of local cough mixtures on upper respiratory tract bacterial pathogens. West Indian Med J 2003; 52: 188-90.

20. Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Buckwheat honey increases serum antioxidant capacity in humans. J Agric Food Chem 2003; 51: 1500-5.

21. Subrahmanyam M. Topical application of honey in treatment of burns. Br J Surg 1991; 78: 497-8.

22. Efem SE. Recent advances in the management of Fournier's gangrene: preliminary observations. Surgery 1993; 113: 200-4.

23. Hamzaoglu I, Saribeyoglu K, Durak H, et al. Protective covering of surgical wounds with honey impedes tumor implantation. Arch Surg 2000; 135: 1414-7.

24. Vardi A, Barzilay Z, Linder N, Cohen HA, Paret G, Barzilai A. Local application of honey for treatment of neonatal postoperative wound infection. Acta Paediatr 1998; 87: 429-32.

25. Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. Respir Physiol Neurobiol 2006; 152: 340-8.

26. Korppi M, Laurikainen K, Pietikainen M, Silvasti M. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 969-71.

27. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. J Pediatr 1993; 122: 799-802.

28. Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. JAMA 1994; 272: 1025-30.

29. Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. J Pharm Pharmacol 2000; 52: 1137-42.

30. Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD001831.

31. Schroeder K, Fahey T. Systematic review of randomised controlled trials of over the countercough medicines for acute cough in adults. BMJ 2002; 324: 329-31.

32. Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. Arch Dis Child 2002; 86: 170-5.

33. Yoder KE, Shaffer ML, La Tournous SJ, Paul IM. Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. Clin Pediatr 2006; 45: 633-40.

34. Graudins A, Fern RP. Acute dystonia in a child associated with therapeutic ingestion of a dextromethorphan containing cough and cold syrup. J Toxicol Clin Toxicol 1996; 34: 351-2.

35. Knowles SR, Weber E. Dextromethorphan anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 316-7.

36. Cook J, Stith M, Sahn EE. Bullous mastocytosis in an infant associated with the use of a nonprescription cough suppressant. Pediatr Dermatol 1996; 13: 410-4.

37. Fleming PM. Dependence on dextromethorphan hydrobromide. BMJ 1986; 293: 597.

38. Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. Addict Biol 2005; 10: 325-7.

39. Dodds A, Revai E. Toxic psychosis due to dextromethorphan hydrobromide. Med J Aust 1967; 2: 231.

40. Sharma A, Dewan V, Petty F. Acute psychosis with Coricidin cold medicine. Ann Pharmacother 2005; 39: 1577-8.

41. Walker J, Yatham LN. Benylin (dextromethorphan) abuse and mania. BMJ 1993; 306: 896.

42. Polles A, Griffith JL. Dextromethorphan-induced mania. Psychosomatics 1996; 37: 71-4.

43. Nairn SJ, Dìaz JE. Cold-syrup induced movement disorder. Pediatr Emerg Care 2001; 17: 191-2.

44. Shaul WL, Wandell M, Robertson WO. Dextromethorphan toxicity: reversal by naloxone. Pediatrics 1977; 59: 117-8.

45. Katona B, Wason S. Dextromethorphan danger. N Engl J Med 1986; 314: 993.

46. Konrad D, Sobetzko D, Schmitt B, Schoenle EJ. Insulin-dependent diabetes mellitus induced by the antitussive agent dextromethorphan. Diabetologia 2000; 43: 261-2.

47. Au WY, Tsang J, Cheng TS, et al. Cough mixture abuse as a novel cause of megaloblastic anaemia and peripheral neuropathy. Br J Haematol 2003; 123: 956-8.

48. Au WY, Cheng TS, Siu TS, Tam S. Cerebellar degeneration and folate deficiency due to cough mixture abuse. Haematologica 2005; 90: ECR28.

49. Rammer L, Holmgren P, Sandler H. Fatal intoxication by dextromethorphan: a report on two cases. Forensic Sci Int 1988; 37: 233-6.

50. Midura TF, Arnon SS. Infant botulism: identification of Clostridium botulinum and its toxins in faeces. Lancet 1976; 2: 934-6.

51. Arnon SS, Midura TF, Clay SA, Wood RM, Chin J. Infant botulism: epidemiological, clinical, and laboratory aspects. JAMA 1977; 237: 1946-51.

52. Arnon SS, Midura TF, Damus K, Thompson B, Wood RM, Chin J. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. J Pediatr 1979; 94: 331-6.

53. Midura TF, Snowden S, Wood RM, Arnon SS. Isolation of Clostridium botulinum from honey. J Clin Microbiol 1979; 9: 282-3.

54. Lampe KF. Rhododendrons, mountain laurel, and mad honey. JAMA 1988; 259: 2009.

Contraccettivi orali e tumore dell'ovaio

I contraccettivi orali (CO) sono stati introdotti sul mercato da tempo, e ad oggi più di 100 milioni di donne utilizzano questo metodo per il controllo della fertilità. È noto che l'assunzione di CO riduce l'incidenza di cancro dell'ovaio. Uno degli effetti principali dei CO è la soppressione dell'attività ovarica, che sembra essere alla base del meccanismo protettivo.

L'utilizzo dei CO è più comune nelle giovani donne, mentre l'incidenza del cancro ovarico aumenta con l'età. Appare dunque rilevante, sia in termini individuali che di salute pubblica, valutare quanto a lungo si mantenga nel tempo l'effetto protettivo, dopo la sospensione dei CO.

Valutare l'entità e la durata di tale effetto protettivo sul cancro dell'ovaio, in donne che hanno assunto CO nel corso degli anni, è stato l'obiettivo di quest'analisi collaborativa internazionale, prodotta dal *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*, e relativa ai dati provenienti da studi condotti in 21 nazioni, per lo più europee e nord americane.

Titolo: Cancro dell'ovaio e contraccettivi orali: rianalisi collaborativa di dati provenienti da 45 studi epidemiologici relativi a 23.257 donne con cancro dell'ovaio e 87.303 controlli.
Titolo originale: *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls*.
Autori: Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer.
Rivista: Lancet 2008; 371: 303-14.
Conflitto di interesse: nessuno.

Contesto e motivazione della ricerca

I CO sono stati introdotti sul mercato quasi 50 anni fa, e ad oggi più di 100 milioni di donne utilizzano questo metodo per il controllo della fertilità. È noto che l'utilizzo di CO riduce l'incidenza di cancro dell'ovaio.

Per le possibili implicazioni sulla salute pubblica, è utile valutare quanto a lungo si mantenga l'effetto protettivo negli anni successivi alla sospensione dei CO. Obiettivo di questa analisi collaborativa internazionale è stato dunque valutare l'entità e la durata di tale effetto protettivo sul cancro dell'ovaio, in donne che hanno assunto CO nel corso degli anni.

Metodi

Sono stati analizzati i dati relativi a 45 studi epidemiologici selezionati sulla base di criteri definiti: almeno 100 donne con diagnosi di cancro dell'ovaio (40 donne negli studi di coorte), disponibilità dei dati individuali relativi alla storia riproduttiva e all'utilizzo di CO.

Donne con tumore maligno dell'ovaio epiteliale o non epiteliale definivano i casi, mentre i controlli erano donne non affette e non sottoposte ad ovariectomia bilaterale. Gli studi di coorte sono stati inclusi e valutati utilizzando il disegno di studio caso-controllo annidato nella coorte. Le diverse forme tumorali sono state classificate utilizzando il sistema di classificazione istologica in accordo con la 10ª revisione dell'International Classification of Diseases (ICD10).

In generale vi è una stretta relazione tra gli anni di utilizzo e la dose di estrogeni contenuta nei CO, con una concentrazione di estrogeni intorno a 100 µg o più prima degli anni '70, 50 µg tra il 1970 e 1980 e 30 µg o meno a partire dagli anni '80. Sulla base del periodo di assunzione, le donne sono quindi state classificate in tre gruppi, che definivano il dosaggio di CO assunto: utilizzatrici di preparazioni ad alto dosaggio (prima del 1970), a dosaggio intermedio (1970-79), a basso dosaggio (1980 e anni successivi). Il calcolo dei rischi relativi (RR) ha considerato una serie di potenziali fattori confondenti. I rischi assoluti sono stati ottenuti applicando i rischi relativi ai dati disponibili per età di incidenza e mortalità per tumore dell'ovaio.

Risultati

Gli studi selezionati sono stati condotti in 21 nazioni, per lo più Europa e Stati Uniti, e hanno permesso di analizzare i dati relativi a 23.257 donne con cancro dell'ovaio (casi) e 87.303 donne non affette da tale patologia (controlli). Le forme tumorali sono state diagnosticate mediamente nel 1993, e in generale all'incirca 20 anni dopo il primo utilizzo di CO, con un'età media delle donne alla diagnosi di 56 anni. Il 31% (7308) delle donne con cancro dell'ovaio e il 37% (32.717) dei controlli hanno utilizzato CO, con una durata d'uso in media di 4,4 e 5 anni rispettivamente. I risultati della rianalisi collaborativa mostrano nel loro insieme, e per le tre diverse tipologie di studio considerate, una significativa riduzione del rischio di cancro dell'ovaio nelle utilizzatrici di CO (RR 0,73 IC95% 0,70-0,76, p<0,0001).

I CO riducono il rischio di cancro dell'ovaio con un effetto legato al numero di anni di utilizzo. In particolare il RR si riduce nel suo complesso del 20% (IC95% 18-23%, p<0,0001) ogni 5 anni di assunzione. Nelle donne che hanno fatto uso di CO per circa 15 anni il rischio di cancro dell'ovaio risulta dimezzato (figura 1).

L'aggiustamento dei potenziali fattori confondenti considerati come l'etnia, l'istruzione, l'età al menarca e al primo parto, la familiarità per tumore al seno, la menopausa, la terapia ormonale sostitutiva, il peso, l'altezza e il body-mass index, il consumo di alcol e tabacco, ha influito in misura inferiore all'1% sul risultato dell'analisi.

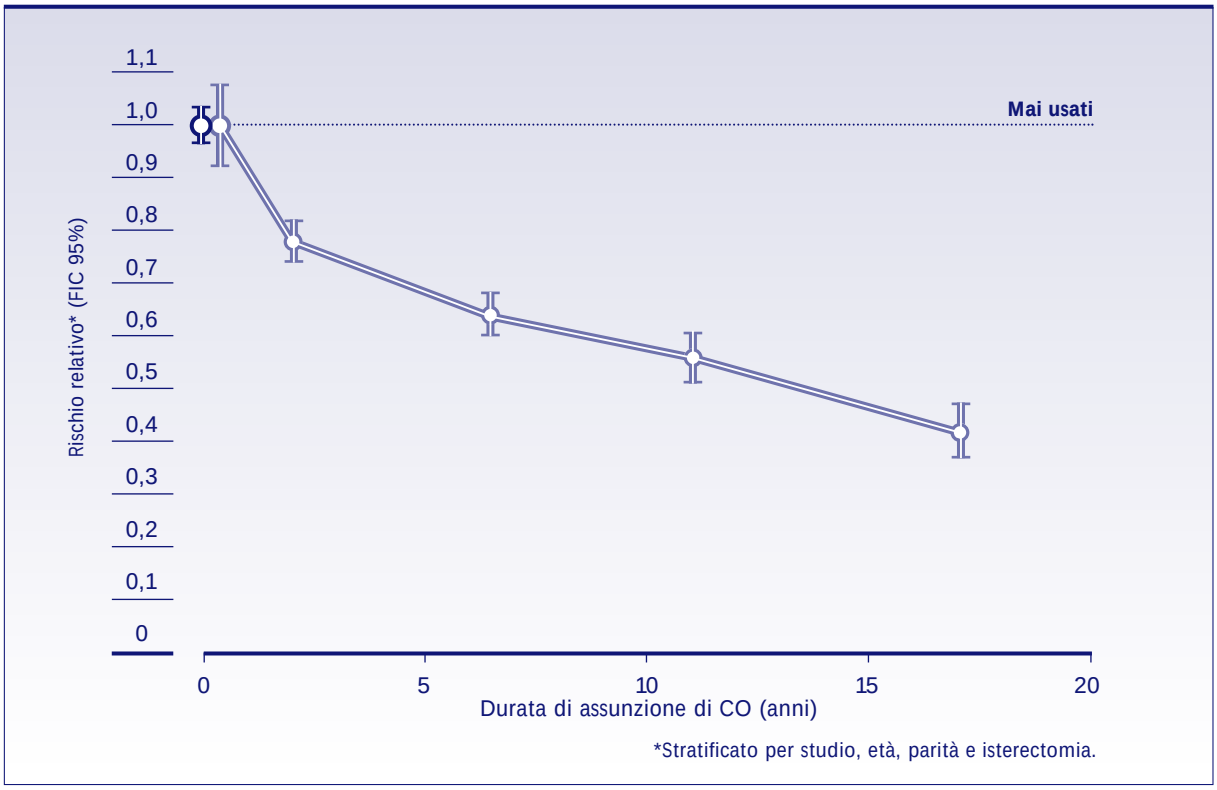
La riduzione del rischio osservata persiste per più di 30 anni dalla sospensione dei CO, anche se si riduce con il passare del tempo. In particolare la riduzione del rischio per 5 anni di assunzione risulta essere del 29% (IC95% 23-34%) in caso di interruzione dell'uso da meno di 10 anni, del 19% (IC95% 14-24%) per 10-19 anni e del 15% (IC95% 9-21%) per 20-29 anni (figura 2).

L'effetto protettivo inoltre non sembra essere influenzato dalla dose, alta, intermedia o bassa, di estrogeni contenuta nei CO utilizzati nei diversi periodi di tempo considerati.

In merito all'effetto protettivo dei CO sui diversi tipi istologici, la riduzione del rischio per 5 anni d'uso appare simile per le forme epiteliali e non epiteliali: il solo tumore dell'ovaio a istotipo mucinoso non sembra essere influenzato dall'utilizzo dei CO.

In termini di salute pubblica, complessivamente gli autori stimano che, nelle nazioni sviluppate, 10 anni di CO riducano l'incidenza del cancro ovarico prima dei 75 anni, dall'1,2 allo 0,8 per cento utilizzatrici di CO e la mortalità per tale patologia dallo 0,7 allo 0,5%. Attualmente nelle nazioni meno sviluppate questi benefici stimati sarebbero ridotti a circa la metà.

Figura 1. **Rischio relativo* di cancro dell'ovaio per durata di assunzione di CO.**



Conclusioni

I risultati di questa analisi collaborativa confermano la riduzione del rischio di cancro dell'ovaio nelle utilizzatrici di CO e mostrano come tale effetto protettivo si mantenga per oltre 30 anni dalla loro sospensione.

Nonostante i risultati dell'analisi collaborativa confermino una verosimile relazione causale tra uso di CO e riduzione del cancro dell'ovaio, la comprensione puntuale dei meccanismi che stanno alla base di questo effetto protettivo nel lungo periodo non è ancora completamente definita.

I CO sono stati introdotti sul mercato all'incirca 50 anni fa. Nei paesi industrializzati il loro utilizzo è sensibilmente aumentato nel corso degli anni, e gli autori stimano che negli anni più recenti sia stato prevenuto il 13% dei cancri dell'ovaio in donne con età inferiore ai 75 anni.

Nelle nazioni a minore sviluppo, ad oggi non è possibile verificare tale beneficio, poiché fino agli anni '80 il loro utilizzo non era comune.

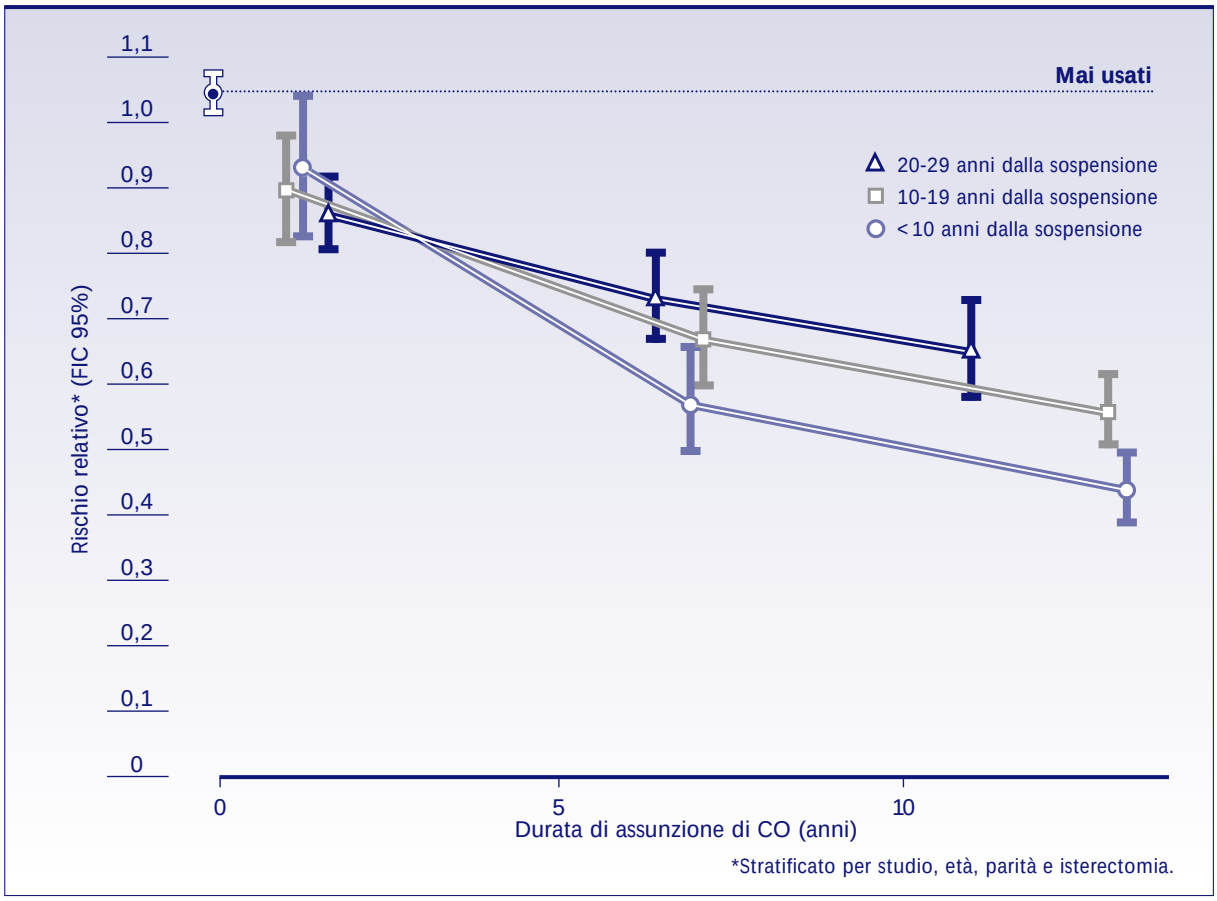
Questi risultati, con implicazioni rilevanti per la salute pubblica, suggeriscono come negli ultimi 50 anni, grazie alla diffusione dei CO, siano stati evitati all'incirca 200.000 casi di cancro dell'ovaio e 100.000 morti per tale patologia e come nei prossimi decenni il numero di cancri dell'ovaio prevenibili possa raggiungere perlomeno i 30.000 casi l'anno.

Analisi dello studio

Aspetti metodologici

Si tratta di una rianalisi collaborativa condotta in modo rigoroso, nella quale viene resa esplicita la modalità di identificazione e di inclusione degli studi analizzati[1]. Le coorti prospettiche e gli studi caso-controllo, con controlli di popolazione e ospedalieri, vengono valutati anche separatamente, e questo rappresenta un aspetto metodologico rilevante, sulla strada della produzione di risultati complessivi di qualità, considerando anche che le evidenze che emergono dalle diverse tipologie di studio vanno nella stessa direzione. Inoltre l'utilizzo dei dati dei singoli pazienti per la produzione di risultati complessivi offre maggiori opportunità in sede di analisi. Il coinvolgimento del ricercatore principale nella conduzione dell'analisi collaborativa appare un altro elemento di interesse

Figura 2. **Rischio relativo* di cancro dell'ovaio per durata di assunzione di CO e tempo intercorso dalla sospensione.**



nell'ottica di costruire solide reti collaborative per la condivisione dei dati disponibili.

Nell'articolo gli autori sottolineano come, nonostante lo sforzo messo in atto per individuare gli studi, anche quelli non pubblicati, non sia ovviamente possibile garantire che tutte le informazioni e i dati esistenti sull'argomento siano stati identificati. D'altra parte, la mancata inclusione di tutti i dati disponibili, descritta in dettaglio, non modifica di fatto i risultati complessivi.

Le difficoltà di valutazione risiedono anche nella definizione puntuale dell'esposizione ai CO: età all'assunzione, durata di esposizione, dose e formulazione[2]. Inoltre va anche tenuta in considerazione la qualità delle informazioni che identificano una serie di fattori confondenti, come quelli sociodemografici, la storia familiare di tumore, le variabili della salute riproduttiva[3] e l'eventuale ricorso alla terapia ormonale sostitutiva[4].

I risultati dei singoli lavori inclusi e analizzati sono coerenti tra loro e qualitativamente simili. In più, studi condotti successivamente al gennaio del 2006, non compresi in questa rianalisi collaborativa, appaiono in linea con i risultati emersi[5-8].

I risultati sono importanti?

Si tratta di risultati importanti, sia in termini individuali che di salute pubblica, in particolare sulla protezione a lungo termine, ancora oggetto di discussione.

Le donne che hanno assunto la pillola anticoncezionale per circa 15 anni hanno ridotto della metà la probabilità di sviluppare il cancro ovarico, con un effetto protettivo che permane per almeno 30 anni, pur riducendosi col passare del tempo. Tra le donne che non hanno utilizzato il farmaco, 12 su 1000 potrebbero contrarre il cancro dell'ovaio prima dei 75 anni di età. Una stima che scende ad 8 donne su 1000 per coloro che hanno assunto la pillola.

La stima prodotta dagli autori relativa ad oltre 200.000 casi di cancro dell'ovaio e 100.000 decessi evitati grazie all'uso dei CO è indubbiamente rilevante, ma i risultati della rianalisi vanno considerati nella valutazione complessiva del rischio-beneficio legata all'uso della pillola, non solo in campo oncologico[9-11], ma più in generale della salute femminile[12], prima di pensare all'avvio di programmi di prevenzione del rischio che coinvolgano la popolazione generale[13-15].

I risultati sono trasferibili alla nostra popolazione?

Gli studi selezionati sono stati condotti per lo più in Europa e negli Stati Uniti, con la partecipazione di ricercatori e dati italiani che hanno contribuito alla produzione dei risultati e alla stima di casi e decessi evitabili nella popolazione.

Nel nostro Paese, per il periodo 1998-2002, il cancro dell'ovaio è risultato al nono posto fra i tumori diagnosticati nel sesso femminile (2,9% delle diagnosi di tumore). In termini di mortalità ha rappresentato l'ottava causa tumorale con il 4,5% dei decessi neoplastici.

Le stime per l'Italia indicano all'incirca 4800 nuovi casi ogni anno, mentre in termini di mortalità nel 2002 si sono verificati 2861 decessi per tale patologia. Il rischio di avere una diagnosi di tumore dell'ovaio nel corso della vita, tra 0 e 74 anni, è del 10,4 per mille, un caso ogni 97 donne, mentre il rischio di morire è del 5,4 per mille.

La trasferibilità dei risultati alla nostra popolazione deve però necessariamente considerare la diffusione nel nostro paese della CO, ad oggi scarsamente monitorata. Infatti in Italia, al contrario di altre nazioni, mancano indicazioni puntuali sul grado di diffusione della CO nella popolazione[16].

In generale si stima che l'utilizzo dei metodi contraccettivi sia inferiore a quello di altri paesi dell'Europa[17]. In uno studio effettuato nel 2003 in cinque paesi europei, tra cui l'Italia, su un campione di donne di età compresa tra 15 e 49 anni, è stata stimata una prevalenza di utilizzo della CO pari al 19% in Italia e Spagna, al 27% in Gran Bretagna, al 34% in Germania e al 45% in Francia[18].

Di fatto le informazioni disponibili derivano da stime di mercato e da indagini su campioni di popolazione. In merito alle prime l'indicatore utilizzato è il rapporto tra le confezioni vendute e il numero complessivo di donne in età fertile. Nel confronto con gli altri paesi europei l'Italia occupa una delle ultime posizioni (20,2%), con un trend stabile e in lieve crescita[19]. Dobbiamo considerare, inoltre, all'interno del nostro paese, le differenze regionali. Sulla base dei dati di vendita, nel 2002 la diffusione della CO era pari al 23,6% nell'Italia settentrionale, al 20% nell'Italia centrale e al 13,3% nell'Italia meridionale. Oltre a ciò si stima che una percentuale non trascurabile di tutte le prescrizioni di estroprogestinici, intorno al 20%, abbia una finalità esclusivamente terapeutica.

Indagini campione condotte in precedenza confermano questi andamenti[20].

Conclusioni

La valutazione complessiva dei benefici e dei rischi legati all'utilizzo dei CO è emblematica di come oggi in alcuni settori della pratica clinica, sia in campo preventivo che terapeutico, si siano raggiunti livelli di

complessità notevoli, e vi sia la necessità di indicazioni chiare e consistenti da introdurre nel percorso che porta alle decisioni cliniche e le sostiene nel tempo.

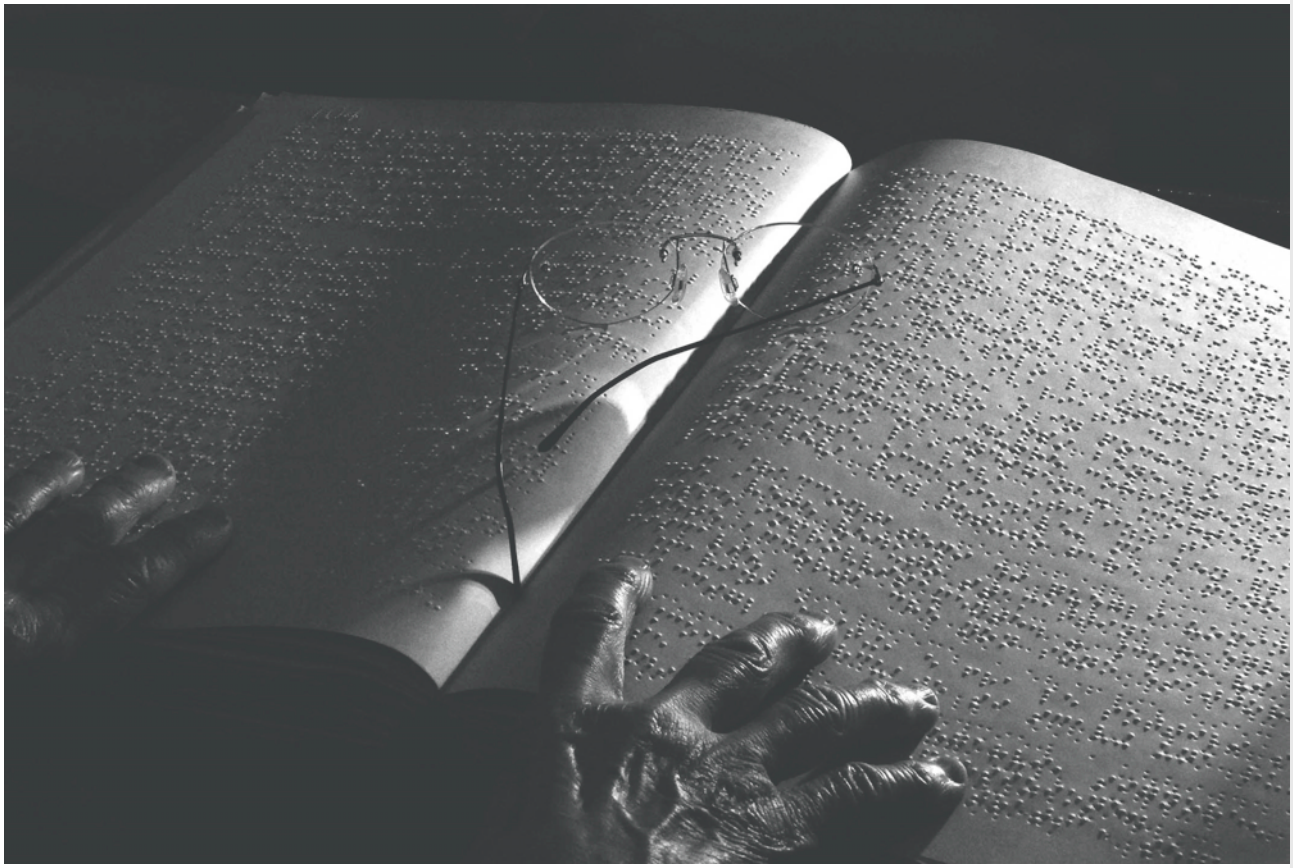
Inoltre la relazione indagata tra l'utilizzo di un farmaco e i suoi possibili effetti nel lungo periodo, siano essi favorevoli o dannosi per il paziente, ci mostrano chiaramente la necessità di sostenere un'attenzione istituzionale e di coltivare una pratica clinica prescrittiva orientate a una farmacovigilanza attenta e permanente, anche per prodotti conosciuti e utilizzati da tempo, proprio perché i loro effetti sull'individuo, e più in generale sulla collettività, non sono sempre immediati e chiaramente prevedibili.

Lo studio prodotto dal *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*, espressione di un lavoro faticoso e accurato che si è protratto per alcuni anni, rappresenta un modello nei metodi, nei contenuti e nei risultati per la costruzione di informazioni rilevanti. Di queste risposte robuste la nostra medicina ha bisogno, per non continuare a rimandare a se stessa risultati parziali dalle conclusioni incerte. Un esempio quindi di come lavorare oggi all'interno di reti collaborative sia divenuto un aspetto importante, e per certi versi irrinunciabile, per una ricerca clinica che miri a produrre risultati di significato, in termini individuali e di popolazione. bif

Bibliografia

1. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine. Come praticare e insegnare la medicina basata sulle prove di efficacia. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2007.
2. Coulter A, Vessey M, McPherson K, Crossley B. The ability of women to recall their oral contraceptive histories. Contraception 1986; 33: 127-37.
3. Tavani A, Ricci E, La Vecchia C, et al. Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer. Int J Epidemiol 2000; 29: 799-802.
4. Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2007; 369: 1703-10.
5. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. Obstet Gynecol 2007; 109: 597-607.
6. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. Am J Epidemiol 2007; 166: 894-901.
7. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, Webb PM for the Australian Cancer Study Group (ovarian cancer) and the Australian Ovarian Cancer Study Group. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. Int J Cancer 2008; 122: 1598-1603.
8. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, et al. Combined oral contraceptive use and epithelial ovarian cancer risk. Time-related effects. Epidemiology 2008; 19: 237-43.
9. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer. An update. Drug Safety 2001; 24: 741-54.
10. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer 2006; 95: 385-9.
11. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007; 370: 1609-21.
12. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ 1999; 318: 96-100.
13. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. Int J Cancer 2004; 110: 155-169.
14. Bray F, Loos AH, Tognazzo S, La Vecchia C. Ovarian cancer in Europe: cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. Int J Cancer 2005; 113: 977-90.
15. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. Ann Oncol 2008; 19: 631-40.
16. Arisi E. Consumo e compliance dei contraccettivi ormonali. Riv It Ost Gin 2004; 2: 63-8.
17. Population Reference Bureau. Family Planning Worldwide. 2008 Data Sheet www.prb.org (accesso verificato il 19/06/08).
18. Skouby SO. Contraceptive use and behaviour in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. Eur J Contracept Reprod Health Care 2004; 9: 57-68.
19. Azienda Sanitaria Locale N. 2 dell'Umbria. La contraccezione. Linea guida per la pratica clinica. 2008. www.ausl2.umbria.it (accesso verificato il 19/06/08).
20. Censis. I comportamenti sessuali degli italiani: falsi miti e nuove normalità. Considerazioni di sintesi. Roma, 2000.

Fotografare l'errore



La foto vincitrice.
"Braille".
Lucia Curreli.
Più punti di vista possono evitare l'errore.

Lo scorso anno il Bollettino d'Informazione sui Farmaci ha lanciato il concorso: "Fotografare l'errore". Abbiamo ricevuto numerosissime foto dai nostri lettori che hanno interpretato l'errore nei modi più diversi: errore come confusione tra mezzo e fine, o che può nascere dalla scelta da compiere di fronte a fattori confondenti, o, infine, errore come inversione di uno o più valori.

La rappresentazione dell'errore offerta dai nostri lettori ha fornito lo spunto per una nuova rubrica "Errori e Dottori" che verrà presto inaugurata sulla nostra rivista.

Menzione speciale
della giuria.

"Puzzle".
Enrico Ganz.

Conoscenza e osservazione evitano l'errore.

Menzione speciale
della giuria.

"Cavallo".
Barbara Balbocchino Meli.

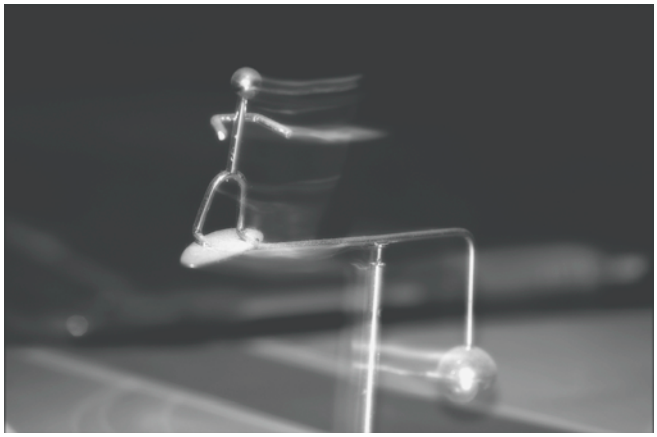
Possibili effetti collaterali da sovradosaggio (da cavallo) di farmaco.

Errore e gestione del rischio

È largamente documentato che in medicina, e soprattutto in ospedale, gli errori sono frequenti, con una mortalità che negli USA è stata stimata fra 1,3 e 2,9 decessi per mille ricoverati per anno[1]. Come conseguenza, il *risk management*, che comprende l'analisi e la prevenzione degli errori e delle loro conseguenze, è divenuto una delle aree più studiate della moderna pratica medica[2]. Il rischio di errori dei sanitari a diretto contatto con i pazienti è reso molto più alto dalla presenza di cause latenti (*root causes*)[3], cioè di difetti nell'organizzazione, nella tecnologia, e nella disponibilità o nell'uso di risorse e di personale[4,5]. Gli interventi medici sbagliati sono eventi casuali, ma tendono a ripetersi e a danneggiare i pazienti se le cause latenti non vengono corrette e se non esistono barriere contro le loro conseguenze. Per questa ragione, l'analisi delle cause di errore[3], la loro correzione e la creazione di barriere sono il paradigma dominante del *risk management*. Secondo Reason, "*noi non possiamo cambiare la condizione umana* [soggetta a commettere errori], *ma possiamo cambiare le condizioni in cui gli umani lavorano*"[6]. Si è dimostrato, per esempio, in una esperienza che ha coinvolto un gran numero di ospedali degli USA, che le morti da errori possono essere ridotte da misure di prevenzione delle infezioni nelle aree più esposte (rianimazioni, chirurgia), dalla registrazione e trasmissione via computer delle prescrizioni, dall'aderenza a linee-guida e protocolli, dalla razionalizzazione degli orari di lavoro[7].

Può un errore avere utilità (educativa)?

Nel gennaio 2001, la rivista inglese *The Lancet* diede inizio a una serie di brevi articoli intitolati *Uses of error*[8], in totale 153, pubblicati con varia periodicità fino alla fine del 2006. In ognuno di questi brevi articoli, un medico racconta la storia di uno o più errori che ha commesso e di cui conserva un vivo ricordo, anche a distanza di molti anni. Come indica il titolo, l'obiettivo degli *Uses of error* è di creare una conoscenza condivisa di errori comuni per evitarli in futuro, se-



"Il rischio silenzioso".
Maurizio Massetti.
(in alto)

"Equilibrio precario".
Angelo Arienti.

La giuria si è così pronunciata.

Tante immagini, altrettante prospettive, le une e le altre stimolanti. La fotografia che abbiamo scelto è *Braille*, e solo in un secondo momento ci accorgiamo che la didascalia dell'autore suggerisce: "Più punti di vista possono evitare l'errore". Sintesi casuale ed opportuna del pensiero che apre questo commento. Immagine da manuale: netto contrasto di ombre/luci che scaturisce, classico, da un fascio di luce radente; composizione estremamente curata, effetto scontato... Poi, però, l'elemento straniante, "erroneo", che ribadisce l'alto contrasto anche come sensazione, e libera il messaggio. Nitido. Sorprendenti, infine, impegno e fantasia degli altri contributi, tra i quali segnaliamo, costretti dalla regola, qualche sfumatura più incisiva.
Le altre fotografie che vogliamo menzionare come "meritevoli" sono: "Puzzle" di Enrico Ganz, "Il rischio silenzioso" di Maurizio Massetti, "Cavallo" di Barbara Balbocchino Meli, "Equilibrio precario" di Angelo Arienti. Grazie a tutti.

Le foto giudicate "meritevoli" ma non pubblicate in questo articolo sono visibili sul sito www.agenziafarmaco.it *all'interno della sezione dedicata alle iniziative del Bif.*

condo il concetto che "gli errori sono lezioni del passato"[9]. Si tratta di una visione diversa e complementare rispetto a quella di Reasons, secondo cui la *condizione umana non può essere cambiata*: forse un errore serio e per qualche ragione memorabile può ridurre la propensione umana a ripeterlo in futuro. Gli *Uses of error* non possono fornire prove o indizi a favore di questa ipotesi, tuttavia, rileggerli è un'occupazione interessante per almeno tre ragioni:

1. molti *Uses of error* vengono da medici anziani che raccontano errori del loro inizio professionale, lontani nel tempo ma vividamente incisi nella memoria, e rivelano che, anche se è vero che gli errori sono dovuti a catene di cause, il responsabile diretto dell'errore lo soffre come un evento traumatico nel rapporto uno a uno con il proprio paziente[10-12];
2. altri *Uses of error* raccontano errori diagnostici o terapeutici che sono ascrivibili a singoli medici, non collegati o assai remotamente collegati a difetti di sistema. Forse nel *risk management* dovrebbero avere spazio una educazione continua dei medici metodologicamente migliore dell'attuale[13,14], e ve-

rifiche di performance meno burocratiche rispetto a quelle odierne[15];

3 gli errori possono tradursi in una spinta morale a cambiamenti di comportamento dei medici responsabili, con l'intento di evitare altri errori (in inglese, il termine "use" significa anche "utilità"). I cambiamenti più frequenti consistono nella maggior attenzione ai dettagli del proprio lavoro, nella verifica personale dei dati clinici (per es. dei dati di laboratorio o di precedenti ricoveri), nella richiesta di consigli ai colleghi e nella ricerca di evidenze esterne[10,12].

Errori nel rapporto con il paziente, di diagnosi, e di terapia

Queste ragioni motivano la presentazione degli *Uses of error* scelti per evidenziare errori che, anche quando si possono collegare a *root causes* di sistema, riguardano specificamente il lavoro individuale dei clinici: **1.** errori nel rapporto con i pazienti; **2.** errori di diagnosi; **3.** errori di terapia.

La maggior parte degli *Uses of error* racconta errori di diagnosi, con conseguenti omissione, ritardo o scelta del trattamento; altri raccontano errori nella decisione o nell'attuazione di una terapia medica o chirurgica. C'è un solo episodio raccontato come errore nel rapporto interpersonale tra medico e paziente[16]. Forse altri episodi simili mancano nella serie degli *Uses of error* perché la mancanza di empatia e di rapporto interpersonale con i pazienti non rientra nella definizione formale di errore[17], e dunque non sono stati presentati al *Lancet* per essere pubblicati; sarà questo Bollettino, prossimamente, ad offrire alcuni esempi di errore nel rapporto medico-paziente.

Luigi Pagliaro
Professore Emerito di Medicina Interna
Università di Palermo

Bibliografia

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. To err is human: Building a safer health system. Washington DC: National Academy Press, 1999.

2. Stelfox HT, Palmisani S, Scurlock C, et al. The «To err is human» report and the patient safety literature. Qual Saf Health Care 2006; 15: 174-8.

3. Wu AW, Lipshutz AKM, Pronovost PJ. Effectiveness and efficiency of root cause analysis in medicine. JAMA 2008; 299: 685-7.

4. Leape LL. Error in medicine. JAMA 1994; 272: 1851-7.

5. Reason J. Understanding adverse events: human factors. In: Vincent C, ed. Clinical Risk Management. London: BMJ Publ Group, 1995: 31-54.

6. Reason J. Human error: models and management. BMJ 2000; 320: 768-70.

7. Leape LL, Berwick DM. Five years after To err is human: what have we learned? JAMA 2005; 293: 2384-90.

8. Horton R. We all make mistakes: tell us yours. Lancet 2001; 357: 88.

9. Bawaskar HS. Uses of error. Mistakes are lessons of the past. Lancet 2003; 361: 59.

10. Christensen JF, Levinson W, Dunn PM. The heart of darkness. The impact of perceived mistakes on physicians. J Gen Intern Med 1992; 7: 4124-31.

11. Wu AW. Medical error: the second victim. The doctor who makes the mistake needs help too. BMJ 2000; 320: 726-7.

12. Wu AW, Folkman S, McPhee SJ, et al. Do house officers learn from their mistakes? Qual Saf Health Care 2003; 12: 221-6.

13. Todres M, Stephenson A, Jones R. Medical education research remains the poor relation. Research into medical education is stagnating and urgently needs the resources to become more rigorous and relevant. BMJ 2007; 335: 333-5.

14. Reilly BM. Inconvenient truths about effective clinical teaching. Lancet 2007; 370: 705-11.

15. Heath I, Hippisley-Cox J, Smeeth L. Measuring performance and missing the point? BMJ 2007; 335: 1075-6.

16. Geddes DM. Respect. Lancet 2002; 360: 448.

17. Agency for Healthcare Research and Quality. Medical Errors: The Scope of the Problem. http://www.ahrq.gov/qual/errback.htm (accesso verificato il 12/05/2008).

Registro dei farmaci oncologici. Il Rapporto Nazionale 2007

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato il primo Rapporto Nazionale del Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio, documento che presenta i primi risultati di un'iniziativa unica a livello europeo, adottata da un'Agenzia regolatoria nazionale per valutare l'impatto nella pratica clinica di una classe di farmaci antineoplastici ad alto tasso di innovatività di recente autorizzazione (vedi articolo a pag. 75).

È noto, infatti, che l'inizio della commercializzazione di un medicinale rappresenta il periodo più delicato del suo ciclo vitale, in quanto le informazioni disponibili sono ancora parziali, normalmente non correlate alla pratica clinica e spesso di difficile interpretazione per gli stessi medici prescrittori; di conseguenza, in questi casi, stimolare i processi virtuosi che mirano all'appropriatezza prescrittiva e al contempo tentare di definire meglio il *place on therapy* e il profilo della popolazione, target reale di un nuovo medicinale, possono diventare elementi di estremo interesse per tutta la comunità di attori nell'ambito della salute.

Il progetto di monitoraggio ha comportato la raccolta dei dati di tutte le prescrizioni dei nuovi farmaci oncologici, con riferimento ai pazienti arruolati e al follow up clinico. Alla data di riferimento del Rapporto (30 settembre 2007), il monitoraggio è stato applicato ai seguenti farmaci oncologici: Avastin®, Eloxatin®, Emend®, Erbitux®, Faslodex®, Foscan®, Gliadel®, Zevalin®, Kepivance®, Tarceva®, Herceptin® (già inserito nel 2005 nel Registro speciale Herceptin/648 e poi confluito nel Registro generale), Nexavar®, Sutent®, Sprycel®.

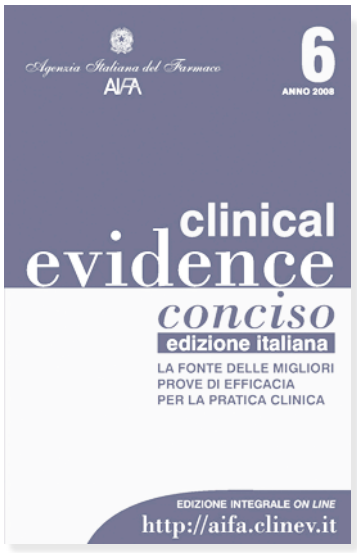
Il Registro telematico, realizzato con il supporto del Consorzio Interuniversitario CINECA, partner tecnologico dell'AIFA, ha coinvolto 412 reparti di oncologia dislocati in istituzioni pubbliche e private, 866 medici oncologi e oncoematologi e 351 farmacie, tra ospedaliere e servizi territoriali delle ASL, con il contributo essenziale in termini di sostegno e controllo delle Regioni, delle Comunità scientifiche, Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO), nonché delle commissioni consultive interne dell'AIFA, ovvero il Tavolo di Consultazione sulla Terapia Oncologica (TTO) e la Commissione Tecnico Scientifica (CTS).

I dati, relativi al periodo aprile 2006 - settembre 2007 sono stati elaborati per area geografica, regione, numero di pazienti registrati (19.480) e in trattamento avviato e concluso per farmaco (17.940). Per ciascuno dei nuovi farmaci oncologici sono stati riportati un quadro generale, una sinossi delle caratteristiche basali dei pazienti registrati e l'elenco delle eventuali tossicità riscontrate nel corso del trattamento per tipo e grado.

Obiettivo primario del Registro è stato, e continua ad essere, il supporto e il tutoraggio agli operatori di settore per garantire l'uso appropriato dei farmaci innovativi; tuttavia, il meccanismo adottato può prestarsi efficacemente anche per garantire che la programmazione economica nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale venga rispettata nella pratica clinica, in termini di sostenibilità dei costi, sempre più elevati, delle più recenti novità terapeutiche.

È ragionevole ritenere che la disponibilità d'insieme di tali informazioni consentirà di produrre approfondimenti che arricchiranno le conoscenze scientifiche sulla pratica clinica oncologica italiana e forniranno utili indirizzi per l'attività regolatoria, candidandosi come nuova importante fonte d'informazione a disposizione di tutti gli operatori del settore.

Il Rapporto è disponibile sul sito del Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio: **http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it**, categoria "antineoplastici". bif



Clinical Evidence propone
ai medici le prove di efficacia
più recenti disponibili in letteratura
su quasi 3.000 interventi.
La versione integrale on line
(http://aifa.clinev.it/) raccoglie oltre
250 capitoli che coprono gran parte
delle aree della medicina;
per 150 capitoli le informazioni
essenziali sono riportate anche
nell'edizione cartacea
in forma concisa, giunta
alla sua sesta edizione.

Clinical Evidence

http://aifa.clinev.it è l'indirizzo
del nuovo sito di Clinical Evidence
completamente rinnovato
che mette a disposizione gratuitamente
tutti i capitoli full text tradotti
dall'edizione originale inglese,
aggiornati in continuo.
Quattomila pagine di informazioni
evidence based, quasi diecimila
bibliografie con rimando diretto
agli abstract in PubMed, migliaia di link
interni, sistema di ricerca, possibilità
di stampare l'intero capitolo, mail a
disposizione per i commenti e le richieste.
Entrare nel sito è semplice, basta registrarsi
gratuitamente per avere l'accesso riservato
a migliaia di interventi valutati secondo
i criteri selettivi di Clinical Evidence.

http://aifa.clinev.it

Scheda variazione dati anagrafici

Inviare via fax al numero
02 248 60 139

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

I campi in azzurro sono facoltativi

Cognome		**Nome**
Cod. Fiscale		
Dove esercita la sua attività ❶ **Denominazione struttura** (studio medico, ospedale, poliambulatorio, ecc.)		
❷ **Denominazione reparto** (reparto di geriatria, di chirurgia, ecc.)		
Indirizzo		**N.**
CAP	**Località**	**Prov.**
Tel.	**Fax**	**E-mail**

Dove desidera ricevere le nostre comunicazioni scritte (compilare se indirizzo diverso dal precedente)

Indirizzo		**N.**
CAP	**Località**	**Prov.**
Tel.	**Fax**	**E-mail**
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		
Luogo e data		**Firma**

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, 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 SrL.

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

REAZIONI
bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Reazioni è il bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco che fornisce informazioni sulle reazioni avverse da farmaci.

Casi clinici, notizie dalla letteratura, segnali di allerta, dati italiani sulle segnalazioni.

Per riceverla a casa, gratuitamente, inviate i vostri dati e l'indirizzo all'Ufficio di Farmacovigilanza, scrivendo come oggetto «invio newsletter».

I nostri recapiti sono:

Via Sierra Nevada 60, 00144 Roma
farmacovigilanza@aifa.gov.it
fax 06 597 84 142

Reazioni online è la newsletter che ogni 10 giorni informa su quanto accade in farmacovigilanza in Italia e nel mondo.

http://aifa.progettoecce.it

bif

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

2/08

EDITORIALE

49 **Contraffazioni, paure e qualità dei medicinali**
Il ritiro di lotti di eparina ha messo in luce un aspetto critico del mercato del medicinale

PANORAMI E PERCORSI

51 **Contraffazione dei medicinali: un brutto affare**
Lo studio IMPACT Italia fotografa un fenomeno in crescita

54 **Concluso il terzo bando AIFA sulla ricerca indipendente**
Il regolatorio produce nuove conoscenze in aree di ricerca poco indagate con importanti ricadute sulla salute pubblica e la pratica clinica

AGGIORNAMENTI

56 **Eparine: il punto della situazione**
Il problema della contaminazione delle eparine, riscontrato negli USA, ha interessato in breve tempo altri paesi. Qual è la situazione in Italia?

Bif watch

61 **Sintesi da JAMA, BMJ e Annals of Oncology**

Bene, bravo, bif!

63 **Cosa i medici vogliono sapere e come cercano le informazioni**

Farsi un'idea

66 **I medici usano il computer?**

FARMACOVIGILANZA

68 **Fibrosi sistemica nefrogenica e gadolinio**
L'importanza di considerare una possibile correlazione eziopatogenica

72 **Segnalazioni spontanee di reazioni avverse in età pediatrica nel 2007**
Oltre 500 segnalazioni pediatriche di ADR: sensibilizzare gli operatori sanitari

75 **La segnalazione in oncologia**
La tossicità degli antineoplastici rende particolarmente delicata la questione della sicurezza d'uso di questi farmaci

Farmacovigilanza news

78 **Dear Doctor Letter**

79 **Sartani in gravidanza**

Roastbif

80 **Miele: un efficace rimedio per la tosse, ma attenzione nei bambini**

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

85 **Contraccettivi orali e tumore dell'ovaio**
I contraccettivi orali riducono l'incidenza di tumore dell'ovaio: per quanto tempo?

LA GALLERIA

90 **Fotografare l'errore**
I risultati del terzo concorso fotografico del nostro Bollettino

ATTIVITÀ EDITORIALE DELL'AIFA

94 **Registro dei farmaci oncologici. Il Rapporto Nazionale 2007**
L'AIFA ha pubblicato il primo Rapporto Nazionale del Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio

---

A proposito di...

53 **Vino**

65 **Talidomide**