

# bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XI - N. 2 2004

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

## EDITORIALE

- 49 La nuova Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

## PANORAMI E PERCORSI

- 51 Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatorio

## AGGIORNAMENTI

- 57 Il progetto CUORE scopre le sue carte. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto
- 64 Bosentan: nuove prospettive nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare
- 66 Acido folico. Prove di efficacia e considerazioni utili per la riduzione del rischio di malformazioni congenite
- 76 *La pagina del paziente - acido folico*  
Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti

## FARMACOVIGILANZA

- 77 Monitoraggio intensivo: primo aggiornamento
- 80 *Dear Doctor Letter*
- *Rosuvastatina (Crestor®- Provisacor®- Simestat®) e tossicità muscolare dose-correlata*

## DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

- 83 Efficacia e sicurezza degli antidepressivi nei bambini e negli adolescenti

## LA GALLERIA

- 89 Comunicare il rischio in medicina

## FARSI UN'IDEA

- 91 La pubblicità dei farmaci al grande pubblico

## IL BIF RISPONDE

- 92 Farmaci e favismo

*Con questo numero*

**LA CARTA DEL RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE**



MINISTERO DELLA SALUTE  
AIFA - AGENZIA ITALIANA  
DEL FARMACO



# bollettino d'informazione sui farmaci

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

Direttore responsabile  
**Nello Martini**

Direttore scientifico  
**Antonio Addis**

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

Redazione  
**Gabriella R.A. Adamo**  
**Elisabetta Neri**  
**Linda Pierattini**  
**Francesca Rocchi**  
**Carmela Santuccio**  
**Valeria Severi**

Segreteria di Redazione  
**Monica Pirri**

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

Progetto grafico  
ed impaginazione  
**Doppiosegno snc**

Stampa  
**Istituto Poligrafico**  
e Zecca dello Stato

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

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

Questo numero è stato chiuso in settembre 2004.

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

Redazione Bollettino  
d'Informazione sui Farmaci  
Agenzia Italiana del Farmaco  
Ministero della Salute  
Via della Sierra Nevada, 60  
00144 Roma  
Fax 06 59944657  
bif@sanita.it  
www.ministerosalute.it/medicinali/  
informazioneFarmaci/pgHome.jsp

Le comunicazioni relative a variazioni di indirizzo dovranno essere inoltrate utilizzando l'apposita scheda di variazione dei dati anagrafici pubblicata a pagina 82.

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

R. Bortolus, R. D'Elia,  
M. Ferrario, S. Giampaoli,  
P. Mastroiacovo, L. Palmieri,  
S. Panico, P. Panei, F. Ravaoli,  
P. Rossi, D. Taruscio,  
D. Vanuzzo.

## EDITORIALE

# La nuova Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Anche in Italia abbiamo finalmente un'Agenzia interamente dedicata al governo dell'area farmaceutica, acquisendo così un modello organizzativo proprio della maggioranza dei paesi europei. Per capire se si tratta di una novità sostanziale, e non soltanto di un cambio di targa sulla facciata, vale la pena tracciare alcune linee che serviranno un domani per condurre opportune verifiche e valutazioni.

### Assetto organizzativo dell'Agenzia

La struttura dell'Agenzia è organizzata in aree tecnico-scientifiche ed amministrative, per assicurare unitarietà e completezza del processo decisionale. Le Commissioni consultive dell'Agenzia sono:

- la Commissione Consulativa Tecnico Scientifica (CTS), che prende il ruolo della CUF;
- il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), per la negoziazione del prezzo dei nuovi farmaci;
- il Centro di collegamento tra Agenzia e Regioni, per guidare un processo di unitarietà in un contesto di decentramento;
- la Commissione per la promozione della ricerca e sviluppo (R&S).

All'interno della stessa Agenzia continueranno ad operare tre grandi Osservatori:

- Osservatorio sull'impiego dei Medicinali (OsMed) che, attraverso la disponibilità di flussi di dati relativi alle prescrizioni a livello nazionale, regionale e nelle singole ASL, permette di monitorare il mercato, con l'obiettivo di mantenere l'equilibrio economico.
- Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica (OsSC), attraverso cui possiamo contare su oltre 300 Comitati etici locali, collegati tra loro attraverso una rete informatica. Si tratta del database più ampio sulle sperimentazioni cliniche condotte negli ultimi 3 anni.
- La Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che collega i 21 responsabili regionali di Farmacovigilanza, le 203 ASL, le Aziende Farma-

ceutiche, le Aziende Ospedaliere e gli IRCCS; complessivamente si tratta di una rete di 891 centri collegati fra di loro.

### Il processo registrativo

Fino ad oggi il ruolo dell'Italia nel processo registrativo europeo è stato molto marginale. Se guardiamo alle procedure di mutuo riconoscimento, quali risultano dai dati dell'EMA, osserviamo che sono state concluse 1.652 registrazioni di nuovi farmaci. Il nostro paese ha condotto il processo registrativo solo 6 volte. Per quanto riguarda invece le procedure centralizzate, quelle maggiormente portatrici di farmaci innovativi, su un totale di 233, l'Italia è stata rapporteur per 8 procedure.

Questi dati mostrano chiaramente come il nord dell'Europa, in particolare Regno Unito e Svezia, guidano il 70% delle procedure registrative, mentre detengono solo il 22% del mercato. Il Sud d'Europa, Italia compresa, detiene il 26% del processo registrativo ma garantisce il 77,9% del mercato. In altri termini il Nord registra, e il Sud, Italia compresa, paga.

È chiaro quindi che questa rappresenta una sfida importante per l'Agenzia ed un impegno preciso per l'AIFA.

### Rilanciare la ricerca e lo sviluppo

Un secondo importante impegno riguarda il rilancio della ricerca clinica. Attualmente possiamo contare su un buon assetto decentrato dei comitati etici che ha maturato un'esperienza notevole, anticipando, già dal 1998, la direttiva europea del 2002 che prevede l'istituzione dei comitati etici locali. Soprattutto è possibile contare su un gruppo costituito dai 70 Comitati etici, tra IRCCS ed Ospedali, che rappresentano la nostra rete di eccellenza in rete fra loro, che ci dà la possibilità di conoscere in tempo reale i protocolli ed i risultati delle ricerche, in quali aree sono state condotte, con quali molecole e con

quali risultati. L'Osservatorio è quindi un driver fondamentale, non tanto per produrre cifre e tabulati, ma per conoscere il senso e la direzione di marcia della ricerca clinica in Italia e quindi per promuovere sul serio processi di sviluppo del farmaco nel nostro paese.

Tra gli strumenti implementati per promuovere la R&S, va ricordato anche un fondo corrispondente al 5% di tutta l'attività promozionale svolta dalle Aziende Farmaceutiche nel 2004. È stato inoltre istituito un Fondo per assegnare un premio di prezzo a favore di chi produce farmaci realmente innovativi. Ovviamente la direzione della ricerca deve essere nel senso della innovatività cioè per lo sviluppo dei farmaci orfani per le malattie rare, dei farmaci che rappresentano una speranza di vita adottando protocolli sperimentali di ricerca clinica che sappiano dimostrare il valore terapeutico aggiunto dei nuovi farmaci e delle nuove strategie assistenziali.

### Governo della spesa farmaceutica

L'altro punto importante è il governo della spesa farmaceutica e la compatibilità economica, su cui si gioca la credibilità e la tenuta stessa dell'Agenzia nel breve periodo.

Sono già stati individuati gli strumenti fondamentali del governo della spesa: il tetto programmato, la revisione del Prontuario su base annuale e un meccanismo automatico di ripiano degli sfondamenti (60% a carico delle Aziende - 40% a carico delle Regioni). Si tratta di una misura di semplice implementazione, sicuramente perfezionabile, ma che determina una condizione di contesto per il governo della spesa farmaceutica. Il compito dell'Agenzia è di diventare il punto di riferimento che consenta l'equilibrio economico in un contesto di garanzia del paziente e di sviluppo dell'assetto industriale.


### Informazione scientifica e comunicazione

Un altro aspetto è quello della informazione scientifica e della comunicazione. In questo settore vi è la necessità, con le Regioni e con tutti gli operatori di settore, di rivedere rapidamente la legge

541 che regola l'informazione e la promozione dei farmaci, per ridare un forte contenuto etico ed evitare deviazioni in questo settore particolarmente critico. Bisogna superare l'asimmetria di un sistema che oggi vede nel nostro paese un numero di informatori scientifici più elevato rispetto agli altri paesi europei, e quindi uno sbilanciamento tra promozione e ricerca. In tal senso occorre assicurare una informazione indipendente, il che non significa una contro-informazione, bensì una informazione ed una comunicazione a carattere pubblico che risponda alle esigenze ed agli obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale. È necessario però passare dalla fase della informazione passiva alla fase della formazione accreditata attraverso lo strumento della formazione a distanza (FAD) con erogazione di crediti, rispetto a cui l'Agenzia è già stata riconosciuta come provider dalla Commissione Nazionale sulla ECM.

### Regole e cultura

Il nostro sistema, come pure le Agenzie europee, incontra crescenti difficoltà ad ammettere alla rimborsabilità i nuovi farmaci estremamente costosi, che vengono registrati spesso con un dossier completo dal punto di vista regolatorio, ma che presentano carenze talora vistose circa la completezza delle conoscenze del profilo di beneficio/rischio, specie nel lungo periodo.

In questi anni abbiamo maturato diverse esperienze che cercano di accompagnare la decisione regolatoria del rimborso attraverso analisi di post-marketing, che per mezzo di una rete di eccellenza di ricerca clinica, sia in grado di valutare la reale efficienza dei nuovi farmaci nella pratica, e che verifichi l'impatto e gli indicatori di esito aiutando eventualmente a riformulare la decisione regolatoria sulla base dei risultati ottenuti. In questo modo il processo regolatorio si collega e diventa parte integrante della ricerca. Spesso gli organi regolatori vengono visti come strutture che tagliano e che razionano, invece di promuovere e garantire. Lo sforzo quindi dell'Agenzia deve tendere a recuperare un rapporto di fiducia con il cittadino, affermando il principio fondamentale che vede il farmaco come strumento importante per la tutela della salute dei cittadini stessi. 

## PANORAMI E PERCORSI

# Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatorio

Accuratamente ripiegati all'interno di ogni confezione farmaceutica, i fogli illustrativi sono documenti ufficiali a tutti gli effetti, che devono contenere ciò che al paziente occorre sapere sul medicinale<sup>1</sup>, al fine di consentirne un uso corretto. Strumento informativo e comunicativo, ma anche elemento legato a normative che ne regolano la stesura. Ed è sul filo di questa ambivalenza che si gioca il delicato compromesso tra la completezza delle informazioni che devono contenere e la chiarezza con la quale vengono date; tra la funzione cautelativa per l'azienda produttrice e quella informativa per l'utente. Compromesso che spesso pende a favore della prima svilendo il vero significato di quello che dovrebbero essere: un "distillato" dei dati che si trovano anche nei documenti più tecnici e rivolti agli esperti del settore, con la specificità, però, di fornire ai pazienti tutte le informazioni utili al corretto utilizzo dei farmaci<sup>1</sup>. Lavori più o meno attuali, condotti anche in Italia, hanno messo in luce che i "consumatori" generalmente leggono il foglio illustrativo, ma solo una bassa percentuale riesce effettivamente a comprenderlo<sup>2-4</sup>.

Recentemente si stanno valutando diverse proposte per trasformare questa documentazione allegata al medicinale in uno strumento attraverso il quale il paziente possa realmente acquisire le informazioni sul farmaco in modo chiaro ed efficace. L'Unione Europea (UE) sta sviluppando un progetto per rivedere la struttura e i contenuti dei foglietti illustrativi: un gruppo di esperti<sup>5</sup> sta lavorando sul testo di un nuovo decreto che fornirà criteri più precisi e raccoglierà parte di quanto era già descritto nelle linee guida UE del 29 settembre 1998<sup>6</sup>. Entro il 2006 l'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA) dovrebbe realizzare dei fogli illustrativi più comprensibili la cui validazione deve passare attraverso "test di leggibilità" obbligatori<sup>7</sup>.

Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha iniziato a lavorare su questo tema. L'obiettivo è quello di individuare i punti critici degli attuali fogli illustrativi e identificare una serie di elementi che li trasformino in un effettivo strumento di educazione al momento dell'assunzione del farmaco.

### ► SOTTO LALENTE D'INGRANDIMENTO

Per comprendere a pieno le potenzialità comunicative del foglietto illustrativo è necessario fare il punto su due aspetti sostanziali: l'attuale normativa italiana ed europea in tema di vincoli per la strutturazione e l'attuazione di questi documenti e un'analisi del vissuto e del percepito dell'utente.

#### La normativa e la regolamentazione vigenti

Attualmente in Italia troviamo due tipologie di fogli illustrativi. Quelli relativi ai farmaci approvati per via centralizzata (dall'EMA) e quelli dei medicinali recepiti a livello nazionale. I primi vengono messi in commercio corredati del foglio illustrativo redatto dalle aziende produttrici e approvato dall'EMA. I secondi, invece, vengono stilati sotto il controllo e l'approvazione del Ministero della Salute. Nonostante questi ultimi vengano realizzati rispettando la stessa direttiva europea 92/27/CEE<sup>1</sup> (recepita in Italia dal decreto attuativo n.540 del 1992), il risultato comunicativo è diverso. Infatti, il modello dell'EMA offre le stesse informazioni ma in modo più aderente alle necessità del paziente. Il contenuto è articolato in domande e risposte che cercano di evidenziare i problemi che interessano di più il fruitore del farmaco e sono scritte utilizzando un linguaggio più semplice e comprensibile. La lunga lista degli effetti collaterali è ridotta agli eventi più frequenti e viene incentivato il rapporto con il medico nel caso in cui il farmaco dia luogo a problemi. Purtroppo la maggior parte degli stampati dei farmaci in commercio in Italia è legata ancora al modello redatto in stile "notarile" e i foglietti – anche se risultano rispondenti alle norme – contengono una complessità e un'ampia quantità di informazioni, spesso poco comprensibili alla popolazione generale.

In effetti, oltre alle specifiche informazioni standard che gli enti regolatori esigono dalle aziende, le case farmaceutiche sono libere di aggiungere tutte le indicazioni che ritengono più idonee. Naturalmente, tali indicazioni devono

rientrare nell'elenco delle caratteristiche per cui il prodotto è stato approvato. Il risultato è che farmaci prodotti da aziende farmaceutiche diverse, ma contenenti lo stesso principio attivo, possono essere accompagnati da fogli illustrativi che presentano tra loro discrepanze.

Sotto il profilo delle disposizioni tipografiche, anche se le normative europee sembrano essere più dettagliate di quelle nazionali, le indicazioni in generale sono carenti di un coordinamento unitario sul tipo di elementi da utilizzare nella costruzione del foglietto. L'analisi sinottica riportata in tabella I

mette in luce le differenze esistenti tra i decreti vigenti in Italia e in Europa.

Il Ministero della Salute si è impegnato, anche in passato, per cercare di migliorare la leggibilità del foglietto illustrativo. Nel 1997, la Commissione Unica del Farmaco (CUF) ha dettato alcune linee guida<sup>8</sup> rivolte alle case farmaceutiche per rendere più comprensibili gli stampati dei medicinali di automedicazione. Queste indicazioni fissavano dei criteri "tipografici", affidando comunque al buon senso e alla responsabilità dei produttori la comunicazione dei contenuti (vedi box).

**Tabella I** – Analisi sinottica sugli aspetti normativi legati alla leggibilità dei fogli illustrativi (non sulle disposizioni relative ai contenuti scientifici).

Raccomandazioni o note	Italia	Unione europea
	Decreto Ministeriale 16 ottobre 1997. Linea guida 18 novembre 1997.	Art.8 direttiva del Consiglio 92/27/E EC. Linea guida UE 29 settembre 1998.
Norme tipometriche per il testo	Caratteri del testo non inferiori a cp. 7 o 8 pt. Didot.	Caratteri del testo non inferiori a cp. 8 pt. Didot.
Carattere tipografico	Nessuna indicazione specifica (libere applicazioni).	Nessuna indicazione specifica (libere applicazioni).
Supporto di stampa	Suggerito formato A4/A5. Carta $\geq 40$ gr/mq (non indicato il tipo né il colore).	Suggerito formato A4/A5. Carta $\geq 40$ gr/mq (non indicato il tipo né il colore).
Colori di stampa per il testo	Usare colori diversi dal colore di fondo. Consigliato il rosso per le avvertenze più importanti, ma solo sul packaging esterno.	Usare colori diversi dal colore di fondo. Uno o più colori, ma diversi dal fondo. Consigliato colore diverso per la denominazione del medicinale (brand logo).
Editing e caratterizzazioni del testo	Usare neretto (grassetto) per evidenziazioni e intestazioni. Consigliate frasi brevi, massimo 70 caratteri per riga. Evitare il tutto maiuscolo. Nessuna indicazione su ordine, sequenza e gerarchia dei testi.	Usare neretto (grassetto) e regular (chiaro). Differenziare il lettering per evidenziare porzioni di testo. Consigliate le frasi di non più di 20 parole, circa 70 caratteri per riga. Differenziare maiuscolo/minuscolo. Uso discreto della punteggiatura. Utilizzare punti per formare elenchi (non più di 9). Alcune indicazioni su ordine, sequenza e gerarchia dei testi.
Caratteri Braille	Raccomandato sul pack esterno	Incoraggiamento all'impiego sul pack esterno e sul foglio illustrativo (questa ultima indicazione è d'improbabile applicazione su foglietti di grammatura molto bassa).

## Box FOGLI ILLUSTRATIVI E MEDICINALI DI AUTOMEDICAZIONE: PRINCIPALI LINEE GUIDA DELLA CUF<sup>8</sup>

■ Le informazioni contenute nel foglietto illustrativo sono destinate all'utilizzatore del farmaco, pertanto il testo deve essere facilmente comprensibile dal paziente, fornendo una spiegazione dei termini scientifici o specialistici utilizzati.

■ Ogni medicinale dovrebbe avere uno specifico foglio illustrativo a seconda del diverso dosaggio o della

differente forma farmaceutica (capsule, bustine, sciroppo, ...).

■ Leggibilità e comprensibilità sono considerati i requisiti fondamentali: le dimensioni dei caratteri non devono essere troppo piccoli; il colore delle parole deve distinguersi dallo sfondo; le frasi devono essere brevi e più facilmente comprensibili; la carta non deve essere eccessivamente sottile o trasparente e si auspica

una sempre maggiore utilizzazione dei caratteri Braille nell'etichettatura della confezione esterna.

■ In testa al foglietto deve essere esplicitato che il farmaco in questione appartiene alla categoria di automedicazione, cioè acquistabile senza prescrizione medica, e pertanto è necessario leggere attentamente tutte le informazioni contenute.

### La parola agli utilizzatori: come viene percepito il foglio illustrativo

Se lo scenario normativo costituisce una delle dimensioni del fenomeno, l'altra è sicuramente caratterizzata dalla relazione che si instaura fra i fruitori e i foglietti illustrativi.

Per indagare la percezione che i destinatari utilizzatori hanno dei foglietti illustrativi è stata, quindi, condotta un'indagine esplorativa, su un campione nazionale di cittadini. La metodologia utilizzata è stata quella del focus group, basata cioè sullo strumento della discussione di gruppo approfondita (cittadini utenti) e sul colloquio individuale (utenti esperti - medici di base, farmacisti, pediatri e informatori scientifici). La ricerca ha evidenziato la problematicità della relazione con il foglietto illustrativo sia da un punto di vista cognitivo sia affettivo.

Sotto il profilo cognitivo, gli aspetti di criticità che sono emersi possono essere sinteticamente ricondotti a due punti principali. In primo luogo la comprensibilità delle informazioni: il linguaggio utilizzato è sicuramente uno dei grossi limiti alla comprensione del contenuto e l'uso di termini medici è poco accessibile alla popolazione media. La descrizione tecnica non è spesso accompagnata dai dati che il paziente ha più a cuore, come il momento della giornata in cui assumere il farmaco, le modalità di conservazione del prodotto e la percentuale di effetti collaterali segnalati (che vengono sempre soltanto elencati).

Anche l'utilizzo di concetti generici non dà chiarezza e trasparenza alle informazioni ripor-

tate. La dizione stessa: "evitare l'uso prolungato" è un concetto poco chiaro e il paziente si chiede se "prolungato" significhi per giorni, mesi o anni. Un altro aspetto che va a compromettere la comprensione dei fogli illustrativi è l'impostazione grafica, che non incoraggia la lettura. Il format grafico non rende facilmente reperibili le informazioni contenute e le avvertenze principali non sempre sono immediate. Questo crea disorientamento tra gli utenti e difficoltà a rintracciare dati e indicazioni anche per gli esperti del settore.

Il secondo punto critico che emerge riguarda la leggibilità del testo: il carattere di stampa è spesso molto piccolo e quindi illeggibile, soprattutto per gli anziani. Le interlinee sono compatte e troppo fitte e la carta troppo sottile e trasparente. Per quanto riguarda l'aspetto emotivo associato al foglio esplicativo, l'indagine ha messo in luce che spesso esso viene percepito come un oggetto complicato, fatto che genera ansia per il timore di sbagliare l'assunzione del farmaco. In alcuni casi, infine, viene vissuto come mero strumento burocratico che assolve ad un obbligo giuridico delle aziende farmaceutiche, piuttosto che come strumento di informazione utile ad un corretto uso dei medicinali.

I risultati dell'analisi condotta tramite focus group hanno fornito utili strumenti per definire dei criteri di miglioramento per la progettazione sia grafica che concettuale dei foglietti illustrativi (tabella II).

La riqualificazione grafica di questi documenti dovrebbe tenere in considerazione cinque elementi chiave:

**Tabella II** – Proposte di soluzioni alle criticità emerse dall'analisi degli attuali fogli illustrativi.

Aree di criticità	Problemi	Possibili soluzioni
Scarsa leggibilità del testo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corpi tipografici troppo piccoli.</li> <li>• Gerarchie inesistenti.</li> <li>• Sezioni non omogenee tra foglietti.</li> <li>• Linguaggio difficile.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento dei corpi tipografici rispetto alle direttive europee e decreto italiano del 16.10.1997.</li> <li>• Definizione di gerarchie.</li> <li>• Suddivisione in due sezioni d'informazione: per i pazienti, per il medico e il farmacista.</li> <li>• Linguaggio piano, comprensibile, con termini propri del linguaggio parlato.</li> </ul>
Incomprensibilità delle avvertenze principali	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non sono immediate le raccomandazioni.</li> <li>• Non è immediato ciò che "non si può fare".</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'uso di un repertorio iconico introduce categorie di "avvertenze rapide" e dichiara immediatamente ciò che "non si può fare".</li> </ul>
Mancanza di un format comune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I foglietti non hanno una redazione coerente e omogenea: a volte categorie e avvertenze non sono presenti su prodotti analoghi e concorrenti. Questa disomogeneità crea disorientamento tra gli utenti e difficoltà a rintracciare dati e indicazioni confrontabili.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introduzione di una forma universale, con titolazioni convenzionali. Creazione di un'abitudine alla lettura reiterando il ritmo e la successione degli argomenti.</li> </ul>

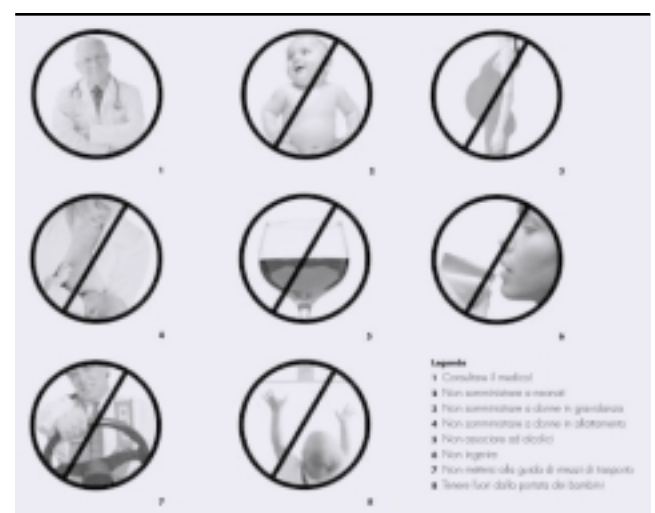
1. la semplicità di utilizzo e la velocità di interpretazione;
2. l'alta comprensibilità del linguaggio (scritto e visuale), anche ai livelli di istruzione inferiori alla media nazionale;
3. l'impostazione tipografica orientata alla lettura e non al riduttivo "contenimento" delle informazioni;
4. l'espressione diretta e immediata delle informazioni fondamentali (scadenza, posologia, indicazioni, controindicazioni, effetti collaterali, interazioni, interventi di emergenza) anche attraverso alfabeti iconici standard e originali;
5. l'introduzione di standard visuali (leggibilità, visibilità, supporto di stampa e qualità di inchiostrazione, livelli minimi tipometrici, adozione di simboli ed elementi iconici conformi e condivisi tra il Ministero della Salute e le case farmaceutiche) che consentano di incrementare il livello d'uso e di comprensione.

### Nuovi elementi da considerare

#### Le icone fotografiche

Il foglietto illustrativo si potrebbe avvalere di un sistema di icone fotografiche che sostituiscano i tradizionali pittogrammi (figura 1).

**Figura 1** – Esempio di icone.





Le icone hanno la funzione di offrire una prima rapida informazione sul farmaco che si sta per maneggiare e sono rivolte ad un pubblico presumibilmente compreso tra l'età scolare e la quarta età, con livelli di scolarizzazione ed istruzione estremamente differenziati e trasversali.

Ruolo delle icone, dunque, non è quello di informare sulle attività del prodotto e sulle sue applicazioni specifiche, ma di segnalare piuttosto, in forma rapida, esatta e inequivocabile, cosa non si deve assolutamente fare. Le icone parlano il linguaggio netto della "negazione" e la loro forma richiama quella del segnale di "divieto" tipico del codice stradale.

Il repertorio iconico dovrebbe comprendere una serie di dieci o dodici opportunità visuali, messe a disposizione (ad esempio in forma digitale) dalle case farmaceutiche e per non affollare di divieti il foglietto (troppi segnali accostati rischierebbero di non rendere abbastanza importante quell'avvertimento specifico e di accrescerne la difficoltà di lettura), sarebbe opportuno sceglierne per l'impaginazione non più di cinque.

Tutte le informazioni in forma di icona dovrebbero essere comunque oggetto di testo specifico in una parte dedicata del foglietto, cosicché qualsiasi eventuale problema di decodifica dell'immagine possa comunque essere risolto anche in forma testuale, proteggendo l'utilizzatore da qualsiasi rischio d'incomprensione e di errato utilizzo del prodotto.

## Il lettering

Per qualsiasi foglietto illustrativo potrebbe essere utile un solo tipo di lettering, ad esempio l'alfabeto Univers, disegnato da Adrian Frutiger. È un carattere universalmente molto apprezzato per la sua alta leggibilità in ogni condizione di stampa e corpo tipografico.

Il sistema potrebbe avvalersi esclusivamente di

due versioni del carattere: 45 light per il testo e 75 black per i titoli degli argomenti. L'interlinea garantisce ampia facilità di lettura anche a corpi ridotti in modo da permettere accesso alle informazioni anche ai meno dotati visivamente o in condizioni di emergenza o di difficoltà di illuminazione.

La figura 2 riporta un'ipotesi di corpo tipografico della parte di testo rivolta all'utente; esso aumenta di 0,5 punti tipografici rispetto al minimo previsto dalla direttiva europea e di ben 1,5 punti rispetto al minimo previsto dalle norme vigenti in Italia.

## Risultati, conclusioni e prospettive

Il nuovo foglietto assume, nelle considerazioni presentate, un aspetto più comprensibile, familiare e utile perché favorisce l'alta comprensibilità del linguaggio, scritto e visuale, anche a livelli di istruzione inferiore alla media nazionale. Questo anche grazie all'introduzione di messaggi sintetici, precisi e basati sulle icone. L'adozione di un'impostazione tipografica orientata alla lettura e all'apprendimento, e non alla semplice ricezione delle informazioni obbligatorie, sicuramente rappresenta un altro aspetto che contribuisce a trasformare il foglio illustrativo in uno strumento di conoscenza effettivo per l'utente<sup>9,10</sup>.


Chiarezza e semplicità non equivalgono alla banalizzazione della nozione scientifica, ma inquadrano il foglietto illustrativo come uno degli strumenti privilegiati di tutela della salute e di educazione ad un corretto uso del farmaco<sup>11</sup>.

In sostanza, il foglietto illustrativo potrebbe rappresentare l'opportunità per la costituzione di una sinergia fra l'AIFA, azienda e cittadino.

Il foglietto allora diverrebbe la finalizzazione di un progetto che si articola in attività complesse: quelle del produttore del farmaco che esplicita attraverso questo strumento il suo bagaglio di cono-

Figura 2 – Proposta tipografica con alfabeto Univers (Adrian Frutiger).

Caratteri	Corpi Tipografici	Interlinea	Spaziatura riga di testo standard
Univers 75Black, Univers 45light	7, 8.5, 10pt Didot	10pt Didot, 7pt Didot	95mm
Univers 45 light			
ABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ abcdefghijklmnopqrstuvwxyz 1234567890			
Univers 75 Black			
<b>ABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ</b> <b>abcdefghijklmnopqrstuvwxyz</b> <b>1234567890</b>			

scenze e di attenzioni; quelle dell'AIFA che, attraverso la sua istituzione, si fa garante di un processo corretto di informazioni; quelle del cittadino, per il quale il foglietto diviene supporto di conoscenze e di informazioni, nonché ausilio per scelte consapevoli e per il corretto utilizzo del farmaco. 

#### Bibliografia

1. Council Directive 92/27/EEC del 31 Marzo 1992. The labelling of medicinal products for human use and on package leaflets. Off J Eur Commun No. L 113/8, 30 Aprile 1992; p. 8.
2. Bernardini C, Ambrogi V, Perioli MC, Tiralti MC, Fardella G. Comprehensibility of the package leaflets of all medicinal products for human use: a questionnaire survey about the use of symbols and pictograms. *Pharmacol Res* 2000; 41: 679-88.
3. Rayon DK, Knapp P. Do patient see, read and retain the new mandatory medicines information leaflets? *Pharm J* 2000; 264: 268-70 (??).
4. Patient information leaflet: sick notes? London: Consumers Association; 2000.
5. G10 Medicines Group: High Level Group on innovation and provision of medicines, <http://pharmacos.eudra.org/F3/g10/g10home.htm> (accesso verificato il 14 luglio 2004).
6. European Commission, Directorate-General III. A guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use. Brussels: European Commission; 1998.
7. EMEA/CPMP Working Group with Patient Organization. Executive Summary, London 20/04/2004.
8. Circolare n.13 del 16.10.1997 (pubblicata sulla G.U. n. 269 del 18.11.1997).
9. Frost MH, Thompson KB. Importance of format and design in print patient information. *Cancer Pract* 1999; 7: 22-7.
10. Bernardini C, Ambrogi V, Fardella G, Perioli MC, Grandolini G. How to improve the readability of patient package leaflet: a survey on use of colour, print size and layout. *Pharmacol Res* 2001; 43: 437-44.
11. Raynor DK. The influence of written information on patient knowledge and adherence to treatment. In: Myers L, Midence K, eds. *Adherence to treatment in medical conditions*. London: Harwood Academy; 1998.

## a proposito di...

## Nabuser

*L' Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato ha deliberato la "sospensione provvisoria del messaggio pubblicitario diffuso dalla società Geymonat S.p.A", volto a promuovere il farmaco Nabuser, definendolo come "il primo fans selettivo della COX 2". Il messaggio, riportato in un pieghevole in cartoncino lucido caratterizzato da una grafica suggestiva, era veicolato ed esibito dagli informatori farmaceutici ai medici nell'ambito delle loro attività promozionali. Il provvedimento ha fatto seguito a una serie di segnalazioni pervenute alla Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici che già il 5 maggio 2004 aveva preso posizione in merito ai contenuti di tale messaggio, pubblicando la notizia.*

## AGGIORNAMENTI

# Il progetto CUORE scopre le sue carte.

## La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto

L'identificazione delle persone a rischio cardiovascolare elevato è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria individuale e costituisce la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico.

Per identificare le persone ad elevato rischio si utilizza un indicatore, il *rischio globale assoluto*, che permette di valutare la probabilità di ammalarsi negli anni successivi conoscendo il valore di alcuni fattori di rischio. Il rischio globale assoluto si stima attraverso funzioni matematiche che si costruiscono con dati raccolti attraverso studi epidemiologici longitudinali. Queste funzioni sono caratterizzate da tre elementi:

- il valore medio dei fattori di rischio nella popolazione dello studio longitudinale;
- i coefficienti dei fattori di rischio, fattori moltiplicativi che indicano il loro ruolo eziologico;
- la probabilità della popolazione arruolata di sopravvivere senza la malattia.

È intuitivo, che per poter essere attendibili, queste funzioni devono essere costruite su popolazioni arruolate in tempi recenti.

Per questo motivo il Progetto CUORE, nella sua sezione sugli studi longitudinali, ha costruito un database dei fattori di rischio cardiovascolare di alcuni studi longitudinali iniziati fra la metà degli anni '80 e la metà degli anni '90 e ha realizzato il follow-up della mortalità e morbosità cardiovascolare per stimare il rischio globale assoluto (inteso come primo evento coronarico o cerebrovascolare maggiore) nella popolazione italiana, differenziandolo per uomini e donne.

Il valore aggiunto rispetto a studi simili condotti fino ad oggi in Italia sta nel fatto che le coorti sono di numerosità elevata, arruolate in tempi relativamente recenti, includono anche le donne, provengono da popolazioni abitanti in differenti aree geografiche del paese e sono state seguite per mortalità totale, specifica per causa e

per eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus, morte coronarica, morte improvvisa e interventi di rivascolarizzazione), validati adottando metodologie standardizzate e applicando gli stessi criteri diagnostici.

Identificata la funzione, sono stati messi a punto due strumenti, la carta e il punteggio individuale, per il calcolo della probabilità di ammalarsi di primo evento cardiovascolare maggiore a 10 anni sia per gli uomini, sia per le donne<sup>1,2</sup>. Carta e punteggio individuale si differenziano per la modalità di utilizzo dei fattori, per il numero di fattori considerati e per la modalità di esprimere il rischio.

### Metodologia

#### Coorti in studio

Dodici coorti sono state utilizzate per questa analisi; di queste sei appartenevano allo studio MONICA (Brianza '86, '90 e '93; Friuli '86, '89 e '94), pertanto i fattori di rischio erano stati misurati con la stessa metodologia. Per le altre coorti (Brianza-PAMELA, Friuli-Emostatico, MATISS '83, '87 e '93 e Napoli-ATENA) le procedure e le metodologie di raccolta erano standardizzate e confrontabili con quelle del progetto MONICA<sup>3,4</sup>.

#### Metodologia di raccolta dei fattori di rischio

Sono stati utilizzati otto fattori di rischio misurati alla linea-base: età, sesso, storia di diabete, abitudine al fumo di sigarette, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e HDL, terapia antipertensiva.

La pressione arteriosa è stata misurata per due volte consecutivamente al braccio destro, con il soggetto in posizione seduta, dopo circa 5 minuti di riposo, utilizzando lo sfigmomanometro a mercurio; sono stati documentati i valori della prima (pressione arteriosa sistolica) e quinta fase di Korotkoff (pressione arteriosa diastolica). Nell'analisi è stata utilizzata la media delle due mi-

surazioni della pressione arteriosa sistolica.

La colesterolemia totale è stata determinata a digiuno su siero e la misurazione è stata effettuata utilizzando il metodo enzimatico colorimetrico in quattro differenti laboratori, che erano, all'epoca dell'indagine, sotto il controllo di qualità di laboratori di riferimento.

La glicemia è stata misurata su campione di siero o di plasma prelevato a digiuno; sono state considerate diabetiche le persone con il valore della glicemia a digiuno uguale o superiore a 126 mg/dl oppure l'anamnesi positiva per il diabete, e l'uso regolare di terapia farmacologica (ipoglicemizzanti orali o insulina).

L'abitudine al fumo di sigarette e l'utilizzo di terapia farmacologica sono state rilevate attraverso un questionario standard.

### **Identificazione degli eventi cardiovascolari**

Per l'identificazione degli eventi sospetti e la loro validazione sono state utilizzate metodologie comuni. Sono state identificate le persone che si sono ammalate o che sono decedute a causa di un evento cardiovascolare maggiore, in particolare infarto del miocardio, ictus, interventi di rivascularizzazione (by-pass o angioplastica coronarica, endoarterectomia carotidea) o morte improvvisa. L'identificazione degli eventi fatali è avvenuta tramite la ricerca dello stato in vita nei comuni di residenza, la raccolta e la codifica dei certificati di morte; l'identificazione degli eventi non fatali è avvenuta attraverso la ricerca nei registri di dimissione ospedaliera. Alcune coorti avevano a disposizione riesami della popolazione in tempi successivi; in questo caso gli eventi sospetti sono stati identificati anche attraverso le informazioni raccolte in occasione di questi riesami o attraverso questionari postali inviati agli interessati, alle famiglie, ai medici curanti.

### **Eventi coronarici**

Sono stati validati i certificati di morte che presentano quale causa principale la malattia ischemica del cuore (ICD9 codici 410-414) o la morte improvvisa (ICD9 798-799), oppure i certificati che presentavano come causa principale di morte il diabete (ICD9 250), l'ipertensione arteriosa (ICD9 401-405) o altra malattia coronarica non specificata (ICD9 420-429), purché accompagnati da codice di malattia ischemica del cuore (ICD9 410-414) in causa secondaria; per gli eventi non fatali sono stati validati gli eventi dimessi con causa di infarto miocardico (ICD9 410) o altre

forme acute e subacute di malattia ischemica del cuore (ICD9 411), e gli interventi di rivascularizzazione (by-pass e angioplastica ICD9CM 36.0-36.9). Alcuni eventi sono stati identificati attraverso i riesami della popolazione; in questo caso è stata considerata la storia clinica accompagnata a modificazione degli ECG, in particolare sono stati considerati sospetti i casi che presentavano, rispetto alla linea base, la comparsa di codici relativi alla presenza di onda Q e QS negli esami successivi (argomento 1), presenza di onda T negativa (argomento 5), e disturbi del ritmo (argomento 6, 7 e 8.3). Gli eventi sospetti, identificati dalle varie fonti, sono stati validati seguendo procedure, metodologie e criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS<sup>5</sup>, basati sulla presenza di sintomi, classificati in base alla sede e alla durata, ECG, letti secondo il codice Minnesota e classificati in base alla comparsa di onda Q diagnostica o alla evoluzione di una corrente di lesione, presenza di valori degli enzimi cardiaci elevati e, se disponibili, reperti autoptici sicuri per evidenza di infarto.

Nell'analisi sono stati inclusi tutti gli eventi coronarici classificati come sicuri, possibili e probabili fatali e come sicuri e possibili non fatali, nonché gli interventi di rivascularizzazione.

### **Eventi cerebrovascolari**

Sono state identificate le persone ammalatesi o decedute a causa di una malattia cerebrovascolare maggiore, in particolare ictus emorragico o ischemico fatale e non fatale, e gli interventi di rivascularizzazione. Sono stati validati i certificati di morte che presentavano quale causa principale malattia cerebrovascolare (ICD9 codici 430-438), oppure i codici di diabete (ICD9 250), ipertensione arteriosa (ICD9 401-405) o arteriosclerosi (ICD9 440) accompagnati da un codice 430-438 in causa secondaria. Sono stati validati i casi dimessi dagli ospedali con causa di emorragia subaracnoidea (ICD9 430), emorragia intracerebrale (ICD9 431, 432), trombosi cerebrale (ICD9 434) e ictus (ICD9 436) e gli interventi di rivascularizzazione (endoarterectomia ICD9CM 38.12). Alcuni eventi sono stati identificati attraverso i riesami delle coorti; in questo caso sono stati considerati i segni di paralisi/paresi e la storia di un ricovero per evento acuto cerebrovascolare. Gli eventi sono stati validati seguendo i criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS<sup>6</sup>. Sono stati classificati come eventi i casi con segni clinici a rapido sviluppo di disturbo della funzione cerebrale

focale o globale, di durata superiore alle 24 ore o con decesso senza causa apparentemente diversa dall'origine vascolare. Sono stati inclusi nell'analisi gli eventi cerebrovascolari classificati come sicuri e gli interventi di rivascolarizzazione.

### Analisi dei dati per la costruzione della carta

Per la costruzione della carta del rischio l'attenzione è stata concentrata sull'incidenza, cioè sul primo evento coronarico o cerebrovascolare verificatosi in persone esenti da precedente evento cardiovascolare, nella fascia di età 40-69 anni. Questa fascia di età è stata scelta sia perché è la più numerosa per numero di eventi identificati e quella comune a quasi tutte le coorti, sia perché su di essa si concentra l'attenzione di molte carte di rischio disponibili in letteratura<sup>7-9</sup>. Questa fascia di età inoltre è quella in cui i fattori di rischio analizzati sono ancora poco influenzati dai processi legati all'invecchiamento.

Sono stati stimati i coefficienti predittivi delle categorie o delle classi di fattori di rischio secondo intervalli definiti, utilizzato il modello degli azzardi proporzionali di Cox<sup>10</sup>, che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. Gli intervalli dei fattori scelti per la costruzione della carta sono stati: per l'età, le classi 40-49, 50-59, 60-69; per la pressione ar-

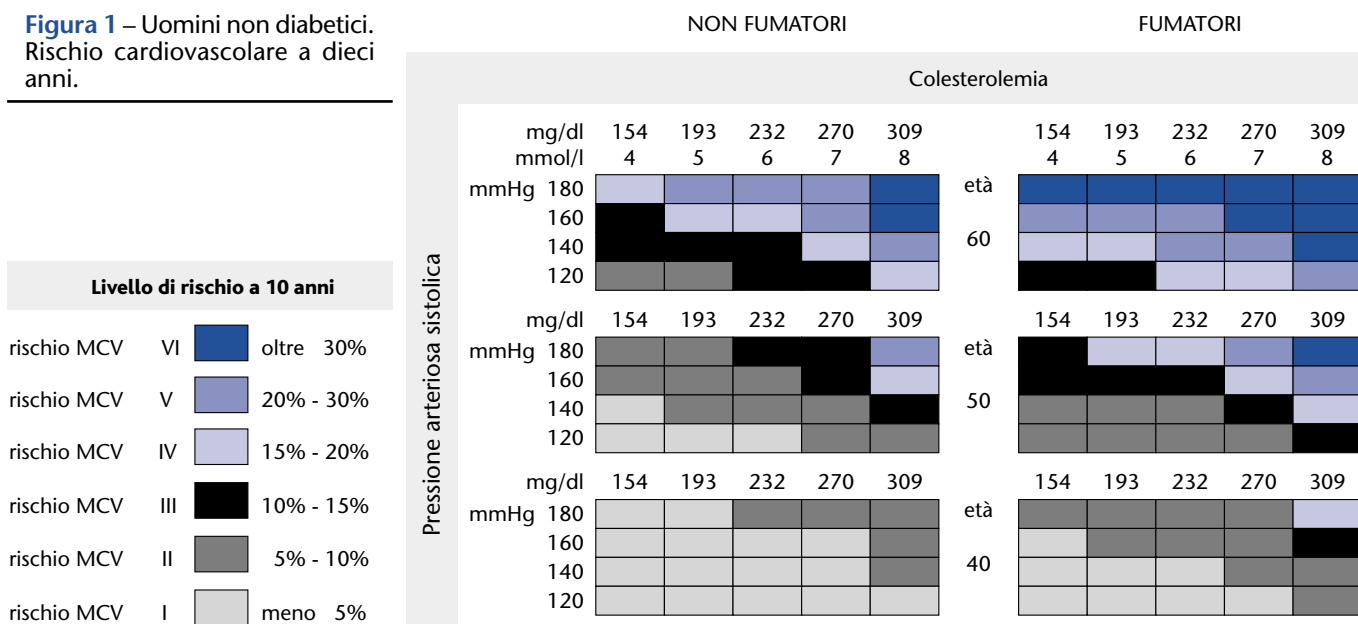
teriosa sistolica, gli intervalli <129 mmHg; 130-149 mmHg, 150-169 mmHg, >170 mmHg; per la colesterolemia, <173 mg/dl, 174-212 mg/dl; 213-251 mg/dl; 252-290 mg/dl; >291 mg/dl. Diabete e abitudine al fumo sono stati considerati in due categorie (SI/NO). Tali intervalli sono stati scelti perché erano quelli riportati nelle carte pubblicate dal Ministero della Salute<sup>11</sup> e quindi familiari alla classe medica italiana; inoltre tale scelta garantiva la presenza di un numero sufficiente di eventi per ogni combinazione di fattori. I modelli sono stati aggiustati anche per coorte.

Nelle dodici coorti utilizzate per questa analisi, che riguardava l'età 40-69 anni, sono stati validati 860 primi eventi cardiovascolari maggiori (568 negli uomini e 292 nelle donne), di cui 555 coronarici (394 negli uomini e 161 nelle donne) e 305 cerebrovascolari (174 negli uomini e 131 nelle donne); il periodo di follow-up mediano è stato di 9,4 anni per gli uomini e di 7,9 anni per le donne; la sopravvivenza a 10 anni calcolata al valore medio dei fattori alla linea base è stata di 0,942 per gli uomini e 0,986 per le donne.

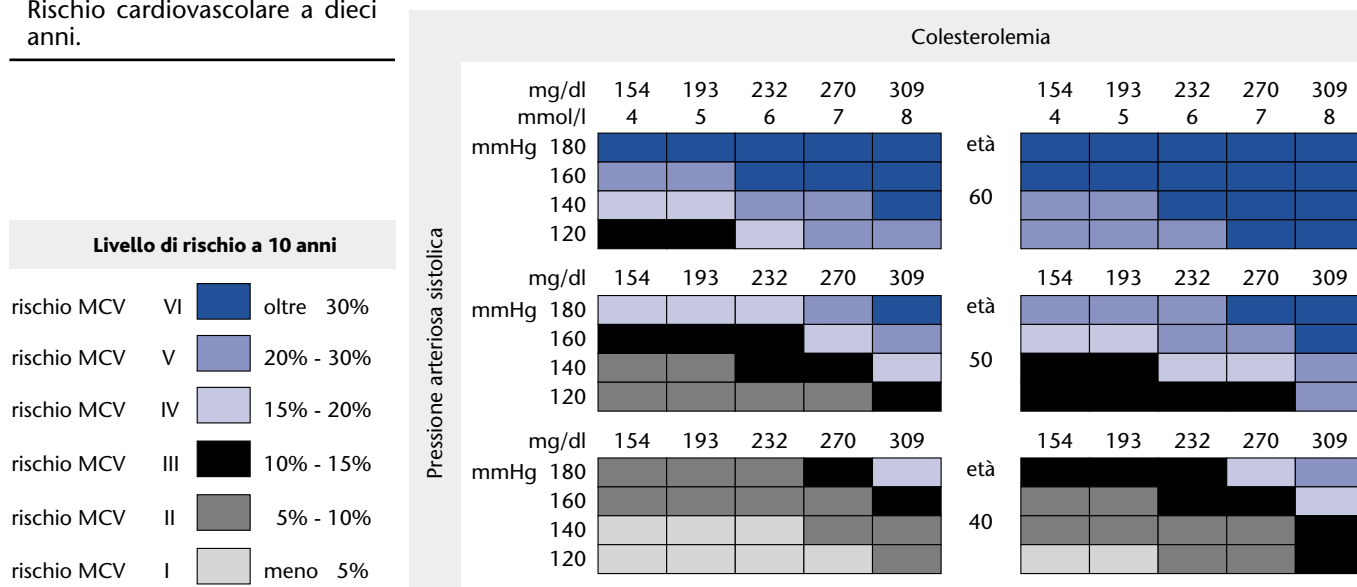
### Caratteristiche ed utilizzo della carta

Le carte del rischio cardiovascolare riportate nelle figure 1 e 2 indicano la probabilità di ammalarsi di un primo evento cardiovascolare maggiore nei 10 anni successivi per gli uomini

**Figura 1** – Uomini non diabetici. Rischio cardiovascolare a dieci anni.



**Figura 2** – Uomini diabetici. Rischio cardiovascolare a dieci anni.

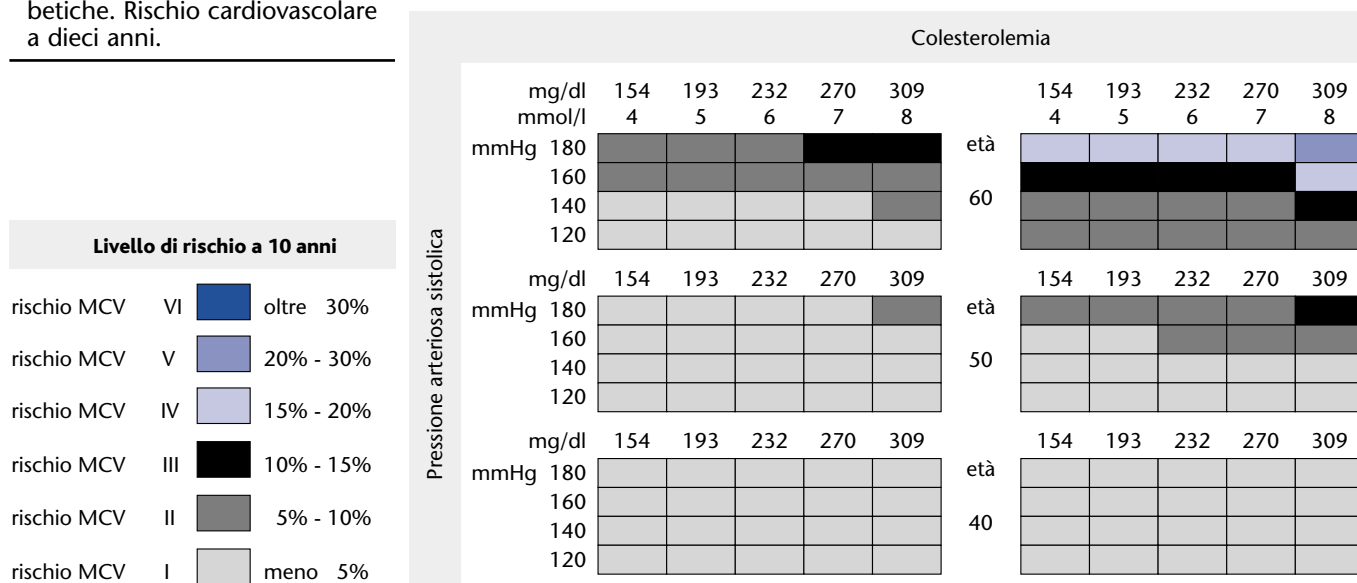


non diabetici e diabetici; le figure 3 e 4 per le donne non diabetiche e diabetiche.

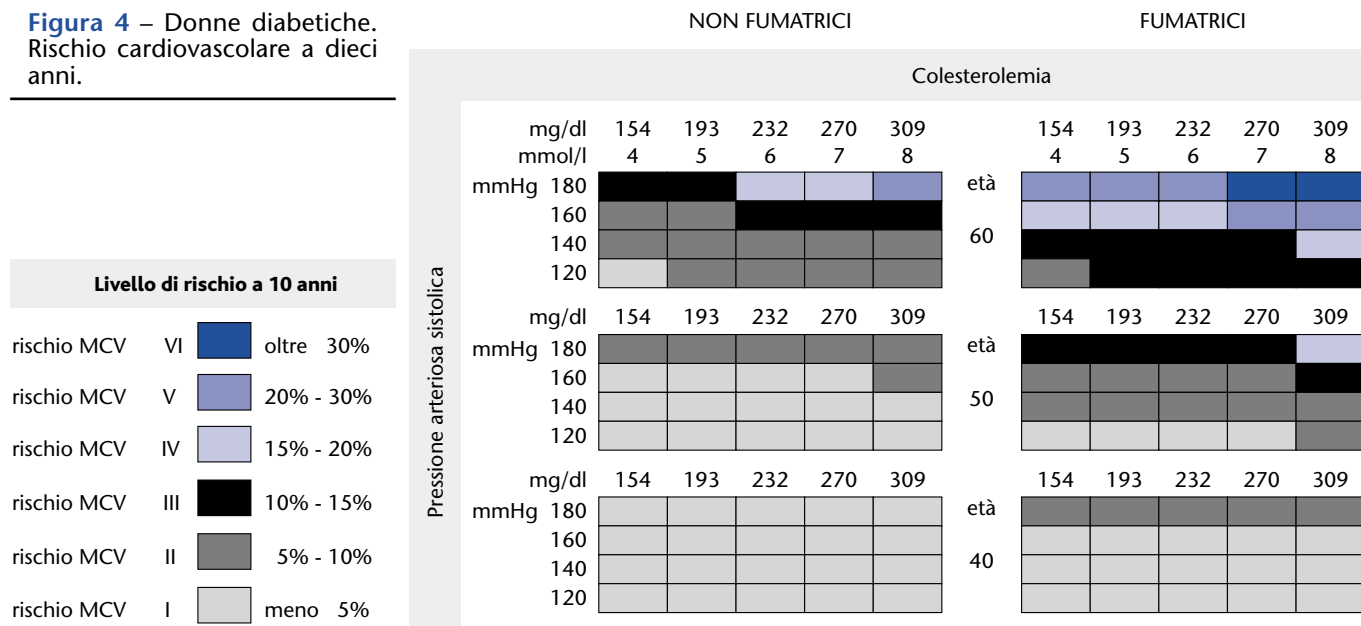
I fattori di rischio considerati nella carta sono 6: *il sesso* è espresso nelle due categorie, uomini e donne; *il diabete* è espresso in due categorie, diabetico e non diabetico; *l'età*, in anni, è considerata in decenni: da 40 a 49 anni; da 50 a 59 anni, da 60 a 69 anni; *l'abitudine al fumo di sigaretta* è espressa in due categorie, fumatori e non fumatori; *la pressione arteriosa sistolica*, espressa in mmHg, è suddivisa in quattro categorie: la prima classe include i valori di pressione arteriosa sistolica compresi tra

90 e 129 mmHg; la seconda classe indica la pressione da 130 a 149 mmHg; la terza classe comprende i valori da 150 a 169 mmHg; la quarta classe comprende i valori tra 170 e 200 mmHg; la *colesterolemia*, espressa in mg/dl, è stata suddivisa in cinque categorie: la prima categoria corrisponde ai valori compresi tra 130 e 173 mg/dl; la seconda corrisponde ai valori compresi fra 174 e 212 mg/dl; la terza corrisponde ai valori compresi fra 213 e 251 mg/dl; la quarta corrisponde ai valori compresi fra 252 e 290 mg/dl; la quinta corrisponde ai valori compresi tra 291 e 320 mg/dl.

**Figura 3** – Donne non diabetiche. Rischio cardiovascolare a dieci anni.



**Figura 4** – Donne diabetiche. Rischio cardiovascolare a dieci anni.



Dopo aver scelto una delle quattro carte in base alle caratteristiche del soggetto (uomo diabetico, uomo non diabetico, donna diabetica, donna non diabetica) è necessario posizionarsi sulla colonna fumatore o non fumatore, riportarsi nella decade di età e scegliere il livello corrispondente al valore di pressione arteriosa sistolica e di colesterolemia. Il livello di rischio a 10 anni è così suddiviso: < 5% (grigio chiaro); tra 5 e 10% (grigio scuro); tra 10 e 15% (nero); tra 15 e 20% (blu chiaro); tra 20 e 30% (blu medio); > 30% (blu scuro). La categoria di rischio indica quante persone su 100 con quelle stesse caratteristiche hanno la probabilità di ammalarsi nei 10 anni successivi.

**Analisi dei dati per la costruzione del punteggio individuale**

Per l'elaborazione del punteggio l'attenzione è stata concentrata sull'incidenza, cioè sul primo evento coronarico o cerebrovascolare verificatosi in persone esenti da precedente evento cardiovascolare, nella fascia di età 35-69 anni. La fascia di età considerata è superiore a quella della carta in quanto include anche le persone da 35 a 39 anni; questo è stato possibile perché la numerosità della popolazione e degli eventi era sufficiente.

Sono stati stimati i coefficienti predittivi delle variabili dicotomiche (fumo, diabete, terapia antipertensiva) e dei fattori di rischio continui (età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e HDL) utilizzando il modello degli azzardi pro-

porzionali di Cox<sup>10</sup>, che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. La scelta dei sette fattori inclusi nel modello deriva da una complessa analisi che passa prima attraverso lo studio della correlazione fra i vari fattori (nei modelli multivariati non possono essere inserite variabili correlate fra di loro perché il loro ruolo viene alterato), poi attraverso l'analisi univariata di pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolemia totale e HDL, rapporto fra colesterolemia totale e HDL, non HDL/HDL colesterolemia, indice di massa corporea fra i fumatori, indice di massa corporea fra i non fumatori, glicemia, classi di fumo, numero di sigarette fumate al giorno nei fumatori e, su tutta la popolazione, circonferenza della vita e dei fianchi, colesterolemia LDL, trigliceridemia, presenza di diabete, trattamento antipertensivo, storia familiare di malattie cardiovascolari e classi di pressione arteriosa sistolica e diastolica insieme. Infine, è stata eseguita l'analisi multivariata partendo da un modello base costituito da età, pressione arteriosa sistolica e fumo, a cui sono stati aggiunti di volta in volta gli altri fattori per tutte le possibili combinazioni. I fattori inclusi successivamente nell'analisi multivariata sono stati quelli che mostravano un coefficiente significativo nell'analisi univariata, che non fossero ridondanti (collinearità con altri fattori) e che fossero stati raccolti per la quasi totalità del campione; sono stati esclusi, pertanto, l'indice di massa corporea, le misure della vita e dei fianchi, l'LDL-colesterolemia, la trigliceridemia e la storia

familiare di malattie cardiovascolari. I dati sono stati aggiustati anche per coorte. La bontà dei singoli modelli è stata testata misurando l'area sotto la curva ROC<sup>12</sup>.

Nelle dodici coorti, nell'età 35-69 anni, sono stati validati 894 primi eventi cardiovascolari maggiori (596 negli uomini e 298 nelle donne), di cui 586 coronarici (422 negli uomini e 164 nelle donne) e 308 cerebrovascolari (174 negli uomini e 134 nelle donne); il periodo di follow-up mediano è stato di 9,5 anni per gli uomini e di 8,0 anni per le donne; la sopravvivenza a 10 anni, calcolata al valore medio dei fattori alla linea base, è 0,953 per gli uomini e 0,989 per le donne.

### Caratteristiche e utilizzo del punteggio individuale

Il punteggio individuale del rischio cardiovascolare è disponibile sul sito web del progetto CUORE [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it) (figura 5) ed è applicabile a uomini e donne esenti da precedente evento cardiovascolare, di età compresa fra 35 e 69 anni; i fattori di rischio devono essere misurati adottando metodologie standardizzate.

Inserendo nel questionario il sesso e l'anno di nascita, l'abitudine al fumo di sigaretta, la pressione arteriosa sistolica, la colesterolemia totale e HDL, la eventuale presenza di diabete e la eventuale assunzione di farmaci antipertensivi, indicatore di ipertensione arteriosa di vecchia data, è possibile calcolare il punteggio indi-

viduale. Tale punteggio indica quante persone su 100 della stessa età e sesso e con le stesse caratteristiche si ammaleranno di primo evento cardiovascolare maggiore (infarto o ictus).

È possibile scaricare dal sito l'eseguibile del programma di valutazione del punteggio individuale, previa registrazione da parte del medico; questa procedura permette al medico di valutare il rischio cardiovascolare globale per ogni singolo assistito, di confrontarlo con il rischio cardiovascolare ottenibile per una persona, di pari età, arruolata nelle coorti del Progetto CUORE e considerata "in condizioni desiderabili" per la presenza contemporanea di: pressione arteriosa sistolica <120 mmHg, colesterolemia <200 mg/dl, HDL >50 mg/dl, non abitudine al fumo, assenza di diabete, nessuna terapia farmacologica con antipertensivi. Con questo programma è inoltre possibile archiviare i valori dei fattori e del punteggio di rischio ottenuto per i singoli assistiti. La registrazione prevista per lo scaricamento gratuito del programma permette di ricevere gli aggiornamenti previsti con l'arruolamento e il follow-up di nuove coorti.

### Commento

La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto è la modalità più appropriata per valutare le persone ad elevato rischio se esenti da manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica e da dislipidemia familiare. L'utilizzo di tale indicatore rispetta l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare, offre opzioni multiple al trattamento degli individui a rischio aumentato e facilita il rispetto delle possibili preferenze delle persone considerando le caratteristiche di asintomaticità clinica di gran parte delle condizioni a rischio elevato; rende inoltre obiettiva e più accurata la valutazione dell'assistito da parte del medico, confrontabile anche in tempi successivi. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto permette di considerare la probabilità di ammalarsi di un primo evento cardiovascolare maggiore, sia infarto del miocardio sia ictus, quest'ultima patologia di grande importanza nel nostro paese, data l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa, di diabete e di abitudine al fumo di sigaretta.

Carte e punteggio individuale, entrambi disponibili sul sito web del progetto CUORE [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), sono strumenti semplici e

Figura 5 – La pagina del sito web per il calcolo del punteggio individuale.



obiettivi per stimare la probabilità individuale di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) negli anni successivi.

Carta e punteggio differiscono per:

- **Il numero di fattori di rischio utilizzati.** Oltre ai fattori di rischio considerati nelle carte del rischio cardiovascolare (sesso, età, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia), il punteggio tiene conto del valore dell'HDL-colesterolemia e della prescrizione di farmaci antipertensivi, indicatore per la valutazione di una ipertensione arteriosa di vecchia data.
- **Precisione dell'informazione.** La valutazione del rischio offerta dal punteggio è più precisa rispetto a quella delle carte di rischio. Infatti, queste ultime offrono un risultato secondo classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio (abitudine al fumo di sigarette, diabete) e intervalli di valori (colesterolemia totale, pressione arteriosa, età) con una approssimazione implicita sia nei fattori utilizzati che nella valutazione. Il punteggio individuale, utilizzando colesterolemia, età e pressione arteriosa come variabili continue, prende in considerazione valori puntuali di questi fattori; la stima di rischio che si ottiene è quindi puntuale.
- **Età.** La carta considera persone di età compresa tra i 40 ed i 69 anni, mentre nel calcolo del punteggio individuale viene incluso anche il quinquennio di età 35-39.

Per queste differenze la valutazione del rischio attraverso i due strumenti può risultare un po' diversa. Poiché il rischio della popolazione varia nel tempo, in quanto dipende dalla media dei fattori di rischio nella popolazione e dalla sopravvivenza della popolazione senza la malattia, è intuitivo che gli strumenti per valutare il rischio devono essere aggiornati, e rispecchiare lo stile di vita attuale. Questi strumenti, frutto del lavoro realizzato nell'ambito del progetto CUORE, studio finanziato con l'1% del fondo sanitario nazionale, sono di dominio pubblico e disponibili a tutti i medici gratuitamente: coloro che non hanno il

computer possono stimare il rischio cardiovascolare utilizzando le carte; gli altri possono utilizzare il punteggio individuale<sup>13</sup>.

In questo modo sarà possibile non solo valutare in modo obiettivo il rischio nei propri assistiti, ma anche sorvegliare e valutare nel tempo il beneficio delle attività di prevenzione intraprese. **bif**

#### Bibliografia

1. Giampaoli S, Vanuzzo D. Atlante italiano delle malattie cardiovascolari. II Edizione 2004. *Ital Heart J* 2004; 5 (suppl 3): 1-101.
2. Palmieri L, Vanuzzo D, Panico S, Ferrario M, Giampaoli S a nome del Gruppo di Ricerca del progetto CUORE-Studi longitudinali. La carta e il punteggio individuale per la valutazione del rischio cardiovascolare. III Conferenza sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari; Roma, 15-16 aprile 2004; *Ital Heart J* 2004 (in stampa).
3. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Vanuzzo D e il gruppo di ricerca del progetto CUORE. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J* 2004; 5 (suppl 3): 177-85.
4. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*. WHO, Geneva 1982.
5. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
6. Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. *Stroke* 1995; 26: 355-60.
7. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
8. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
9. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
10. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
11. Le nuove note CUF: Nota 13. Ministero della Sanità - Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2000; 5-6: 7-9.
12. Campbell G. General methodology I: advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic laboratory tests. *Stat Med* 1994; 13: 499-508.
13. Yeo W, Rowland Yeo K. Coronary risk versus cardiovascular risk for treatment decisions in mild hypertension. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 275-80.

# Bosentan: nuove prospettive nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare

In relazione ad alcuni articoli apparsi su riviste non mediche a proposito dell'uso del bosentan nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare, si ritiene opportuno precisare quelle che sono le corrette indicazioni all'uso di tale prodotto.

Il termine "ipertensione arteriosa" polmonare (propriamente detta) identifica un gruppo di malattie rare (tabella I) caratterizzate da un progressivo aumento delle resistenze arteriose polmonari che determina scompenso cardiaco destro e riduzione della sopravvivenza in assenza di trattamento<sup>1</sup>. Appartengono a questa classe i pazienti con ipertensione polmonare primitiva e quelli con ipertensione polmonare associata a sclerodermia (in assenza di fibrosi), a cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonari, ad infezione da HIV e ad ipertensione portale.

È importante notare come appartengano a classi separate le forme più frequenti di ipertensione polmonare come quelle associate a malattie del cuore sinistro (ipertensione venosa polmonare) e quelle associate a malattie parenchimali

polmonari (broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrosi polmonare, ecc.). Separatamente viene inoltre classificata un'altra condizione rara, definita "cuore polmonare cronico tromboembolico", determinata da ostruzioni croniche meccaniche legate a mancata risoluzione di episodi embolici polmonari.

L'ipertensione arteriosa polmonare (Classe 1, tabella I) è diversa da tutte le altre forme anche per quanto riguarda l'aspetto istologico dei vasi polmonari, caratterizzato da estesa proliferazione di tutte le componenti cellulari che ne ostruiscono il lume. Non si conosce la causa di queste alterazioni, anche se è stata documentata una chiara disfunzione dell'endotelio dei vasi polmonari. La disfunzione endoteliale determina una ridotta produzione di sostanze con attività vasodilatatrice ed antiproliferativa (prostaciclina, ossido nitrico) ed un aumento di produzione di sostanze ad attività vasocostrittrice e mitogena (trombossano, endotelina)<sup>2</sup>.

L'approccio terapeutico dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare richiede un preli-

**Tabella I** – Classificazione diagnostica della ipertensione polmonare (OMS 1998).

## 1. Ipertensione arteriosa polmonare

1.1 Ipertensione polmonare primitiva: a) Sporadica, b) Familiare

1.2 Associata a:

- a) Malattie del tessuto connettivo
- b) Cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare
- c) Ipertensione portale
- d) Infezione da HIV
- e) Farmaci/Tossine

## 2. Ipertensione venosa polmonare

2.1 Malattie dell'atrio o del ventricolo sinistro

2.2 Malattie valvolari del cuore sinistro

## 3. Ipertensione polmonare associata a malattie dell'apparato respiratorio e/o ipossiemia

3.1 Broncopneumopatia cronica ostruttiva

3.2 Malattia interstiziale polmonare

## 4. Cuore polmonare cronico tromboembolico

4.1 Ostruzione trombotica delle arterie polmonari prossimali

4.2 Ostruzione trombotica delle arterie polmonari distali

## 5. Ipertensione polmonare dovuta a condizioni che coinvolgono direttamente i vasi polmonari

5.1 Infiammatorie: a) Schistosomiasi, b) Sarcoidosi


minare iter diagnostico teso ad escludere tutte le altre forme di ipertensione polmonare (Classi 2, 3, 4, 5 della tabella I) il cui trattamento è completamente differente. La terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare prevede l'uso di anticoagulanti orali e l'eventuale utilizzo di farmaci calcio-antagonisti, ma solo nei soggetti *responder* al test di vasoreattività polmonare (10% del totale) da eseguirsi in corso di cateterismo cardiaco. Tale test va effettuato in centri con adeguata esperienza per minimizzarne i rischi.

Recentemente sono stati pubblicati risultati favorevoli sull'uso del bosentan, antagonista recettoriale dell'endotelina somministrabile per via orale in pazienti con alcune forme di ipertensione arteriosa polmonare<sup>3</sup>. Il farmaco ha determinato un miglioramento dei parametri emodinamici e della capacità di esercizio, mentre non sono stati rilevati benefici prognostici a breve termine. L'Agenzia Europea per la Valutazione dei Farmaci (EMA) ha approvato l'uso del bosentan nell'anno 2002 nei soggetti con ipertensione arteriosa polmonare in classe NYHA III, specificando che risultati favorevoli erano stati documentati con trial clinici controllati solo nella ipertensione polmonare primitiva e nella ipertensione polmonare associata a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa<sup>4</sup>. Si sottolinea come non ci siano documentazioni convincenti che avvalorino l'utilità del bosentan in tutte le altre forme di ipertensione polmonare e nei soggetti in classi funzionali meno avanzate (Classe NYHA I e II).

Recentemente è stata pubblicata, sotto forma di abstract, una esperienza non controllata dell'uso del bosentan in soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da HIV senza epatopatie significative, che

riporterebbe effetti favorevoli in tali soggetti. È in corso uno studio controllato per verificare l'efficacia e la tollerabilità del bosentan nei soggetti con ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie con shunt sistemico-polmonare.

L'effetto indesiderato grave più frequente del bosentan è legato all'aumento delle transaminasi che avviene nel 10% dei casi e che richiede la riduzione delle dosi o la sospensione del trattamento<sup>3</sup>. Tale fenomeno è legato ad un accumulo intracellulare di sali biliari che risulta tossico per gli epatociti. Si ribadisce la necessità del controllo mensile costante delle transaminasi nei soggetti trattati con bosentan e la comunicazione di eventuali eventi avversi attraverso la Scheda di Segnalazione e/o attraverso il sistema informatico di Farmacovigilanza (<https://nsis.sanita.it/NSISWeb/Start.jsp>).

La prescrizione a carico del SSN da parte del medico è consentita solo su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. 

#### Bibliografia

1. Nomenclature Committee. Nomenclature and Classification of Pulmonary Hypertension. Rich S, ed. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension 1998, 25-27. World Health Organization. [www.who.int/ncd/cvd/pph.html](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html). Ref Type: Electronic Citation
2. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
3. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.
4. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tracleer/tracleer.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tracleer/tracleer.htm)

Nome commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Tracleer®	62,5 mg	Compresa film rivestita	Uso orale
Tracleer®	125 mg	Compresa film rivestita	Uso orale

Controindicazioni: ipersensibilità al bosentan o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Classe B o C di Child Pough, cioè alterata funzionalità epatica da moderata a grave. Valori basali di aminotrasferasi epatica, cioè aspartato aminotrasferasi (AST) e/o alazina aminotrasferasi (ALT), tre volte maggiori rispetto al limite superiore della norma. Uso concomitante della ciclosporina A. Gravidanza, donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile.

# Acido folico

## Prove di efficacia e considerazioni utili per la riduzione del rischio di malformazioni congenite

### Che cos'è l'acido folico

L'acido folico appartiene al gruppo delle vitamine B. I folati sono presenti in un'ampia varietà di alimenti. Le fonti più ricche sono rappresentate dal fegato, dalle verdure a foglia larga verde scuro (spinaci, cime di rapa, lattuga), dai fagioli, dal germe di grano e dal lievito. Altre fonti sono il tuorlo d'uovo, le barbabietole, il succo d'arancia e il pane integrale. Purtroppo, però, solo la metà circa dei folati ingeriti viene assorbita e la maggior parte di quelli presenti negli alimenti è instabile. Le verdure fresche in foglia, conservate a temperatura ambiente, possono perdere fino al 70% del loro contenuto di folati in tre giorni. Perdite considerevoli si verificano anche per diluizione nell'acqua di cottura (fino al 95%) e per esposizione al calore. Nonostante tutto, comunque, la normale alimentazione (nelle popolazioni "ricche") copre usualmente il fabbisogno giornaliero di 0,2 mg.

### Come agisce

I folati agiscono come cofattori di enzimi coinvolti nella sintesi di DNA e RNA e, insieme alla vitamina B<sub>12</sub>, sono coinvolti nel ciclo della metilazione. L'acido folico assume funzione coenzimatica dopo essere stato ridotto ad acido tetraidrofolico, che è la forma attiva di folato nell'organismo. L'acido tetraidrofolico svolge un ruolo importante, come coenzima, nel metabolismo degli aminoacidi e nella sintesi degli acidi nucleici, nonché nella formazione delle cellule del sangue e di alcuni costituenti del tessuto nervoso. Da esso originano i coenzimi folici, che sono fra loro interconvertibili e che costituiscono quindi un fattore chiave in almeno due processi biologici importanti: la biosintesi delle basi puriniche e pirimidiniche e il ciclo della metilazione. In carenza di folati può verificarsi un accumulo di omocisteina per mancanza diretta o indiretta di metiltetraidrofolato.

### Utilizzo dell'acido folico

La carenza di folati è uno dei deficit vitaminici più comuni e può essere conseguente a inadeguata introduzione, aumentato fabbisogno, alterato assorbimento e metabolismo o assunzione di farmaci. Tale deficit, insieme a quello di vitamina B<sub>12</sub>, determina una difettosa sintesi di DNA nelle cellule che si dividono. Ciò spiega perché il sistema emopoietico è particolarmente sensibile alla carenza di questi micronutrienti. L'anomalia biochimica si traduce a livello cellulare in una disparità tra sintesi degli acidi ribonucleici e dell'emoglobina, che procede regolarmente, e sintesi del DNA, che è rallentata. Le cellule, che presentano pertanto una maturazione citoplasmatica normale e una nucleare alterata, assumono un aspetto megaloblastico e per la loro fragilità vanno spesso incontro a lisi intramidollare.

Nei paesi sviluppati, il deficit nutrizionale di folati si incontra soprattutto nei gruppi economicamente meno privilegiati, come ad esempio gli anziani. Una ridotta assunzione di folati viene spesso osservata anche in soggetti che assumono diete insufficienti o incongrue. Disturbi gastrici, come la gastrite atrofica, e dell'intestino tenue, come la celiachia o la malattia di Crohn, possono determinare un deficit di folati come risultato di un malassorbimento. Le richieste di folati aumentano inoltre in condizioni a elevato turnover cellulare, come in alcune forme di anemia o di affezioni dermatologiche. Questo è anche il caso della gravidanza, dell'allattamento e della prematurità, condizioni legate da un lato a una rapida crescita tissutale in gravidanza e alle perdite che si verificano con il latte, dall'altro alla presenza di riserve non completate e di un aumentato fabbisogno, tipici del neonato pretermine.

Nel corso degli anni sono stati segnalati stati carenziali di acido folico, spesso subclinici e asintomatici, in seguito a trattamento con farmaci di varia natura: in particolare con chemioterapici antitumorali, come il metotrexate, ma anche con anti-convulsivanti come la difenilidantoina e la carbamazepina, contraccettivi orali o chemioterapici antitubercolari.

## Dati di efficacia nella prevenzione delle malformazioni congenite

Negli anni '80 furono prodotti i primi trial osservazionali sull'efficacia dell'acido folico nella prevenzione primaria di **anencefalia** e **spina bifida** (denominati nel loro insieme "difetti del tubo neurale", DTN). Gli studi erano concentrati sulla ricorrenza dei DTN piuttosto che sull'occorrenza nella popolazione, per riuscire a ottenere un maggior numero di casi da analizzare con un minor numero di donne da studiare. Si ricorda, infatti, che l'incidenza nella popolazione (occorrenza) dei DTN è quantificabile intorno all' 1-2%; quella nelle coppie che hanno già avuto una gravidanza affetta da DTN è del 2-3% (10-20 volte superiore).

Negli anni '90 sono state prodotte più convincenti prove di efficacia (trial clinici randomizzati, RCT) e vari studi osservazionali che sostengono la possibilità di prevenire anche altre malformazioni, in particolare alcune **cardiopatie (difetti interventricolari, tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi), labio e/o palatoschisi, difetti del tratto urinario, ipo-agenesie degli arti, onfalocele e atresia anale**. Non solo, ma sia un RCT sia uno studio caso-controllo suggeriscono che la supplementazione con acido folico (più altre vitamine) durante il periodo periconcezionale possa ridurre il rischio di tutte le malformazioni nel loro insieme (tabella I).

Per i DTN, pressoché tutti gli studi clinici dal 1981 ad oggi riportano una riduzione sia del

**Tabella I** – Principali studi che dimostrano l'efficacia della supplementazione con acido folico nella prevenzione delle malformazioni congenite.

Autore, anno	Intervento	Tipo di studio, nazione	Risultato
<b>Difetti del tubo neurale</b>			
MRC, 1991	AF 4 mg	RCT; UK ed altri paesi <sup>o</sup>	Riduzione del 71% del rischio di ricorrenza di DTN
Czeizel et al., 1992	MV + AF 0,8 mg	RCT; Ungheria	Riduzione del 100% (minimo 40%) del rischio di occorrenza di DTN
Berry et al., 1999	AF 0,4 mg	Intervento su popolazioni; Cina	Riduzione di DTN nel Nord, del 79%, nel Sud del 41% <sup>^</sup>
Persad et al., 2002	Fortificazione alimentare: AF 0,15 mg per 100 gr di cereali	Correlazione ecologica; Nova Scotia, Canada	Riduzione di DTN del 54% tra prima e dopo la fortificazione
<b>Altre malformazioni</b>			
Botto et al., 2004	MV e/o AF vari dosaggi	Revisione di un RCT e di studi caso-controllo	Riduzione di cardiopatie congenite tra 34 e 58%
Botto et al., 2004	MV e/o AF vari dosaggi	Revisione di un RCT e di studi caso-controllo	Riduzione di ipo-agenesie degli arti tra 46 e 81%
Botto et al., 2004	MV e/o AF vari dosaggi	Revisione di un RCT, uno studio di coorte sulla ricorrenza, e di studi caso-controllo	Riduzione del 30%* di labiopalatoschisi e del 30%* di palatoschisi
Botto et al., 2004	MV + AF vari dosaggi	Revisione di due studi caso-controllo	Riduzione di difetti renali del 40 e 83% in due studi
<b>Malformazioni in generale</b>			
Czeizel et al., 1994	MV + AF 0,8 mg	RCT; Ungheria	Riduzione del 49% del rischio totale di malformazioni
Botto et al., 2004	MV + AF vari dosaggi	Caso-controllo, USA	Riduzione del 20% del rischio totale di malformazioni

Legenda: AF = Acido folico; DTN = difetti del tubo neurale; MV = multivitaminici contenenti almeno 0,4 mg di acido folico; RCT = trial clinico randomizzato.

<sup>o</sup> Studio effettuato su donne che avevano già avuto una gravidanza con DTN.

<sup>^</sup> Il tasso di incidenza di base in Cina del Nord era del 4,8 per mille, nel Sud dell'1,0 per mille.

\* Tasso mediano di 9 studi.

rischio di occorrenza sia del rischio di ricorrenza, grazie all'assunzione periconcezionale di acido folico. Nel loro complesso, i dati stimano una riduzione dei DTN pari ad almeno il 50-70%.

Oltre a queste dimostrazioni fornite dalla ricerca clinica, l'efficacia dell'acido folico è stata confermata da "interventi sul campo": lo studio di intervento su una coorte di popolazione, condotto in due zone della Cina, nel Nord a prevalenza elevata per DTN (4,8‰) e nel Sud a prevalenza bassa (1‰), che aveva come obiettivo la supplementazione con 0,4 mg di acido folico, e interventi di fortificazione alimentare condotti negli Stati Uniti, Canada Nova Scotia, Canada Ontario e Cile.

Lo studio condotto in Cina è particolarmente interessante poiché si è osservata una riduzione di DTN nelle popolazioni che hanno utilizzato l'acido folico, diversa a seconda della prevalenza iniziale: più elevata, del 79%, al Nord (prevalenza iniziale del 4,8‰), più bassa, del 41%, al Sud (prevalenza iniziale dell'1‰). Gli interventi di fortificazione invece mostrano un decremento dei DTN rispettivamente del 23%, 54%, 48% e 37%, con tassi di prevalenza pre-fortificazione dell'1-2‰.

Come sottolineato in precedenza, negli ultimi anni si stanno consolidando alcune dimostrazioni di efficacia della supplementazione anche per altre malformazioni congenite. In questo ambito le evidenze sono meno robuste e l'effetto probabilmente più debole (tabella I).

Le prove di efficacia di una riduzione del rischio di malformazioni congenite associata a supplementazione periconcezionale di acido folico (con o senza altre vitamine) sono dunque considerate robuste per i DTN e molto suggestive, anche se ancora non definitive e precise nella stima di riduzione, per altre malformazioni.

### **Come riduce il rischio di malformazioni congenite**

Per quanto non si abbiano dati certi, molto probabilmente alcuni embrioni hanno un fabbisogno maggiore di acido folico per poter sviluppare regolarmente alcune strutture, e tale necessità è determinata geneticamente. Sulla base di questa ipotesi negli ultimi anni si è sviluppato un crescente interesse della ricerca per i geni che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo dei folati, allo scopo di identificare eventuali mutazioni che ne alterano il funzionamento.

Il gene più studiato fino ad oggi è il gene

MTHFR, localizzato sul cromosoma 1 (1p36.3), che codifica per l'enzima 5,10-metilentetraidrofolato reductasi. Sono stati descritti due polimorfismi di questo gene che rendono l'enzima meno efficiente in vitro: C677T e A1298C. Il polimorfismo C677T è più frequente sia in omozigosi (TT) sia in eterozigosi (TC) tra i soggetti con spina bifida. Una meta-analisi ha indicato che l'odds ratio (OR) per l'associazione di questo polimorfismo con la spina bifida è, per i soggetti affetti con genotipo TT (15 studi), di 1,75 (1,41-2,18), e di 1,16 (0,99-1,35) per quelli con genotipo TC. Tale associazione è presente anche per le madri ma non per i padri. La relazione tra spina bifida e soggetti con genotipo TT è presente anche in Italia con un OR di 1,73 (1,15-2,59). Per il polimorfismo A1298C la relazione non è chiara. Alcuni studi suggeriscono una interazione tra genotipi alterati, tra genotipo materno e del figlio affetto, e tra genotipo alterato e bassi livelli di folatemia o deficit di vitamina B<sub>12</sub>, segnalando il ruolo di un complesso multifattoriale di fattori di rischio genetici e ambientali.

Le associazioni osservate fino ad oggi, in particolare per la MTHFR C677T con la spina bifida, spiegano appena il 10-15% di tutte le spine bifide (frazione eziologica). Gli studi su altre malformazioni sono scarsi e non forniscono informazioni chiare.

Questi studi hanno fatto supporre che l'analisi del genotipo materno possa essere di una qualche utilità predittiva per valutare il rischio di spina bifida o come argomento utile a una maggiore compliance nell'assunzione di acido folico pre-concezionale. Ciò è del tutto falso. Infatti se la prevalenza nella popolazione italiana del genotipo MTHFR 677TT è del 20% e se il rischio di DTN per le donne con tale genotipo è doppio rispetto a chi è eterozigote (TC) o normale (CC), il rischio individuale di DTN passa, in Italia, da una probabilità di 1 su 1.600 per gli eterozigoti e normali a 1 su 800 per gli omozigoti per la mutazione (TT). Tali studi dunque per ora non hanno alcun riflesso nella pratica clinica ma aiutano a comprendere i meccanismi patogenetici.

### **I dati di efficacia sulla popolazione italiana**

L'efficacia dell'acido folico, come intervento di prevenzione primaria dei DTN e di altre malformazioni, è stata messa in evidenza da studi condotti in diversi paesi ed è ragionevole supporre che la popolazione italiana risponda in maniera simile alle popolazioni indagate.

Nonostante ciò, vi è un'ipotesi di "scarsa generalizzabilità" dei risultati che però poggia su un assunto errato (a) e una osservazione ininfluente (b).

(a) L'assunto errato è che gli italiani assumono, con la normale alimentazione, una quantità di folati maggiore di altre popolazioni grazie alla dieta mediterranea. In realtà i livelli di folati plasmatici ed eritrocitari si aggirano rispettivamente intorno a 5 ng/mL (13 nm/L e 170 ng/mL (450 nm/L), valori inferiori a quelli rilevati in Svezia, simili a quelli osservati negli Stati Uniti prima della fortificazione di cibi comuni con acido folico, e più bassi dei livelli ottenuti post-fortificazione sia negli Stati Uniti sia in Cile. Agli italiani quindi gioverebbe una quantità aggiuntiva di acido folico.

(b) Il tasso dei DTN in Italia è considerato "basso" in confronto agli altri paesi. Va tuttavia osservato che:

- il tasso totale dei DTN in Italia, considerando le interruzioni volontarie di gravi-

danza, non è trascurabile (DTN totali 0,75‰, per 530.000 gravidanze/anno: circa 400 casi all'anno), per quanto tale dato sia circa la metà di quanto osservato altrove (1-2‰);

- la riduzione del tasso dei DTN non può essere l'unico elemento delle nostre riflessioni, ma bisogna anche tenere conto di tutte le altre malformazioni che si gioverebbero di una maggiore assunzione periconcezionale di acido folico (tabella II).

Nella tabella II viene fornita una ipotesi di riduzione delle diverse malformazioni se tutte le donne utilizzassero una supplementazione di almeno 0,4 mg di acido folico nel periodo periconcezionale. Si tratta, come si può notare, di effetti rilevanti sia dal punto di vista individuale sia di sanità pubblica. Attualmente, la riduzione relativa del rischio (RRR) stimata è intorno al 50-70% per i DTN e inferiore o variabile per le altre malformazioni.

**Tabella II** – Ipotesi di riduzione delle malformazioni congenite in Italia grazie alla supplementazione con acido folico a tutte le donne nel periodo periconcezionale.

Malformazioni congenite	Incidenza feto-infantile per 10.000	RRR <sup>1</sup>	Incidenza feto-infantile per 10.000 con AF <sup>2</sup>	Riduzione casi/anno <sup>3</sup>
<b>Totale malformazioni congenite</b>	<b>200<sup>4</sup></b>	<b>15–20 %</b>	<b>160–170</b>	<b>1,590–2,120<sup>5</sup></b>
Anencefalia	3,5 <sup>4</sup>	33%	2,4	61
Spina bifida	4 <sup>4</sup>	33%	2,7	70
Cardiopatie	60	25%	45	795
Labiopalatoschisi	6	25%	4,5	80
Palatoschisi	4	25%	3,0	53
Ipo-agenesie degli arti	6	40%	3,6	127
Difetti renali	10	40%	6,0	212
<b>Totale precedenti</b>	<b>93,5</b>	<b>28%<sup>6</sup></b>	<b>67,2</b>	<b>1,398</b>

<sup>1</sup>RRR: Riduzione relativa del rischio. La stima di riduzione del rischio di malformazioni in generale del 20% è la più conservativa possibile, tenuto conto dei risultati degli studi disponibili (tabella I). Va ricordato che nello studio randomizzato ungherese la prevalenza tra i controlli del totale delle malformazioni era del 4%. La stima di riduzione del rischio del 33% per i DTN è ritenuta la più ragionevole, considerata l'incidenza relativamente più bassa di DTN nella popolazione italiana rispetto ad altre popolazioni. La stima per le altre malformazioni tiene conto dei dati della tabella I, e si mantiene su livelli medio-bassi.

<sup>2</sup>AF: acido folico. Incidenza nell'ipotesi che tutte le donne assumano i supplementi (almeno 0,4 mg pro die).

<sup>3</sup>Riduzione dei casi per anno in Italia considerando 530.000 nati/anno.

<sup>4</sup>L'incidenza osservata nel periodo 1999–2001 in 4 registri italiani che registrano anche le interruzioni volontarie di gravidanza (Nord Est, Emilia Romagna, Toscana, Campania) è stata del 2,2 per 10.000 per l'anencefalia e del 3,0 per 10.000 per la spina bifida (Eurocat e ICBDMS). Nella tabella è stata utilizzata una correzione per il sotto-accertamento (soprattutto interruzioni volontarie di gravidanza dopo diagnosi prenatale) e per la generalizzazione in Italia (prevalenza nelle regioni sud-insulari leggermente superiore), del 37% per l'anencefalia e del 25% per la spina bifida. I tassi delle altre malformazioni e del totale sono quelli osservati nei registri italiani, senza alcuna correzione.

<sup>5</sup>L'incertezza della stima ipotizzata di riduzione del "totale malformazioni" riflette l'incertezza riguardo alla possibilità che l'acido folico possa ridurre "di poco" anche altre malformazioni non indicate nella lista e non ancora studiate a fondo in modo specifico per la loro rarità o difficoltà di definizione. Si basa su una stima "prudente" delle prove fornite dagli unici due studi disponibili sul totale delle malformazioni.

<sup>6</sup>Media pesata di RRR considerando il totale delle malformazioni ritenute oggi giorno "più" sensibili all'azione preventiva dell'acido folico.

## Il polimorfismo MTHFR C677T in Italia e l'associazione con i DTN

Generalizzando i risultati ottenuti nei vari studi alla situazione italiana è emerso quanto alta sia la prevalenza del polimorfismo MTHFR C677T nel nostro paese. Tale polimorfismo, trasmesso come tratto autosomico recessivo, è presente allo stato omozigote nel 5-15% dei soggetti, ed è caratterizzato dalla termolabilità, ovvero una minore attività biologica che comporta una maggiore sensibilità a carenze di folati, anche di lieve entità. In Italia tale polimorfismo è molto più frequente che in altre popolazioni e il genotipo omozigote mutato (TT) ha una prevalenza variabile, con gradiente nord-sud, del 15-25%. Non è chiara la relazione tra prevalenza di questa mutazione, incidenza dei DTN e l'abituale consumo di folati nelle varie popolazioni. Queste considerazioni suggeriscono dunque di ritenere la popolazione italiana non diversa dalle altre per quanto riguarda i rischi associati ad un apporto periconcezionale di folati non ottimale.

## L'effetto protettivo su alcune complicanze della gravidanza e altre patologie infantili

Negli ultimi tempi si stanno sviluppando nuovi filoni di ricerca relativi ai possibili benefici della supplementazione periconcezionale di folati, di particolare interesse in ambito materno-infantile.

In anni recenti, una serie di studi sperimentali e clinici hanno suggerito come l'omocisteina possa rivestire un ruolo importante nell'insorgenza di alcune complicanze della gravidanza: aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, pre-eclampsia e distacco di placenta. È possibile, in alcuni casi, ipotizzare un meccanismo patogenetico comune mediato dall'incremento dell'omocisteina che, attraverso la presenza di un danno vascolare, con effetti nel distretto placentare, possa compromettere l'esito della gravidanza. Gli studi mostrano costantemente un rischio aumentato di patologie del secondo e terzo trimestre di gravidanza in donne con iperomocisteinemia. Appare comunque indispensabile che questa importante area di ricerca si sviluppi ulteriormente per fornire dati di popolazione relativi all'Europa mediterranea e definisca al meglio i livelli e il ruolo dell'omocisteina in gravidanza, nonché il potenziale effetto del trattamento con acido folico nel prevenire l'insorgenza di tali complicanze ostetriche.

Sul versante pediatrico vi è stata la comparsa in letteratura di studi che suggeriscono una riduzione del rischio nei bambini di sviluppare una leucemia linfoblastica acuta, grazie all'assunzione di acido folico in gravidanza. Tale indicazione non è stata confermata in studi successivi, che hanno mostrato comunque una diminuzione dei casi di neuroblastoma, a seguito della messa in atto di programmi di fortificazione alimentare con acido folico.

Di recente sono stati prodotti anche studi che hanno valutato l'associazione tra polimorfismi di geni che codificano per vari enzimi coinvolti nel metabolismo dell'acido folico e della vitamina B<sub>12</sub> e l'insorgenza della Sindrome di Down. Inoltre in uno studio, ma non in un altro, è stato individuato un numero significativamente più elevato, rispetto all'atteso, di casi di Sindrome di Down in sottogruppi a rischio per DTN e, viceversa, un numero significativamente più elevato di DTN in famiglie a rischio di Sindrome di Down. Tutto ciò suggerisce una relazione tra i due eventi la cui interpretazione, ancora controversa, potrebbe chiamare in causa un aumento delle concentrazioni plasmatiche materne di omocisteina, forse mediato dalla presenza di varianti enzimatiche coinvolte nel ciclo della metilazione, di livelli plasmatici e tissutali subottimali di folati e vitamina B<sub>12</sub>, insieme a una ridotta disponibilità di ATP. Il tutto potrebbe essere complicato dalla diversa prevalenza nelle popolazioni dei vari polimorfismi coinvolti, dalla loro interazione e da quella con le abitudini alimentari e altre caratteristiche genetiche. Si tratta certamente di ipotesi di ricerca interessanti e potenzialmente di grande impatto, da sottoporre necessariamente a ulteriori approfondimenti e conferme. Di fatto, ad oggi, due analisi di valutazione dell'impatto della fortificazione sulla riduzione della Sindrome di Down, pur mostrando un effetto protettivo sui DTN, non hanno suggerito effetti per tale patologia né in Canada né in Cile.

## Forme e dosaggi di acido folico consigliati

L'acido folico si sintetizza facilmente e a costi molto bassi. È presente in diversi preparati vitaminici da solo o insieme ad altre vitamine e micronutrienti. Tutte le prove di efficacia prodotte a favore della riduzione del rischio di malformazioni congenite riguardano l'acido folico sintetico (acido pteroilglutammico - PteGlu). L'acido folinico (5-formil-THF) è un immediato precursore del 5,10-metilene-THF. La somministrazione orale di acido



folinico aggira le tappe di deconiugazione e riduzione necessarie per l'attivazione dell'acido folico. Il suo impiego in medicina è limitato all'assunzione per controbilanciare l'effetto antifolico del methotrexate. Tuttavia, una revisione sistematica, che ha valutato l'efficacia dell'acido folinico vs l'acido folico nei trattamenti con methotrexate a basse dosi nell'artrite reumatoide, non ha mostrato chiari vantaggi per l'acido folinico, tali da superare il problema del suo costo elevato. Inoltre l'impiego di acido folinico non sembra neppure scontato nel trattamento di pazienti dializzati.

Sulla base di queste considerazioni, l'acido folico rappresenta senza dubbio la forma consigliabile per un utilizzo con finalità preventive nella popolazione sana.

Un prodotto multivitaminico, con altre vitamine del complesso B (in particolare B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>) è preferibile: la maggior parte delle prove di efficacia si basa infatti sull'utilizzo di prodotti multivitaminici, anche se un paio di studi hanno dimostrato che è l'acido folico l'elemento chiave di maggiore importanza. A breve, sarà introdotta sul mercato italiano una nuova formulazione a base di acido folico, con indicazioni terapeutiche per la prevenzione dei DTN. La specialità, non ancora in fase di contrattazione, dovrebbe entrare in classe A, a carico cioè del SSN.

I criteri, ritenuti più idonei per la scelta dei prodotti contenenti acido folico, sono, in ordine di importanza:

- il prodotto non deve contenere vitamina A (retinolo) preformata, in quanto è stata segnalata la possibilità che questa sia teratogena; non vi è rischio di teratogenicità, invece, per i precursori della vitamina A (ad esempio i carotenoidi quali il betacarotene) che sono solitamente contenuti nei prodotti multivitaminici;
- il costo deve essere basso; all'estero sono disponibili (anche attraverso Internet) preparati da 0,4 mg/die e 0,8 mg/die al costo di 1-2 centesimi di euro al giorno;
- le probabilità di compliance.

La quantità di acido folico sintetico assunto, che si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di malformazioni, è variabile e oscilla tra 0,4-0,8 mg e 4-5 mg al giorno (un solo studio di ricorrenza delle labiopalatoschisi ha utilizzato 10 mg/die). Questo dosaggio può essere ottenuto in modo continuativo solo attraverso l'assunzione di supplementi vitaminici. L'alimentazione, infatti, difficilmente supera 0,5 mg al giorno e la supple-

mentazione mostratasi efficace va considerata sempre in aggiunta agli usuali 0,2 mg/die di acido folico, assunto come media giornaliera di popolazione con gli alimenti.

Per le donne che abbiano già avuto un feto con DTN (e probabilmente con qualsiasi malformazione) o con familiarità per tali difetti, affette da epilessia (le cui terapie aumentano il fabbisogno di folati) o da diabete, la dose consigliata da vari esperti e linee guida è di 4-5 mg al giorno. Tale distinzione è probabilmente artificiosa, condizionata dai dosaggi utilizzati nello studio randomizzato multicentrico dell'MRC inglese (4 mg), che confermava in definitiva come gli stessi risultati ottenuti negli studi osservazionali di Smithells, condotti con 0,38 mg/die di acido folico e altre vitamine, non fossero spiegabili con bias di qualsivoglia natura. Tale distinzione è tuttavia rimasta in tutte le raccomandazioni sulla base dell'argomentazione che 0,4 mg forniscono un evidente effetto di riduzione del rischio, e 4 mg sono stati utilizzati nelle situazioni a rischio.

A complicare la decisione sul dosaggio è intervenuta una recente revisione sui dosaggi efficaci che suggerisce un effetto dose-dipendente: maggiore è la quantità di acido folico assunta, più elevata è la folatemia e più ampia la riduzione dei DTN; non solo, tale riduzione sarebbe tanto più elevata quanto più basso è il livello base di folatemia nella popolazione. Ad esempio, nella fascia di folatemia di base di 2,5 ng/mL (livelli di carenza), la riduzione dei DTN passerebbe dal 52% con 0,4 mg al 91% con 5 mg; in quella con folatemia di base di 10 ng/mL (livelli più che buoni), la riduzione dei DTN varierebbe dal 23% con 0,4 mg al 75% con 5 mg. L'analisi di Wald, se vera, suggerisce anche che le popolazioni a buoni livelli di folatemia abbiano bisogno di maggiori quantità di acido folico per ottenere un effetto sensibile.

Il dilemma del dosaggio rimane tuttora aperto: il minimo è 0,4 mg/die (supplementari comunque agli usuali 0,2 mg introdotti con la dieta). Dosaggi superiori fino a 1 mg/die potrebbero essere utili senza rischi collaterali ragionevolmente ipotizzabili (o almeno simili a quelli di 0,4 mg); dosaggi superiori a 1 mg/die dovrebbero essere valutati con attenzione, soprattutto sulla base del noto principio di precauzione. Dosaggi di 4-5 mg possono essere consigliati solo a specifiche fasce di popolazione a rischio.

L'ultima annotazione sul dosaggio riguarda la periodicità. Se 0,4-1 mg pro die raccoglie il massimo dei consensi (vedi anche le recenti linee guida canadesi), è opportuno considerare che tale dosaggio medio (o meglio, un tale effetto sulla folatemia) si potrebbe ottenere anche con 5 mg due volte a settimana, oppure ogni 5 giorni. È utile ricordare, a questo proposito, che in Messico è stata dimostrata una riduzione dei DTN in seguito a una campagna che consigliava 5 mg di acido folico una volta la settimana. Inoltre uno studio randomizzato condotto in Nuova Zelanda ha evidenziato incrementi sovrapponibili di folati eritrocitari dopo supplementazione con 0,4 mg/die o con 2,8 mg/settimana.

Le opzioni dunque sono numerose: l'importante è che la donna aperta alla procreazione assuma acido folico, da solo o con altre vitamine, il più disponibile, il più economico e a maggiore compliance nel lungo periodo.

### Effetti collaterali dell'acido folico

L'acido folico non è tossico per l'uomo, anche a dosi molto superiori a quelle terapeutiche. Le segnalazioni di effetti collaterali o di disturbi da acido folico sono aneddotiche o riportate in studi non controllati. Il dato assodato è che nei pazienti affetti da carenza di vitamina B<sub>12</sub>, la somministrazione di acido folico è in grado di apportare una remissione ematologica, con correzione dell'anemia megaloblastica, mentre le manifestazioni neurologiche permangono e diventano progressive. A fronte di tale preoccupazione sta l'osservazione della rarità della carenza da vitamina B<sub>12</sub> e la maggiore capacità diagnostica di una sua carenza.

Sul versante materno-infantile è opportuno tenere presente che il follow-up eseguito nei nati le cui madri erano state incluse nei trial clinici per valutare i benefici della supplementazione ha mostrato una maggiore incidenza di ansia a 7-10 anni di vita nei bambini nati dalle madri che avevano ricevuto la supplementazione nello studio inglese. Tali indicazioni non sono però state confermate dallo studio ungherese.

Recenti segnalazioni di un possibile aumento di gravidanze gemellari in seguito all'assunzione di acido folico periconcezionale, suggerite anche in precedenza, non sono state confermate dallo studio di coorte condotto nella popolazione cinese che aveva ricevuto una supplementazione di 0,4 mg al giorno, né dall'analisi dell'incidenza di

gemelli negli anni post-fortificazione negli Stati Uniti. Si tratta dunque per queste ultime perplessità di un'ipotesi di ricerca che ad oggi non sposta le valutazioni sui possibili benefici, ma che sostiene la necessità di attivare un sistema di sorveglianza di popolazione che accompagni la diffusione della supplementazione.

L'esperienza clinica e la rilevazione dati nell'ambito del progetto "Conoscere per Prevenire, 6+1" indicano chiaramente un utilizzo diffuso di formulazioni contenenti fino a 15 mg del preparato, per lo più successivo al concepimento. Nel mercato italiano si assiste infatti alla disponibilità di oltre 25 formulazioni di acido folico a tali dosaggi, diffusamente promosse tra i medici dall'industria. Questo naturalmente può sollevare alcune preoccupazioni rispetto ai costi e alla sicurezza di dosaggi inutilmente elevati di acido folico, superiori a 5 mg al giorno, in età riproduttiva e in gravidanza. Pur considerando come l'acido folico, utilizzato da molti anni in diverse condizioni, si sia dimostrato sicuro ed efficace, appare opportuno mantenere un generale atteggiamento di cautela, in quanto di fatto non conosciamo i possibili effetti sulla popolazione legati all'assunzione di dosaggi molto elevati di acido folico in età fertile prima del concepimento.

### Quando va iniziata la supplementazione e per quanto tempo può continuare

Per ottenere adeguate concentrazioni plasmatiche di folati durante il periodo periconcezionale, l'assunzione di acido folico dovrebbe iniziare almeno 3-4 settimane prima del concepimento; anche se c'è chi sostiene di iniziare, *in extremis*, anche dopo il concepimento. In pratica, poiché la data del concepimento non può essere stabilita a priori, dovrebbe essere raccomandata l'assunzione periodica di acido folico alle coppie che programmano una gravidanza (in particolare a quelle che utilizzano induttori dell'ovulazione) e a quelle che non la escludono in presenza di rapporti senza l'utilizzo di metodi contraccettivi. Obiettivo dell'intervento è far arrivare all'embrione, sin dai primi giorni del concepimento e per tutto il periodo organogenetico (primo trimestre), una quantità ottimale di acido folico, attraverso il plasma materno. L'assunzione prolungata di acido folico da parte di una donna non procura alcun effetto collaterale, anzi può risultare utile per la riduzione del rischio di patologie non connesse alla

riproduzione, come quelle cardiovascolari. Comunque, il reale impatto della prevenzione primaria in quest'ambito sarà più chiaro soltanto alla luce dei trial clinici in corso. Altri ambiti di ricerca per i quali si ipotizzano interessanti sviluppi nell'utilizzo dei folati riguardano le neoplasie e le malattie neuropsichiatriche.

### La fortificazione alimentare come alternativa

Da qualche anno in paesi come gli Stati Uniti, il Canada, il Cile, il Sud Africa, una piccola quantità di acido folico sintetico viene addizionata ad alcune farine di uso comune ("fortificazione"), determinando così un aumento del consumo di acido folico in tutti i gruppi di popolazione. Negli Stati Uniti, l'obiettivo è stato quello di incrementare l'assunzione giornaliera media di acido folico di 0,1 mg/die, in Canada e in Cile di almeno 0,2 mg/die. Come accennato in precedenza, la riduzione nella prevalenza dei DTN è stata del 23%, 54%, 48% e 37% nei rispettivi paesi, suggerendo, come sostiene Wald, un effetto dose-dipendente.

I programmi di fortificazione non sono comunque alternativi alla supplementazione farmacologica, ma rappresentano:

- (a) un'esigenza per assicurare a tutte le donne in età fertile un apporto maggiore di acido folico sia a quelle che non programmano la gravidanza (35-50% nei diversi paesi), sia a quelle che pur programmandola non pensano di prendere l'acido folico (proporzione imprecisata ma rilevante, specialmente in alcune popolazioni);
- (b) una risposta di sanità pubblica a costo molto basso, inferiore a quello della supplementazione, anche se sul dosaggio (0,1 e 0,2 mg/die sono obiettivi subottimali nei confronti degli almeno 0,4 mg/die considerati efficaci) è stata necessaria una decisione di compromesso, mediata dalla valutazione dei potenziali benefici e rischi sulla popolazione generale:
  - per assicurare a tutti, a costo zero (o quasi), una maggiore quantità di acido folico, modesta ma forse sufficiente;
  - per non far correre rischi eccessivi a fasce di popolazione, come ad esempio gli anziani, che potrebbero presentare carenze nutritive specifiche di vitamina B<sub>12</sub>, sviluppare l'anemia perniciose e non avere la possibilità di una diagnosi precoce perché i segni ematologici sa-

rebbero mascherati dall'assunzione di adeguate quantità di acido folico.

La fortificazione alimentare, per i paesi che hanno affrontato con impegno questi aspetti, sembra comunque essere il nodo cruciale per ottenere benefici importanti in termini di popolazione. Infatti, le campagne informative rivolte alle coppie in età fertile, pur contribuendo a raggiungere in paesi come l'Olanda percentuali di utilizzo della vitamina intorno al 50%, non sembrano rappresentare uno strumento che, da solo, sia in grado di aumentare in modo sostanziale la supplementazione in età fertile. Gli stessi risultati del progetto "Conoscere per Prevenire, 6+1" orientano in questo senso anche per l'Italia.

### La situazione in Italia

Le evidenze disponibili individuano nell'uso periconcezionale di acido folico un intervento in grado di prevenire ogni giorno diverse migliaia di casi di malformazioni nel mondo. Gli strumenti per promuovere l'uso di supplementi includono campagne di educazione mirate, con particolare attenzione alle donne in età riproduttiva e agli operatori sanitari, insieme alla disponibilità sul mercato e all'accesso a preparati contenenti acido folico.

In Italia si sta sviluppando una strategia indirizzata a sostenere e mantenere nel tempo campagne di prevenzione primaria per la supplementazione periconcezionale di folati. Un gruppo di esperti ha stilato delle raccomandazioni ufficiali e si è creato un Network di collaborazione, a livello nazionale, a sostegno della diffusione delle indicazioni sull'uso di acido folico nelle donne in età riproduttiva (vedi box).

Un numero ancora troppo alto di medici e, più in generale, di operatori sanitari, non raccomanda esplicitamente l'uso di acido folico in epoca periconcezionale. A conferma di ciò, dati relativi a più di mille donne che avevano partorito nati sani a termine tra il 1994 e il 1997, mostravano come la quota di donne che dichiarava di aver usato supplementi multivitaminici in gravidanza fosse intorno al 6%. La rilevazione dati realizzata prima della campagna informativa nell'ambito del progetto "Conoscere per Prevenire, 6+1" ha confermato queste stime, segnalando una scarsissima copertura. Non è sorprendente quindi che sondaggi recenti in diverse regioni italiane (Friuli, Piemonte, Toscana, Emilia Romagna e Basilicata)

## Box NETWORK ITALIANO PROMOZIONE ACIDO FOLICO PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DEI DIFETTI CONGENITI

■ Il 26 aprile si è tenuta presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) la prima riunione del "Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei Difetti Congeniti", promosso dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)-ISS (dott.ssa D. Taruscio) e dall'International Centre on Birth Defects (prof. P. Mastroiacovo), in collaborazione con il Birth Defects and Developmental Disabilities Centers for Disease Control and Prevention of Atlanta (dott. L.D. Botto).

■ Il Network, coordinato dal CNMR-ISS, ha già elaborato la Raccomandazione per l'uso peri-concezionale dell'acido folico, consultabile sul sito web [www.cnmr.iss.it](http://www.cnmr.iss.it) (vedi sezione Acido Folico), che verrà approvata nella sua stesura definitiva nel corso della prossima riunione (ISS, 8 novembre 2004).

■ L'obiettivo principale del Network è di promuovere, armonizzare e rendere più visibili azioni in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo peri-concezionale, come strategia necessaria per attuare programmi di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti.

■ Per raggiungere questo obiettivo nel corso della riunione dell'8 novembre p.v. verranno attivati Gruppi di lavoro, i cui temi sono stati preliminarmente delineati nella prima riunione del Network e comprendono "Advocacy", "Alimentazione appropriata", "Disponibilità di prodotti farmaceutici, OTC e specialità", "Formazione del personale socio-sanitario", "Promozione ed informazione alla popolazione", "Ricerca", "Sorveglianza e valutazione dell'impatto".

■ Ad oggi al Network hanno aderito

110 strutture pubbliche e private; sono attivamente coinvolti ricercatori dell'ISS, dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, del CNR, funzionari del Ministero della Salute e delle Regioni, operatori delle ASL (ginecologi, pediatri, ecc.), medici di medicina generale, esponenti del mondo medico universitario ed ospedaliero, giornalisti, rappresentanti dei pazienti e delle loro famiglie, ecc.

■ L'adesione al Network, la sottoscrizione della raccomandazione e la partecipazione alla riunione (vedi Obiettivi e Moduli su [www.cnmr.iss.it](http://www.cnmr.iss.it), sezione Acido Folico) sono tuttora aperte a tutti i colleghi coinvolti nella tutela della salute materno-infantile, nella sorveglianza delle patologie congenite e nella promozione di appropriati stili di vita ed alimentari.

indichino come il 90-95% delle gravidanze non si avvalga dei benefici associati all'uso periconcezionale di acido folico.

In più, la supplementazione di folati alle dosi opportune non sembra venga prescritta in maniera adeguata neppure alle coppie a rischio per anamnesi positiva di DTN.

### Considerazioni finali. La ricerca di sinergie per un intervento non più differibile

Le malformazioni congenite colpiscono 1 su 30-50 nati e causano circa il 30-40% di morti infantili in Europa e Nord America. Per la loro gravità, frequenza e cronicità contribuiscono notevolmente, in termini di morbilità, ospedalizzazioni, costi e sofferenze, al "carico" personale, familiare e sociale del paese. Due malformazioni gravi e comuni come i DTN e le cardiopatie congenite, che colpiscono in Italia rispettivamente 7-8 gravidanze su 10.000 e 60-80 gravidanze su 10.000, da sole sono responsabili di circa la metà delle morti infantili da malformazioni congenite.

La supplementazione periconcezionale con acido folico rappresenta quindi un fattore critico nella prevenzione dei difetti congeniti.

L'uso periconcezionale di acido folico, alla dose di almeno 0,4 mg/die, si è dimostrato utile nel prevenire il 50-70% dei DTN. Numerose ricerche suggeriscono anche ulteriori benefici, quali una riduzione globale dei difetti congeniti del 15-20%, con punte che raggiungono il 40-50% per alcune specifiche malformazioni.

L'aumentato apporto di acido folico si può ottenere attraverso:

- un'alimentazione equilibrata e ricca di alimenti ad alto contenuto di acido folico;
- una dieta ricca di alimenti fortificati con acido folico (farina, cereali, ecc);
- l'uso di supplementi (integratori) vitaminici a base di acido folico da solo o come parte di un multivitaminico.

L'alimentazione, anche se ricca di prodotti ad alto contenuto di acido folico, fornisce un modesto incremento (non più elevato di 0,2-0,4 mg/die) e richiede un certo impegno da parte delle persone che vogliono raggiungere tale obiettivo.

Una dieta ricca di prodotti fortificati consente un incremento medio di 0,1-0,2 mg/die a un costo estremamente basso e senza alcun impegno da parte delle persone target. L'aumento indiscriminato per tutta la popolazione, che si ottiene con la fortificazione, si va sempre più delineando come un effetto vantaggioso, consentendo una riduzione dell'omocisteina, riconosciuto fattore di rischio per patologie cardiovascolari.

Per arrivare a un consumo giornaliero di acido folico realmente appropriato, almeno 0,2 mg con gli alimenti e almeno 0,4 mg in più, come raccomandato sulla base degli studi di efficacia, l'unico strumento è la supplementazione giornaliera individuale. Gli svantaggi principali di questa strategia sono dati dall'impegno richiesto ai medici e alle persone target, e dal costo degli integratori, ancor oggi in Italia non trascurabile.

Nel nostro paese centinaia di nati ogni anno continuano ad essere affetti da gravi malformazioni, prevenibili grazie all'uso periconcezionale di acido folico, in quanto molti medici non conoscono appieno i benefici di tale vitamina e quindi non ne raccomandano l'uso alle

proprie assistite in età fertile. Gran parte della sanità pubblica non interviene in modo significativo con raccomandazioni, educazione sanitaria o sostegno alla fortificazione.

È necessario e urgente intraprendere un'azione globale e integrata che porti a:

- una incisiva educazione sanitaria sui vantaggi dell'acido folico nel periodo periconcezionale;
- una maggiore disponibilità di :
  - alimenti fortificati con acido folico
  - supplementi vitaminici contenenti acido folico a basso costo e a carico del SSN;
- una più ampia promozione del counseling pre-concezionale, come strumento globale di prevenzione primaria dei difetti congeniti;
- un monitoraggio del successo di tutte queste attività. **bif**

Il testo corredato dai richiami bibliografici e dalla bibliografia è disponibile nella versione on line del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, reperibile sul sito:

[www.ministerosalute.it/medicinali/informazioneFarmaci/pgHome.jsp](http://www.ministerosalute.it/medicinali/informazioneFarmaci/pgHome.jsp)

## LA PAGINA DEL PAZIENTE - ACIDO FOLICO

# Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti

**Si raccomanda che le donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di acido folico, 1-2 settimane prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza per ridurre il rischio di difetti congeniti.**

### ○ Perché?

Sulla base di prove di efficacia ottenute in paesi diversi dall'Italia, si può affermare che la regolare supplementazione di acido folico iniziata prima del concepimento riduce il rischio di difetti del tubo neurale (DTN) del 50-70%<sup>1</sup>. Tale supplementazione potrebbe anche ridurre del 10-20%, il rischio di altri difetti congeniti, nel loro insieme relativamente comuni, tra cui alcune cardiopatie congenite e labio-palatoschisi.

### ○ Quanto?

Per ottenere questi benefici, oltre ad una alimentazione corretta ed equilibrata ricca di frutta (es. arance, mandarini, clementini, succhi freschi di agrumi), verdura (es. spinaci, carciofi, invidia, bieta, broccoli, cavoli) e legumi (es. lenticchie, fagioli)<sup>2</sup>, è necessaria una supplementazione giornaliera iniziata prima del concepimento di almeno 0,4 mg fino a 1,0 mg o settimanale (5 mg x 1) di acido folico<sup>3</sup>.

Nelle donne che presentano riconosciuti fattori di rischio per DTN ed altre malformazioni suscettibili di riduzione del rischio con acido folico (es.: precedente gravidanza esitata in DTN, anamnesi familiare positiva per malformazioni, diabete insulino-dipendente, epilessia) sono raccomandati 4,0 – 5,0 mg al giorno.

### ○ Quando? Per quanto tempo?

Poiché i più comuni e gravi difetti congeniti insorgono tra il concepimento e l'8<sup>a</sup>-12<sup>a</sup> settimana di gestazione, è necessario che la supplementazione inizi prima del concepimento e prosegua per tutto il primo trimestre di gravidanza<sup>4</sup>.

1. La stima attualmente più ragionevole per la popolazione italiana è del 30-40%, dato il tasso attuale dei DTN del 0,75 per mille.
2. La scarsa disponibilità in Italia di alimenti arricchiti con acido folico impedisce al momento attuale di aggiungere una raccomandazione per favorire un ampio uso di alimenti fortificati. L'argomento sarà oggetto di revisione della raccomandazione non appena, come auspica-bile, si modificasse tale situazione.
3. La dose giornaliera efficace minima è di 0,4 mg al giorno, dosaggi superiori, fino ad un massimo di 5 mg al giorno, potrebbero fornire una riduzione del rischio più elevata. È sconsigliato superare i 5 mg/die. La prescrizione di dosaggi superiori a 1 mg al giorno dovrebbe essere effettuata tenendo presenti i problemi legati alla carenza di vitamina B<sub>12</sub>. La scelta del prodotto da consigliare deve tenere conto della regolare disponibilità locale e del costo.
4. La supplementazione con acido folico, che può avere durata variabile prima del concepimento tra 1-2 settimane a qualche anno, ai dosaggi consigliati riduce il rischio di ipovitaminosi (clinica e subclinica) da acido folico, non presenta effetti collaterali indesiderati, e potrebbe fornire un vantaggio nella prevenzione di alcune patologie (es.: trombosi vene profonde, ictus, infarto, tumori del colon, aborto, patologie della placenta).

### Bibliografia essenziale

Lista selezionata di pubblicazioni: revisioni e/o meta-analisi

- Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. N Engl J Med 1999; 341: 1509-19.
- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD001056.
- Oakley GP Jr. Inertia on folic acid fortification: public health malpractice. Teratology 2002; 66: 44-54.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. Lancet 2001; 358: 2069-73. Erratum in: Lancet 2002; 359(9306): 630.
- Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. Am J Med Genet 2004; 125: 12-21.
- Folic Acid: from research to public health practice. Report of a working group convened by WHO Europe and the Istituto Superiore di Sanità (Rome, Italy) on Policies for the Prevention of Congenital Disorders. Rome, 11-12 November 2002, Rapporti ISTISAN. A cura di D. Taruscio (in press).

## FARMACOVIGILANZA

# Monitoraggio intensivo: primo aggiornamento

È stato pubblicato il primo aggiornamento della lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo<sup>1</sup>. Come esplicitato dal decreto istitutivo dell'elenco<sup>2</sup>, gli aggiornamenti prevedono l'inserimento di farmaci anche secondo criteri che permettono di includere nella lista specialità medicinali di uso consolidato ma con nuove indicazioni terapeutiche e/o nuove vie di somministrazione, farmaci ad ampio uso per i quali si richiedono maggiori dati sul profilo rischio-beneficio, oltre che le nuove specialità immesse in commercio durante l'ultimo semestre. Lo scopo principale del monitoraggio intensivo è quello di definire meglio il profilo di sicurezza dei farmaci di nuova commercializzazione o di quelli per i quali si è esteso e/o modificato l'ambito d'impiego. Per questo motivo si richiede agli operatori sanitari di segnalare tutte le sospette reazioni avverse osservate (gravi e non gravi, attese e non attese) relative ai farmaci inseriti nella lista. L'aggiornamento dell'elenco è effettuato in base ai dati di inizio commercializzazione e potrebbe presentare in qualche caso un certo ritardo: si richiede di sottoporre a monitoraggio intensivo tutti i nuovi farmaci immessi sul mercato; l'assenza temporanea di un nuovo farmaco dall'elenco è imputabile alla tempistica di inserimento e non certo alla presunta sicurezza del farmaco stesso.

Di seguito i nuovi farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo. Vengono riportati i criteri di inclusione di questi farmaci e alcune note sui principali effetti indesiderati attesi o osservati.

### Sostanze ipocolesterolemizzanti e ipotrigliceridemizzanti

**Atorvastatina 40 mg.** Il principio attivo è autorizzato dal 1998 nella formulazione ad alto dosaggio di 40mg. La riclassificazione in fascia A nota 13 di tale dosaggio ne estenderà l'impiego ad una popolazione presumibilmente più eterogenea, rendendo quindi necessaria una attenta

valutazione del profilo di sicurezza. Gli effetti avversi più comuni osservati sono dolore addominale, costipazione, mal di testa, lieve innalzamento degli enzimi epatici, nausea. Effetti epatotossici e rabdomiolisi sono gli effetti avversi più gravi.

*TORVAST® (A 13); TOTALIP® (A 13).*

**Rosuvastatina.** La nuova statina (autorizzata quest'anno in EU con procedura di mutuo riconoscimento) presenta come effetti indesiderati protinuria, ematuria, mialgia, astenia, miopatia e rabdomiolisi e altri effetti quali mal di testa, affaticamento, costipazione, nausea, dolori addominali, prurito, rash, orticaria e astenia; insufficienza renale, non associata a rabdomiolisi, con proteinuria ed ematuria microscopica è stata osservata anche con i dosaggi più bassi del farmaco.

*CIRANTAN® (A 13); CRESTOR® (A13); PROVISACOR® (A13); SIMISTAT® (A13).*

### Antivirali diretti per uso sistemico

**Adefovir.** Gli effetti indesiderati più frequenti osservati nel corso di trattamento con questo nuovo antiretrovirale, utilizzato nell'epatite cronica B negli adulti, sono ematuria, astenia, mal di testa e dolore addominale. Glicosuria, diarrea, dispepsia, flautolenza, nausea, prurito e rash sono gli effetti avversi con minore incidenza segnalati.

*HEPSERA® (C)*

### Antivirali ad azione diretta

**Brivudin.** Gli effetti indesiderati per questo nuovo antiretrovirale sono spesso dose-dipendenti e includono mal di testa, capogiri, problemi gastrointestinali, nausea, vomito, perdita di appetito e diarrea. Sono stati osservati anche glucosuria, proteinuria, aumento sierico di creatina e alterazioni metaboliche.

*BRIVIRAC® (A84/C); VIRUSELECT® (A84/C); ZECOVIR® (A84/C).*

**Cidofovir.** Nefrotossicità, neutropenia, abbassamento della pressione intraoculare, ipotonia, problemi gastrointestinali (diarrea, perdita di appetito, nausea, vomito), alopecia e cefalea, febbre, brividi, mal di gola sono gli effetti avversi più frequenti osservati con questo nuovo farmaco.

*VISTIDE® (H).*

**Pentafuside.** In corso di terapia con questo nuovo anti-HIV si può avere, rispetto all'enfuvirtide un maggior rischio di infezioni da pneumonia, neuropatie periferiche, insonnia, diminuzione dell'appetito e del peso corporeo, mialgia e linfadenopatia.

*FUZEON® (C).*

**Valganciclovir.** Gli effetti indesiderati riportati per questo nuovo antivirale sono: neutropenia, anemia, piressia, distacco della retina, trombocitopenia. Sono inoltre frequenti dolori addominali, diarrea, nausea, vomito, cefalea, insonnia, parestesia, neuropatie periferiche.

*DARILIN® (A); VALCYTE® (A).*

### Farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei COXIB

**Etoricoxib.** È un nuovo antinfiammatorio Cox-2. Gli effetti indesiderati più frequentemente riscontrati nei trial clinici pre-registrativi sono a carico dell'apparato gastrointestinale (perforazioni, ulcere e sanguinamento) e del SNC (insonnia, cefalea, vertigini e affaticamento). Inoltre è stato osservato un incremento del rischio di eventi cardiovascolari.

*ALGIX® (A66); ARCOXIA® (A66); RECOXIB® (A66); TAUXIB® (A66).*

### Altri oftalmologici

**Citocromo C perossidasi.** Si tratta di un nuovo collirio utilizzato per la terapia delle cheratopatie. Nel corso degli studi clinici è stata riscontrata sensazione di bruciore all'instillazione. In corso di trattamento concomitante con antibiotici possono essere osservati irritazione od arrossamento congiuntivale.

*CITOPHASE® (C).*

### Radiofarmaceutici diagnostici

**Composti del Tecnezio 99mTc.** È un nuovo mezzo di contrasto; particolare attenzione deve essere posta alle possibili reazioni da ipersensibilità. La maggior parte degli effetti collaterali riportati è stata transitoria e di lieve entità. Gli effetti più frequentemente riportati sono: mal di testa, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, capogiri, arrossamento, astenia.

*NEOSPECT® (H).*

### Enzimi antitrombotici

**Drotrecogin Alfa attivato.** Il farmaco è stato autorizzato in Italia contestualmente all'avvio di uno studio di farmacoutilizzazione finanziato dall'AIFA, del quale il GIVITI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva)<sup>3</sup> è responsabile del coordinamento. Trattandosi di un farmaco di uso terapeutico altamente ristretto si raccomanda la massima scrupolosità nell'osservazione e nella comunicazione di tutte le informazioni che possono essere utili alla determinazione del rapporto beneficio-rischio e quindi alla definizione dell'appropriatezza d'impiego, in quanto i gravi sanguinamenti rappresentano un elevato rischio nella terapia. Tra gli effetti avversi più frequenti si riscontrano cefalee, ecchimosi e dolore.

*XIGRIS® (H).*

### Antibatterici beta-lattamici, carbapenemi

**Ertapenem.** Nel corso degli studi clinici pre-registrativi sono stati osservati effetti indesiderati quali: neutropenia, trombocitopenia, flebite, tromboflebite, ipoglicemia, aritmie, aumento della pressione arteriosa, ipotensione, emorragie e tachicardia, tosse, epistassi, dispnea, polmonite, depressione, ansia e agitazione, insonnia, confusione mentale e convulsioni, colecisti, ittero e disturbi epatici, dispepsia, anoressia, diarrea, nausea e vomito, rash, prurito, dermatite, desquamazione, dermatomicosi, enterocolite pseudomembranosa, insufficienza renale e insufficienza renale acuta.

*INVANZ® (H).*



### Inibitori selettivi della serotonina-ricaptazione - SSRI

**Escitalopram.** Rappresenta un derivato del citalopram, un SSRI in uso da tempo. Gli effetti indesiderati più frequenti sono: costipazione, diarrea, nausea, disturbi del sonno (sonnolenza o insonnia), impotenza, ritardo nell'eiaculazione, capogiro, stato d'affaticamento, secchezza orale, aumento della traspirazione, dolore gastrico, aerofagia e nausea.

*CIPRALEX® (A); ENTACT® (A).*

### Antagonisti dei recettori leucotrienici (R03DC)

**Montelukast 4 mg pediatrico > 2 anni.** Il principio attivo è autorizzato dal 1998 per uso pediatrico al di sopra dei 6 anni. Il nuovo dosaggio è autorizzato in bambini di età > ai 2 anni. Si possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si presenta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia.

*SINGULAIR® (A82); MONTEGEN® (A82); LUKASM® (A82).*

### Streptogramine

**Quinupristin + Dalfopristin.** Si è conclusa la raccolta dei dati di farmacoutilizzazione: l'analisi mostra una buona appropriatezza d'uso; le reazioni più frequenti sono state mialgie e artralgie. Il numero di pazienti trattati non è molto consistente e si ritiene quindi necessario proseguire il monitoraggio delle reazioni avverse. Gli effetti avversi più frequenti sono: nausea, vomito, diarrea, mal di testa, artralgia, mialgia, astenia, rash, prurito, anemia, leucopenia, eosinofilia, aumento di urea e creatina e reazioni sul sito di reazione.

*SYNERCID® (H).*

### Altri dermatologici

**Tacrolimus per uso topico.** Il farmaco è autorizzato dal 1998 per via sistemica per la terapia anti-immune in trapianto d'organo. La nuova forma farmaceutica viene utilizzata per il trattamento topico della dermatite atopica negli adulti; data l'azione immunodepressiva il farmaco può dare gravi problemi di sicurezza. Le reazioni avverse più frequenti sono il prurito, la sensazione di bruciore o formicolio, l'eritema, la follicolite, l'acne, l'infezione da *Herpes simplex*, l'aumento della sensibilità al caldo e al freddo, intolleranza all'alcool.

*PROTOPIC® (H).*

### Altri miorilassanti ad azione periferica

**Tossina botulinica per trattamenti estetici.** Si estende l'uso a pazienti sani per un beneficio non clinico ma estetico (per il trattamento delle rughe verticali di espressione tra le sopracciglia, quando tali rughe possono avere un importante impatto psicologico sul paziente). Sulla base degli studi effettuati, il 24% dei pazienti potrebbe avere una reazione indesiderata dopo il trattamento. Le reazioni avverse più comuni sono il mal di testa, la blefaroptosi, il dolore al volto, l'eritema e la debolezza muscolare localizzata.

*VISTABEX® (C).*

### Bibliografia

1. Disponibile sul sito del Ministero della Salute: [www.ministerosalute.it/dettaglio/pdfFocus.jsp?area=medicinali&colore=3&sid=13](http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdfFocus.jsp?area=medicinali&colore=3&sid=13)
2. G.U. n. 279 del 01/12/2003.
3. D.M 30 maggio 2003, G.U. n. 168 del 22/07/2003.

Si pubblica di seguito una Dear Doctor Letter (DDL) recentemente inviata ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Le DDL sono concordate con il Ministero 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. Si ricorda inoltre che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere via fax all'Ufficio Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco, al numero: 06/59944657.

**Nota informativa importante concordata con il Ministero della Salute**

**■ Rosuvastatina (Crestor®- Provisacor®- Simestat®) e tossicità muscolare dose-correlata**

*Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,*

AstraZeneca, in accordo con il Ministero della Salute, intende portare alla Sua cortese attenzione alcune nuove importanti informazioni sulla sicurezza di rosuvastatina e le modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo che queste hanno comportato. Le modifiche apportate riguardano la dose iniziale raccomandata, le modalità di aggiustamento del dosaggio, nonché le controindicazioni per specifici gruppi di pazienti.

**Nuove informazioni prescrittive**

Le modifiche sono state introdotte a seguito di segnalazioni spontanee di rabdomiolisi con rosuvastatina, e possono essere così sintetizzate:

- tutti i pazienti devono iniziare il trattamento con rosuvastatina alla dose iniziale di 10 mg una volta al giorno; l'aumento della dose a 20 mg, quando necessario, dovrà avvenire solo dopo un periodo di 4 settimane alla dose di 10 mg;

- l'aumento del dosaggio a 40 mg dovrà avvenire sotto la supervisione di uno specialista e riservato unicamente ai pazienti con grave ipercolesterolemia che non presentino specifici fattori di rischio di miopatia.

**Premessa**

Rosuvastatina è inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reductasi, autorizzata con procedura di Mutuo Riconoscimento nel Marzo 2003. Rosuvastatina è indicata per il trattamento di:

- ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote);
- dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulti essere inadeguata;
- ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultino appropriati.

La tossicità muscolare rappresenta, per tutte le statine, un evento avverso noto, dose-correlato, che può portare in rari casi a rabdomiolisi, condizione poten-

zialmente di rischio per la vita del paziente.

A livello mondiale, sono stati segnalati diversi casi di rabdomiolisi con l'uso di rosuvastatina. Recentemente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato modificato per includere l'informazione che, in rari casi (meno di 1 su 10.000), può verificarsi l'insorgenza di rabdomiolisi con rosuvastatina.

Una recente revisione delle segnalazioni di rabdomiolisi con rosuvastatina ha posto qualche preoccupazione circa il rischio di rabdomiolisi con l'uso di dosaggi superiori a 20 mg, in particolare in pazienti con fattori predisponenti o con somministrazione concomitante di fibrati. Le segnalazioni di rabdomiolisi, dopo somministrazione di rosuvastatina, nella maggior parte dei casi hanno riguardato pazienti che ricevevano dosi di rosuvastatina superiori a quelle raccomandate o presentavano fattori predisponenti alla miopatia.

Per minimizzare il rischio di rabdomiolisi e promuovere un uso sicuro ed efficace di rosuvastatina sono state apportate al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e al Foglio Illustrativo alcune modifiche che hanno effetto immediato e che vengono di seguito sintetizzate:

### Modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

#### Posologia e modalità di somministrazione.

##### Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata per tutti i pazienti, compresi i pazienti precedentemente trattati con un altro inibitore della HMG-CoA reductasi, è di 10 mg una volta al giorno per via orale (vedi Sezione 4.2: Posologia e modalità di somministrazione).

##### Titolazione fino alla dose di 40 mg

Se necessario, un aggiustamento della dose a 20 mg può essere effettuato dopo 4 settimane (vedi Sezione 5.1: Proprietà farmacodinamiche). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di eventi avversi con l'uso della dose di 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedi Sezione 4.8: Effetti indesiderati), un raddoppio della dose a 40 mg, solo dopo ulteriori 4 settimane, deve essere considerato solo per i pazienti con ipercolesterolemia grave, ad alto rischio cardiovascolare (in particolare nei pazienti con ipercolesterolemia familiare), che con la dose di 20

mg non hanno raggiunto gli obiettivi di colesterolo stabiliti e sui quali si effettueranno controlli di routine (vedi Sezione 4.4: Avvertenze e precauzioni d'impiego). Nei casi in cui si renda necessario il passaggio alla dose di 40 mg si raccomanda la supervisione di uno specialista.

##### Controindicazioni

Le modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto in questa sezione riguardano l'introduzione della controindicazione della dose di 40 mg nei pazienti con fattori predisponenti a miopatia/rabdomiolisi.

Tali fattori includono:

- insufficienza renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min);
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reductasi o fibrati;
- abuso di alcool;
- condizioni che possono determinare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco;
- pazienti giapponesi e cinesi
- uso concomitante di fibrati.

### Linee guida per una corretta prescrizione

*Tutti i pazienti devono iniziare il trattamento con rosuvastatina alla dose iniziale di 10 mg una volta al giorno. Un aumento del dosaggio, se necessario, dovrà seguire attentamente le modalità prescrittive. Per i pazienti in trattamento con la dose di 40 mg, occorrerà rivedere il trattamento in occasione delle visite periodiche ed eventualmente prendere in considerazione il passaggio ad un dosaggio inferiore.*

##### Ulteriori informazioni

Maggiori dettagli relativi alle modifiche nelle modalità prescrittive sono riportati nell'allegato Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (tali modifiche sono evidenziate).

Cogliamo l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza delle segnalazioni delle reazioni avverse, quale strumento indispensabile ai fini di una continua valutazione del rapporto beneficio-rischio di un farmaco nelle condizioni reali di impiego.

Le segnalazioni di reazioni avverse devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza.

Confezioni e spesa netta di statine nel 2003 e nel 2004.

Principio attivo	Confezioni			Spesa netta		
	gen-mag 03	gen-mag 04	% 2004 vs 2003	gen-mag 03	gen-mag 04	% 2004 vs 2003
ATORVASTATINA	7.087.786	6.984.066	-1	102.515.364	162.944.222	59
SIMVASTATINA	7.638.842	8.540.532	12	111.959.985	126.687.888	13
PRAVASTATINA SODICA	2.936.876	3.452.544	18	60.661.108	75.949.841	25
FLUVASTATINA SODICA	677.095	900.755	33	17.977.266	25.133.531	40
ROSUVASTATINA	0	197.057	-	0	6.622.773	-
TOTALE	18.340.599	20.074.954	9	293.113.722	397.338.254	36

Fonte: dati OsMed

AL MINISTERO DELLA SALUTE  
FAX N. 06 85084185

### Scheda variazione dati anagrafici

NUM. ISCRIZIONE ALL'ALBO .....

COGNOME / NOME/ .....

RAGIONE SOCIALE .....

VIA/PIAZZA .....

CAP..... LOCALITÀ.....PROV. ....

TEL.....FAX .....COD. FISCALE/P.IVA .....

E-MAIL .....

#### Dati relativi alla Specializzazione:

Farmacista

Infermiere

Medico

#### Specializzato in:

- |   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Allergologia   | <input type="checkbox"/> Fisioterapia e Riabilitazione | <input type="checkbox"/> Neurologia                | <input type="checkbox"/> Pneumologia    |
| <input type="checkbox"/> Anestesiologia | <input type="checkbox"/> Gastroenterologia             | <input type="checkbox"/> Oculistica                | <input type="checkbox"/> Primo Soccorso |
| <input type="checkbox"/> Cardiologia    | <input type="checkbox"/> Geriatria                     | <input type="checkbox"/> Odontoiatria              | <input type="checkbox"/> Psichiatria    |
| <input type="checkbox"/> Chirurgia      | <input type="checkbox"/> Medicina del Lavoro           | <input type="checkbox"/> Oncologia                 | <input type="checkbox"/> Radiologia     |
| <input type="checkbox"/> Dermatologia   | <input type="checkbox"/> Medicina Legale               | <input type="checkbox"/> Ortopedia e Traumatologia | <input type="checkbox"/> Reumatologia   |
| <input type="checkbox"/> Ematologia     | <input type="checkbox"/> Medicina Sportiva             | <input type="checkbox"/> Ostetricia e Ginecologia  | <input type="checkbox"/> Altro          |
| <input type="checkbox"/> Endocrinologia | <input type="checkbox"/> Nefrologia                    | <input type="checkbox"/> Pediatria                 | _____                                   |
|   |  |  | _____                                   |

Luogo e data .....

Firma .....



## DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

Questa rubrica vuole portare all'attenzione dei lettori alcuni studi clinici particolarmente rilevanti per il riflesso che possono avere nella pratica professionale. Gli studi sono presentati in forma sintetica, tenendo anche conto dell'eventuale dibattito suscitato dalla loro pubblicazione.

# Efficacia e sicurezza degli antidepressivi nei bambini e negli adolescenti

L'alto rischio di eventi avversi gravi connessi all'utilizzo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sottolinea la necessità di utilizzare maggior cautela nell'adozione di nuovi principi terapeutici.

Uno studio recentemente apparso sul British Medical Journal (BMJ) solleva di nuovo questo problema ridisegnando il profilo beneficio-rischio degli SSRI nei bambini e negli adolescenti.

Jureidini et al. hanno compiuto una revisione sistematica della letteratura scientifica sulla sicurezza e l'efficacia degli antidepressivi nell'uso pediatrico. L'attenzione degli autori si è concentrata sullo studio di Keller del 2001 e su altri 6 studi clinici controllati randomizzati. Complessivamente, in questi trial, sono stati trattati circa 1000 pazienti. Partendo dai risultati di questa revisione si

vuole offrire ai medici italiani un quadro aggiornato del profilo beneficio-rischio del trattamento con antidepressivi di bambini e adolescenti.

L'articolo presentato in queste pagine si pone, quindi, come contributo di aggiornamento e stimolo alla discussione su una terapia che pesa per il 24% sulla spesa farmaceutica totale in Italia.

### TITOLO

**Efficacia e sicurezza degli antidepressivi nei bambini e negli adolescenti**

(Titolo originale: *Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents*).

### AUTORI

**Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL.**

### RIVISTA

**BMJ 2004; 328: 879-83.**

### SPONSOR

**Nessun finanziamento per la realizzazione di questo studio. I trial presi in esame da questo studio sono stati finanziati dall'industria farmaceutica o gli autori (di almeno 3 dei 4 trial maggiori) sono stati pagati da aziende.**

### Contesto e motivazione della ricerca

Gli antidepressivi presenti sul mercato dal 1990, soprattutto SSRI e la venlafaxina, sono sempre più usati come terapia di prima scelta per il trattamento della depressione nei bambini. Ma quanto è sicuro ed efficace il trattamento con antidepressivi nei bambini e negli adolescenti? La sicurezza d'uso di questa classe di farmaci nei bambini (compresi gli adolescenti) è stata oggetto di crescente preoccupazione tra il grande pubblico e la classe medica, tanto che governi nazionali e industrie farmaceutiche hanno elaborato avvisi per un loro corretto utilizzo.

In questo studio è stata revisionata la letteratura finora pubblicata sull'efficacia e la sicurezza d'uso degli antidepressivi di ultima generazione nei bambini (tabella I). Gli autori della revisione hanno rilevato dei difetti nei metodi e nella presentazione dei trial

sui nuovi antidepressivi utilizzati in questo gruppo di pazienti.

### Metodi

Dopo aver criticato la maniera in cui Keller et al. hanno interpretato i risultati del loro studio, gli autori di questa ricerca hanno esaminato la qualità dei metodi e della presentazione di altri trial pubblicati sull'argomento. Di sette studi controllati randomizzati sull'uso degli antidepressivi nei bambini pubblicati sulle maggiori riviste, sei erano di controllo verso placebo. Sono stati analizzati i metodi di ognuno dei sei studi ed è stato accertato se le conclusioni degli autori erano supportate da dati. Il settimo studio, che confrontava un antidepressivo di ultima generazione con un antidepressivo triciclico senza riscontrare tra i due una differenza significativa, non è stato incluso nell'analisi ma appare nella tabella.

## Risultati

### Efficacia

477 pazienti dei sei studi sono stati trattati con paroxetina, fluoxetina, ser-

tralina, o venlafaxina, e 464 con placebo. Delle 42 valutazioni riportate, soltanto 14 hanno mostrato un significativo vantaggio dovuto all'antidepressivo. Nessuna delle 10 valutazioni ripor-

tate dai pazienti o dai parenti dei pazienti mostravano un vantaggio significativo dell'antidepressivo, pertanto la dichiarazione di efficacia si è basata interamente sul giudizio del medico.

**Tabella I** – Studi sull'efficacia e sulla sicurezza degli antidepressivi nei bambini e negli adolescenti.

Studio	Partecipanti e farmaci somministrati	Variatione media e età dei partecipanti	Partecipanti che hanno ultimato lo studio
Simeon et al., 1990 <sup>1</sup>	20 fluoxetina 20 placebo	Non specificato (13-18)	Non specificato
Mandoki et al., 1997 <sup>2</sup>	20 venlafaxina 20 placebo	Non specificato (8-17)	16 venlafaxina 17 placebo
Emslie et al., 1997 <sup>3</sup>	48 fluoxetina 48 placebo	12,2 (7-17)	34 fluoxetina 26 placebo
Keller et al., 2001 <sup>4</sup>	95 paroxetina 95 imipramina 87 placebo	14,8 (12-18)	67 paroxetina 58 imipramina 66 placebo
Emslie et al., 2002 <sup>5</sup>	109 fluoxetina 110 placebo	12,7 (8-18)	90 fluoxetina 68 placebo
Wagner et al., 2003 <sup>6</sup>	185 sertralina 179 placebo	Non specificato (6-17)	139 sertralina 148 placebo
Braconnier et al., 2003 <sup>7</sup>	63 paroxetina 58 clomipramina	16,2 (12-20)	43 paroxetina 34 clomipramina

*BDI= Catalogo dei segni di depressione; BPRS-C= Scala abbreviata di valutazione psichiatrica per bambini; CBCL= Scala comportamentale pediatrica; CDI= Scala della depressione infantile; di Hamilton (ansioso/depressiva); K-SADS= Scheda dei disordini affettivi e della schizofrenia per adolescenti; MADRS= Scala di valutazione della depressione di Montgomery e Asperg; SSRI= inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; TCA= Antidepressivi triciclici; WSAS= Screening di valutazione psichiatrica di Weinberg.*



mente i risultati sono stati confrontati trasversalmente usando un modello di effetti a random. Sono stati inclusi tutti gli esiti connessi alla qualità della vita in fatto di salute e depressione. La misura dell'effetto è stata molto modesta.

### Effetti avversi

Gli effetti avversi gravi rilevati sono stati probabilmente pochi dal momento che il periodo di follow-up per i trial controllati randomizzati è stato breve.

Dei 93 pazienti trattati con paroxetina dello studio di Keller et al., 11 hanno riportato eventi avversi gravi, rispetto ai 2 su 87 del gruppo placebo.

Nonostante questa rilevante differenza tra paroxetina e placebo in merito agli eventi gravi, Keller et al. hanno concluso che "la paroxetina è stata generalmente ben tollerata nella popolazione adolescente e la maggior parte degli effetti avversi non è stata grave". In realtà, 7 pazienti sono stati ricoverati in ospedale durante il trattamento con paroxetina. Inoltre, anche se 5 di questi pazienti sono stati ricoverati per eventi notoriamente connessi all'utilizzo degli SSRI, quali il suicidio, soltanto un evento avverso grave (emicrania) è stato ritenuto da associare al trattamento con paroxetina da parte dei ricercatori.

Nei 373 pazienti dello studio riportato da Wagner et al., il 9% (17/189) dei trattati con sertralina si è ritirato dalla sperimentazione per eventi avversi, rispetto al 3% (5/184) del gruppo placebo. A parte questi risultati, gli autori hanno concluso che "la sertralina è un trattamento a breve termine ben tollerato, sicuro ed efficace per i bambini e gli adolescenti".

Altre fonti di dati sostengono che gli effetti avversi potrebbero essere più frequenti di quanto sostengano gli autori di questi studi. Ad esempio, i bambini e gli adolescenti con disturbo ossessivo-compulsivo riportano diversi effetti dovuti al trattamento con fluoxetina, quali la "sindrome di attivazione" che colpisce più della metà dei pazienti giovani.

Oggetto di dibattito è anche l'inadempienza da parte delle aziende farmaceutiche di rendere pubblico l'aumento di attitudine al suicidio associato all'utilizzo di questi farmaci.

### Conclusioni degli autori della metanalisi

I trial presi in esame hanno riportato benefici maggiori nei gruppi

placebo. Questi risultati dimostrano che è poco probabile trarre dei benefici dagli antidepressivi di ultima generazione, resta comunque la possibilità di trarne un piccolo vantaggio. I trial controllati randomizzati di solito sottovalutano gli effetti avversi gravi dei farmaci. Il fatto che effetti avversi gravi connessi agli antidepressivi di seconda generazione siano così comuni da essere riconosciuti nei trial controllati randomizzati solleva seri problemi circa i potenziali danni di questa classe di farmaci. La rilevanza dei benefici non è tale da giustificare il rischio dei danni, pertanto non sarebbe appropriato raccomandare questi farmaci come opzione di trattamento.

Desto preoccupazione il fatto che presentazioni di trial condizionate dall'industria possano fuorviare i medici, i pazienti e i loro familiari. Le presentazioni fedeli delle ricerche cliniche sono il fondamento di una buona assistenza medica. È importante che autori, revisori ed editori assicurino che l'interpretazione dei dati pubblicati sia più fondata e obiettiva di quanto succede per la letteratura sugli antidepressivi nei bambini, controllata spesso dall'industria.

### Cosa insegna l'analisi condotta da Jureidini et al.

Tutti gli studi presi in esame dall'analisi di Jureidini et al. mostrano delle carenze metodologiche: uso esclusivo di end point surrogati; valutazione degli end point basata su variabili non parametriche, dipendenti dal giudizio dello sperimentatore; numerosità dei gruppi in studio non sempre adeguata; durata del follow-up troppo breve per evidenziare eventi avversi gravi ad insorgenza ritardata.

Le scale di valutazione delle patologie psichiatriche sono di tipo non parametrico (es. varia-

zione dell'umore); tuttavia, questo bias non è stato preso in esame nella valutazione dei risultati degli studi e, nell'analisi delle variabili analizzate, non è stato considerato il giudizio dei pazienti e dei familiari.

Il limite maggiore degli studi esaminati nella revisione di Jureidini et al. è, comunque, rappresentato dall'inadeguatezza del disegno dei trial per uno degli obiettivi che essi si prefiggono, valutare la sicurezza degli SSRI. Nonostante questo limite, già nel corso degli studi di fase III, si sono manifestati eventi avversi gravi in numero maggiore tra i trattati rispetto al gruppo

placebo. Da parte degli sperimentatori, Keller e Wagner in particolare, c'è stata una sottovalutazione di questi dati sfavorevoli.

Se si fosse dato il giusto peso agli eventi avversi registrati negli studi clinici, si sarebbe evitato l'utilizzo degli SSRI come prima scelta nella terapia pediatrica. Peraltro, i valori di efficacia emersi da questi studi non mostrano un netto vantaggio degli SSRI rispetto al placebo.

Complessivamente, dal lavoro di Jureidini et al. emerge un profilo beneficio-rischio degli SSRI sfavorevole, tale da richiedere ulteriori studi, adeguata-



mente disegnati ed interpretati nei risultati.

L'alto rischio di eventi avversi gravi attribuibili a questa classe di farmaci mostra, ancora una volta, la necessità di una maggior cautela nell'adozione di nuovi principi terapeutici. Peraltro, in Italia, esiste una rete di servizi territoriali specializzati in neuropsichiatria infantile che andrebbe meglio utilizzata per il trattamento integrato (terapia farmacologica e psicoterapia) dei soggetti con disturbo depressivo maggiore. Una gestione più accurata di questi pazienti potrebbe ridurre l'incidenza dei casi di suicidio e permettere di individuare precocemente l'insorgenza di ideazione suicidaria.

#### La realtà italiana, consumi a confronto

Dal momento della loro introduzione nella pratica clinica, gli SSRI hanno fatto registrare un consumo in continua crescita, soppiantando quasi completamente i più vecchi antidepressivi triciclici. In Italia si è passati da 5,5 DDD/1000 abitanti die nel 2000 a 18 DDD/1000 abitanti die nel 2003, con un incremento di oltre il 13% nell'ultimo anno.

Attualmente, nel nostro paese, questa categoria terapeutica rappresenta quasi la metà delle prescrizioni farmaceutiche per patologie neurologiche e psichiatriche e un'analoga diffusione si è verificata in altri paesi europei e in Nord America.

Negli USA i farmaci per il Sistema Nervoso Centrale sono la categoria terapeutica che fa registrare la spesa maggiore. Gli Stati Uniti sono stati il primo paese in cui si è ricorso a questa classe di farmaci per il trattamento della depressione maggiore e del disturbo ossessivo-compulsivo in età pediatrica. Tale indicazione ha favorito un incremento dell'uso degli SSRI nella popolazione pediatrica in Nord America e, successivamente, in Europa.

In Italia, questi farmaci non prevedono l'indicazione pediatrica, tuttavia, ne viene fatto un diffuso uso off-label (vedi box), ossia al di fuori delle indicazioni registrate.

L'utilizzo in popolazioni numericamente consistenti ha evidenziato l'insorgenza di eventi avversi gravi, non sempre evidenziabili nei trial a causa delle dimensioni della coorte in studio e della durata del follow-up. Nel caso dell'uso pediatrico degli SSRI, il problema è di una certa rilevanza perché questi far-

maci sembrano essere responsabili di un maggior rischio di attitudine al suicidio (suicidio, tentato suicidio, idea/desiderio di suicidio). Questa eventualità ha indotto prima l'agenzia americana (Food and Drug Administration, FDA), e successivamente l'agenzia inglese (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) e quella europea (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) a richiamare i medici alla cautela nell'uso degli antidepressivi in pediatria, in attesa di valutazioni più accurate. Poiché il suicidio è uno dei possibili outcome nella "storia naturale" della depressione maggiore, non è facile stabilire il ruolo degli SSRI nel determinare questo evento. Peraltro, un antidepressivo efficace dovrebbe ridurre il tasso standardizzato di suicidio.

#### Le più recenti riflessioni in merito

Un articolo recentemente apparso sul BMJ presenta ancora una valutazione del rapporto rischi-benefici degli antidepressivi e della loro associazione al rischio di attitudine al suicidio. Nell'articolo gli autori dell'articolo mettono di nuovo in luce

## **Box** PRESCRIZIONI NAZIONALI DEGLI ANTIDEPRESSIVI NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI

■ Da un'analisi delle prescrizioni farmaceutiche effettuate nel 2002 su un totale di 568.770 pazienti italiani al di sotto dei 18 anni, risulta che 1.600 (2,8 per 1000) di essi hanno ricevuto almeno un antidepressivo, 1.200 un SSRI e 297 un antidepressivo triciclico. Due terzi delle prescrizioni (8284/11369) erano rivolte a

adolescenti dai 14 ai 17 anni, la maggior parte di essi era donna (4583/5872 con un'incidenza del 10,6 per 1000 vs 5,9 per 1000 degli uomini). L'incidenza di queste prescrizioni è più bassa rispetto a quella riportata negli USA (1-2%) e nei Paesi Bassi (4,4 per 1000), tuttavia, risulta che circa 28.000 giovani sono

esposti al trattamento con antidepressivi, e 21.000 di essi ricevono gli SSRI. Tra il 2000 e il 2002, le prescrizioni degli SSRI sono aumentate di 4,5 volte (da 0,47 per 1000 a 2,11 per 1000). Si tratta di un dato preoccupante che però non differisce da quello registrato in altri paesi europei.

come negli ultimi anni sia aumentata la prescrizione degli antidepressivi e come a questo incremento abbia corrisposto una diminuzione dell'incidenza di suicidi. Se da un lato alcuni ricercatori suppongono che vi sia un'associazione di causa tra i due dati (aumento delle prescrizioni e diminuzione dei suicidi), altri sono dell'idea che l'utilizzo degli antidepressivi favorisca l'attitudine al suicidio.

Da un'analisi degli studi recentemente condotti sull'argomento, gli autori rilevano che non vi sia alcuna evidenza della corrispondenza tra la recente diminuzione del tasso di suicidi e l'aumento delle prescrizioni di antidepressivi. Inoltre, risulta che SSRI e antidepressivi triciclici possono essere efficaci negli adulti (seppur gli SSRI siano meglio tollerati dai pazienti), ma l'efficacia di questi farmaci è poco chiara nel trattamento dei bambini e degli adolescenti.

I dati provenienti da sperimentazioni cliniche condotte in pediatria suggeriscono che gli SSRI sono associati ad un aumento del rischio di attitudine al suicidio e questi farmaci sembrano non essere efficaci per il trattamento della depressione nei bambini, tanto da essere controindicati per i pazienti al di sotto dei 18 anni. Secondo i due autori dell'articolo, le attuali preoccupazioni circa la sicurezza degli SSRI provengono da trial clinici di durata troppo breve (< 10 settimane) per poter valutare i benefici a lungo termine di questa classe di farmaci. Le sperimentazioni sono state, peraltro, condotte nei bambini e negli

adolescenti, tra i quali il rischio di suicidio è piuttosto raro.


Il bilancio rischi-benefici è, pertanto, ancora poco chiaro. Il rischio di suicidio connesso all'uso degli antidepressivi è controbalanciato dai benefici di questa classe di farmaci per il trattamento della depressione maggiore e del rischio a lungo termine di suicidio associato a una depressione non curata. Il bilancio rischi benefici può inoltre variare a seconda degli individui trattati. Per pazienti affetti da depressione grave e soggetti ad alto rischio di suicidio, il rapporto rischi-benefici può essere più favorevole che per i pazienti affetti da patologie quali ansia e depressione minore.

Anche nell'ultimo numero della *Therapeutics Letter* viene riportata una valutazione degli studi finora condotti sui nuovi antidepressivi. Ancora una volta, la letteratura pubblicata sull'argomento è considerata una presentazione poco completa e poco accurata delle evidenze.

Infatti, si riporta che l'efficacia terapeutica degli antidepressivi di ultima generazione non è stata effettivamente dimostrata da studi recenti. Gli ultimi provvedimenti presi dalla Health Canada e dalla Food and Drug Administration per modificare le indicazioni terapeutiche di questa classe di farmaci mettono ulteriormente in luce i potenziali effetti avversi di tipo psichiatrico e comportamentale dei nuovi antidepressivi.

La conclusione che possiamo trarre da queste analisi è che sono necessari ulteriori studi a lungo termine, di durata sufficiente a rilevare rischi e benefici, per poter

valutare la reale efficacia di questi farmaci nella popolazione.

È un'illusione credere di esercitare la medicina basata sulle evidenze finché la pratica clinica fa riferimento a metanalisi condotte sulla base di dati viziati da bias. 

#### Bibliografia

1. Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14: 791-5.
2. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 149-54.
3. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1031-7.
4. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 762-72.
5. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1205-15.
6. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 290: 1033-41.
7. Braconnier A, Le Coent R, Cohen D. Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind, randomized, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 22-9.

La bibliografia completa è disponibile nella versione on line del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, reperibile sul sito [www.ministerosalute.it/medicinali/informazioneFarmaci/pgHome.jsp](http://www.ministerosalute.it/medicinali/informazioneFarmaci/pgHome.jsp)

## LA GALLERIA

**[...] Fa tutto questo con calma e competenza, nascondendo il più delle cose al paziente mentre ti occupi di lui. Dà gli ordini necessari con voce lieta e serena, distogliendo la sua attenzione da ciò che gli viene fatto; qualche volta dovrai rimproverarlo in modo aspro e risentito, altre volte dovrai confortarlo con sollecitudine e attenzione, senza nulla rivelargli della sua condizione presente o futura.**

Ippocrate

## Comunicare il rischio in medicina



Non sembra che in antichità la comunicazione del rischio fosse un problema: bastava semplicemente ometterlo. Al contrario, nella medicina moderna il rischio è parte integrante di qualsiasi atto medico. Informare correttamente e senza creare allarme è

una parte difficile e delicata della gestione dell'atto medico in generale e della prescrizione dei farmaci in particolare. In effetti, comunicare il rischio significa trasmettere l'incertezza, l'eventualità di subire un danno e non sempre è facile dare al paziente un'idea di quanto il rischio sia grande o piccolo. Inoltre, la maggior parte della gente ha poca confidenza con i numeri e i termini matematici e statistici, utilizzati per esprimere il rischio, non hanno per loro alcun significato preciso<sup>1</sup>. Il medico che deve dare informazioni non certe, ha, quindi, un compito molto difficile: trasmettere conoscenze senza assumere atteggiamenti persuasivi e paternalistici e senza, tuttavia, limitarsi a stilare un freddo elenco di dati. Affinché la comunicazione raggiunga il suo obiettivo e il messaggio sia compreso dal target al quale è rivolto, è fondamentale che la valutazione e la stima del rischio, ottenuta attraverso l'analisi scientifica ed epidemiologica dei dati, si colleghino strettamente con la percezione del rischio, individuale e collettiva, dei soggetti ai quali il messaggio è rivolto. Così, quando si parla di comunicazione del rischio, bisogna tener conto delle ripercussioni emotive e psicologiche degli individui coinvolti. Dire che una determinata terapia ha il 95% di probabilità di successo o il 5% di probabilità di insuccesso esprime lo stesso concetto, ma viene recepita in modo opposto dal paziente.

La percezione del rischio, inoltre, è diversa se il rischio lo si corre volontariamente o se viene imposto, se coinvolge in prima persona o se si espongono i propri figli. Alcuni studi hanno documentato come le persone siano disposte ad accettare più facilmente livelli di rischio molto alti, come quelli legati al fumo o alla guida dell'auto, ma non accettano rischi inferiori legati ad interventi che vengono loro imposti, come ad esempio quelli associati alle vaccinazioni<sup>2</sup>. In un articolo pubblicato sul BMJ<sup>2</sup>, Paul Bellaby ha analizzato la percezione del rischio che i genitori hanno nei confronti dei propri figli partendo da tre situazioni: l'ipotesi dell'associazione tra autismo e somministrazione del vaccino trivalente morbillo, orecchioni e rosolia (considerato dagli esperti un rischio quasi virtuale); il pericolo di contrarre il morbo di Creutzfeldt-Jakob da carni bovine infette (definito molto basso dagli esperti) e la probabilità di morte legato agli incidenti automobilistici (più elevato). Quello che emerge è che i genitori trascurano il rischio più riconoscibile, rifiutano il giudizio degli esperti e amplificano il rischio virtuale.

In questo contesto, la fiducia nei confronti del medico che propone una scelta terapeutica piuttosto che un'altra ha un ruolo rilevante. Ma la fiducia dipende fortemente dalla chiarezza e dalla correttezza con cui vengono comunicati i rischi, dalla possibilità di esprimere le proprie preoccupazioni di fronte a chi deve gestire la situazione e dal grado di partecipazione degli stessi pazienti nei diversi livelli decisionali<sup>3</sup>.

Così, mentre in passato la comunicazione del rischio era vista soprattutto come un processo a senso unico, in cui "chi sa" informa, a sua discrezione, "chi non sa", oggi si tende piuttosto a considerarla come uno colloquio bidirezionale<sup>3</sup>. In effetti, anche all'estero, istituzioni quali il Consiglio Nazionale delle Ricerche degli Stati Uniti<sup>4</sup> si sono preoccupate di dare una definizione precisa a questa attività: "la comunicazione del rischio è un processo interattivo di scambio di informazioni ed opinioni tra individui, gruppi e istituzioni. Si tratta di un'attività costituita da numerosi scambi di messaggi sia sulla natura del rischio che sulle opinioni e sulle rea-

zioni al concetto stesso di rischio e sulle azioni personali ed istituzionali da intraprendere per la minimizzazione del rischio". Questa definizione implica il fatto che la comunicazione vada ben oltre la semplice descrizione numerica e specialistica e coinvolge valori quali fiducia, credibilità e partecipazione. L'approccio "ippocratico", secondo il quale il paziente deve essere tenuto all'oscuro e non informato e che vede la dominanza del dottore e la sottomissione dell'assistito, appare in questo caso controproducente. Investire energia nella comunicazione del rischio all'inizio della relazione con il paziente, invece, dovrebbe favorire in maniera concreta lo sviluppo di una relazione paziente-operatore sanitario e aumentare la probabilità che il paziente segua accuratamente le indicazioni mediche.

### Fotografa il rischio!

Nell'ambito di questa rubrica, il BIF inaugura una nuova sezione dedicata al tema della comunicazione del rischio indicendo il concorso fotografico "Fotografare il rischio", rivolto ai lettori del Bollettino.

Con lo scopo di dare degli strumenti di riflessione per chi lavora nell'ambito della salute e si trova ad affrontare il problema di comunicare i rischi, nel corso dei prossimi numeri verranno approfonditi e discussi alcuni aspetti relativi alla comunicazione e alla gestione del rischio, quali la comunicazione dei dati statistici del ri-

schio, la comunicazione centrata sul paziente e l'importanza di un rapporto medico/paziente corretto e di fiducia, la gestione e percezione del rischio, rischio globale e rischio individuale, come e quando devono essere adottate delle misure di sicurezza, il ruolo delle istituzioni, delle amministrazioni e della classe medico-scientifica, ecc.

Carte del rischio cardiovascolare, fattori di rischio, indicatori per la valutazione del rischio, ecc. sono tutte espressioni ormai ben note ai professionisti della salute e che ci rimandano a strumenti e metodi che cercano di definire e valutare in maniera sempre più precisa e con rigore scientifico il rischio correlato agli interventi medici e trasformare dati numerici in immagini piene di significato<sup>5</sup>. **bf**

### Bibliografia

1. Gingerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risk: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003; 327: 741-4.
2. Bellaby P. Communication and miscommunication of risk: understanding UK parent's attitudes to combined MMR vaccination. *BMJ* 2003; 327: 725-8.
3. Bennet P, Calman K, eds. Risk Communication and Public Health. London: Oxford University Press, 1999.
4. US National Research Council; Committee on Risk Perception and Communication. Improving Risk Communication. Washington D.C.: NAS Press, 1989; pp 332.
5. Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002; 324: 827-30.

### REGOLAMENTO DEL CONCORSO

#### "FOTOGRAFARE IL RISCHIO"

**Art. 1** Al concorso potranno partecipare i lettori del BIF, ossia i medici e i farmacisti che ricevono gratuitamente i fascicoli del Bollettino.

**Art. 2** Le foto dovranno avere come tema il "rischio". Gli autori dovranno sentirsi liberi di esprimere la propria creatività, pertanto le foto non dovranno essere necessariamente "realistiche" e di contenuto medico-scientifico.

**Art. 3** Ogni autore dovrà inviare 2 copie per ogni fotografia che vorrà sottoporre a valutazione. Le foto dovranno essere in bianco e nero, accompagnate da didascalia, nome, cognome, recapito postale e telefonico, qualifica dell'autore, e dalla liberatoria firmata dal soggetto eventualmente fotografato.

**Art. 4** Le foto potranno essere fornite sia in formato a stampa, sia digitale. Il formato di quelle a stampa dovrà essere 18X24; la risoluzione minima di quelle digitali dovrà essere 1280X1024 a 300 DPI.

**Art. 5** Le foto in formato a stampa dovranno essere inviate al seguente indirizzo postale:  
Concorso fotografico Bollettino di Informazione sui Farmaci "Fotografare il rischio"

c/o Il Pensiero Scientifico Editore  
Via Bradano 3/c - 00199 Roma

Le foto in formato digitale dovranno essere inviate al seguente indirizzo mail:

foto@pensiero.it

specificando in oggetto: "fotografare il rischio".

**Art. 6** Le foto dovranno pervenire entro e non oltre il 31/12/2004, fa fede il timbro postale o la data di invio della e-mail.

**Art. 7** Il giudizio di qualità sulle foto sarà compito di una giuria composta da 5 esperti. Questi individueranno un vincitore e segneranno 50 foto meritevoli. L'esito del concorso verrà comunicato sul BIF, unitamente alla pubblicazione della foto vincitrice corredata da un commento della giuria. Sulla versione online del BIF, oltre a quella vincitrice, verranno altresì pubblicate le foto menzionate come meritevoli.

**Art. 8** L'autore della foto vincitrice riceverà in premio una fotocamera digitale semiprofessionale.

Agli autori delle 50 foto meritevoli verrà inviata in dono l'esclusiva T-shirt del BIF: l'unica "vera maglia della salute"!

## FARSI UN'IDEA

A partire da questo numero il BIF inaugura una nuova rubrica che in maniera molto sintetica presenta un tema e indica proposte di approfondimento. Abbiamo pensato, quindi, di sfruttare le provocazioni di una vignetta umoristica accompagnate da una selezione di referenze da noi ritenute utili per "farsi un'idea" sull'argomento proposto.

# La pubblicità dei farmaci al grande pubblico



Generalmente, tutti concordano che i farmaci non dovrebbero essere equiparati a semplici beni di consumo come profumi, penne, orologi e telefonini. Non si tratta, infatti, di una "merce" comune, bensì di beni a difesa e salvaguardia della salute. Nel nostro paese, e in tutta Europa, è vietata la pubblicità dei medicinali diretta ai consumatori e possono essere reclamizzati solo i farmaci da automedicazione per i quali non è necessaria la prescrizione da parte del medico.

Tuttavia, sulla questione non mancano contrasti e c'è chi protende verso la liberalizzazione della pubblicità battendo il tasto sul diritto del cittadino alla conoscenza di cosa offre il mercato farmaceutico e sulla necessità di fornire al paziente maggiori informazioni di carattere medico come educazione sanitaria. D'altra parte vi è, invece, chi ha il timore che la liberalizzazione delle attività promozionali, ormai affermata negli Stati Uniti e in Nuova Zelanda, porti ad un uso inappropriato del farmaco e alla nascita di nuove malattie e falsi pazienti.

### Per approfondire:

- Anonimo. Article en une. Europe et médicament: ce qui change avec la nouvelle législation. La Revue Prescrire. 1 luglio 2004. [www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeSynthesePub.php](http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeSynthesePub.php) (accesso verificato ad agosto 2004).
- EMEA/CPMP working group with patients organizations. Outcome of discussion: recommendations and proposals for action. Executive Summary. 20 aprile 2004. [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int) (accesso verificato ad agosto 2004).
- AA.VV. Education and debate. BMJ 2003; 326: 1155-22.
- Villanueva et al. Accuracy of pharmaceutical advertisement in medical journals. Lancet 2003; 361: 27-32.
- Anonimo. Etica dell'informazione indipendente sui farmaci. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2003; 3-4: 113-7.
- AA.VV. Dalla letteratura. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2003; 3-4: 145-73.
- Direct to consumer advertising of prescription drugs in New Zealand. For health or for profit? Febbraio 2003. [www.chmeds.ac.nz/report.pdf](http://www.chmeds.ac.nz/report.pdf) (accesso verificato ad agosto 2004).
- Anonimo. L'informazione sui medicinali al grande pubblico: l'Europa a una discutibile svolta? Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2002; 1-2: 1-3.
- D.lgs n. 541/92 pubbl. s.o. G.U. 11/01/93, serie generale N.7. Attuazione della Direttiva 92/28/CEE concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano.
- Health Action International. HAI Europe's Campaign on direct-to consumer advertising of prescription medicines. [www.haiweb.org/campaign/DTCA/index.html](http://www.haiweb.org/campaign/DTCA/index.html) (accesso verificato ad agosto 2004).

## IL BIF RISPONDE

# Farmaci e favismo

A seguito di varie richieste di chiarimento giunte alla nostra redazione e relative alla lista dei farmaci da evitare nei pazienti affetti da favismo, cogliamo l'opportunità per rimediare ad un errore tipografico contenuto nella 2<sup>a</sup> edizione della Guida all'uso dei farmaci, distribuita a tutti i medici e farmacisti iscritti agli Ordini Professionali.

In tale guida, infatti, a proposito del deficit di G6PD (pag. 387 par. 9.1.5) si fa riferimento ad una tabella contenente l'elenco dei farmaci da non somministrare a quanti presentino questo difetto genetico, per evitare il rischio di sviluppare un'anemia emolitica. Questa tabella risulta mancante, a causa di un errore indipendente dalla nostra volontà, del quale, tuttavia, ci scusiamo.

### Tabella I – Farmaci con rischio stabilito di causare emolisi nella maggior parte dei soggetti con deficit di G6PD.

- Dapsone ed altri sulfoni (i dosaggi più alti usati per la dermatite erpetiforme sono più a rischio di causare disturbi).
- Cloruro di metiltionina (blu di metilene).
- Niridazolo.
- Nitrofurantoina.
- Pamachina.
- Primachina (si è visto che 30 mg la settimana per 8 settimane sono privi di effetti dannosi in popolazioni dell'Africa e dell'Asia).
- Chinolonici (come ciprofloxacina, acido nalidixico, norfloxacina ofloxacina).
- Sulfonamidi (come cotrimossazolo; alcune sulfonamidi, come la sulfadiazina, sono state provate mediante test e si è visto che non causano emolisi in molti soggetti con deficit di G6PD).

### Tabella II – Farmaci con rischio probabile di causare emolisi in alcuni soggetti con deficit di G6PD.

- Aspirina (accettabile al dosaggio di 1 g al giorno nella maggior parte dei soggetti con deficit di G6PD).
- Cloroquina (accettabile nella crisi acuta di malaria).
- Menadione, derivati idrosolubili (per esempio menadione fosfato sodico).
- Probenecid.
- Chinidina (accettabile nella crisi acuta di malaria).
- Chinina (accettabile nella crisi acuta di malaria).

*Nota – I prodotti contro le tarme possono contenere naftalene, che può causare emolisi in soggetti con deficit di G6PD.  
British National Formulary n°46 - settembre 2003.*

# 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)

<b>1</b>	INIZIALI DEL PAZIENTE	<b>2</b>	DATA DI NASCITA	<b>3</b>	SESSO	<b>4</b>	DATA D'INSORGENZA DELLA REAZIONE	<b>5</b>	ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE	
<b>6</b>	DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI*						<b>7</b> GRAVITÀ DELLA REAZIONE:				
* se il segnalatore è un medico						<input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE					
						<b>8</b> EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti					
<b>10</b> AZIONI INTRAPRESE (specificare):  In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19						<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL __/__/__ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta  <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE					
						<b>INFORMAZIONI SUL FARMACO</b>					
<b>11</b> FARMACO (I) SOSPETTO (I) nome della specialità medicinale*											
A) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ B) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ C) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ <small>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione</small>											
16. IL FARMACO È STATO SOSPESO? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no 17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no 18. IL FARMACO È STATO RIPRESO? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no 19. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no											
<b>20</b> INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:											
<b>21</b> FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO											
<b>22</b> USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):											
<b>23</b> CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)											
<b>INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE</b>											
<b>24</b> QUALIFICA DEL SEGNALATORE					<b>25</b> DATI DEL SEGNALATORE						
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA					<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> ALTRO						
<input type="checkbox"/> NOME E COGNOME <input type="checkbox"/> INDIRIZZO <input type="checkbox"/> TEL E FAX					<input type="checkbox"/> E-MAIL						
<b>26</b> DATA DI COMPILAZIONE					<b>27</b> FIRMA DEL SEGNALATORE						
<b>28</b> CODICE ASL					<b>29</b> FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA						



# Guida alla compilazione della scheda di segnalazione

## Premessa

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

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

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

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

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

## Compilazione

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

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

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

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

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

**Reazione:** la compilazione di questo campo è ovviamente fondamentale, oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. È opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro e meno fantasioso possibile considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse **a vaccini** è necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione. In allegato 3 sono riportati alcuni suggerimenti relativi alla descrizione delle reazioni da vaccino e alla definizione di caso.

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



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

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

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

Una reazione è grave solo se:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Glossario

## EER (Experimental Event Rate)

Numero di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione diviso per il numero totale di soggetti inclusi nel gruppo in trattamento.

## CER (Control Event Rate)

Numero di eventi osservato nel gruppo di controllo diviso per il numero totale di soggetti inclusi nel gruppo di controllo.

## IC 95% (Intervallo di confidenza 95%)

Il concetto di base è che gli studi (RCTs, meta-analisi) informano su un risultato valido per il campione di pazienti preso in esame, e non per l'intera popolazione; l'intervallo di confidenza al 95% può essere definito (con qualche imprecisione) come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale, valido per l'intera popolazione di pazienti.

### ➤ **INDICATORI DI RIDUZIONE DEL RISCHIO DI EVENTI SFAVOREVOLI**

## ARR (Absolute Risk Reduction)

Riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto a quelli di controllo. Corrisponde alla formula:  $[CER - EER]$ .

## NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Corrisponde alla formula:  $[1/ARR]$ , arrotondando per eccesso al numero intero.

## RR (Relative Risk)

È il rapporto tra il rischio nel gruppo dei trattati (EER) ed il rischio nel gruppo di controllo (CER).  $[RR = EER/CER]$ .

## RRR (Relative Risk Reduction)

Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde al rapporto:  $[CER - EER]/CER \times 100$ .

## OR (Odds Ratio)

Rapporto fra la probabilità di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. È un altro indice di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula:  $[EER / (1 - EER)] / [CER / (1 - CER)]$ .

mentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. È un altro indice di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula:

$[EER / (1 - EER)] / [CER / (1 - CER)]$ .

OR è rappresentativamente uguale a RR se il rischio di base nei controlli è basso (<10%); se il rischio di base è alto, OR tende a valori costantemente più lontani dall'unità rispetto a RR.

### ➤ **INDICATORI DI AUMENTO DELLA PROBABILITÀ DI EVENTI FAVOREVOLI**

## ABI (Absolute Benefit Increase)

Aumento assoluto del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento sperimentale rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:  $[EER - CER]$ .

## NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico in un paziente. Corrisponde alla formula:  $[1/ABI]$ .

## RBI (Relative Benefit Increase)

Aumento relativo del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. RBI corrisponde alla formula:  $[EER - CER]/CER$ .

### ➤ **INDICATORI DI AUMENTO DEL RISCHIO DI EVENTI SFAVOREVOLI**

## ARI (Absolute Risk Increase)

Aumento assoluto del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale rispetto ai controlli. ARI corrisponde alla formula:  $[EER - CER]$ .

## NNH (Number Needed to Harm)

Numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perché si manifesti una reazione avversa. Corrisponde alla formula:  $[1/ARI]$  arrotondando per eccesso al numero intero.

## RRI (Relative Risk Increase)

Aumento relativo del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula:  $[EER - CER]/CER$ .

# Guida *all'uso dei farmaci* per i **bambini**



*A partire dal 26 maggio 2004, la Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute e il Laboratorio per la Salute Materno-Infantile dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano hanno avviato un'indagine volta a verificare l'indice di gradimento e l'utilizzo da parte degli operatori sanitari della Guida all'uso dei farmaci per i bambini. La Guida, traduzione e adattamento alla realtà italiana del formulario britannico Medicines for Children, è stata distribuita gratuitamente a tutti i medici, infermieri e farmacisti italiani a partire dalla metà del 2003. L'indagine è rivolta a tutti coloro che hanno ricevuto copia del volume ed è possibile parteciparvi tramite la compilazione semplice e veloce di una scheda di valutazione.*

*Si può accedere alla scheda nella sezione "Informazione sui farmaci" del sito del Ministero della Salute o collegandosi all'indirizzo [www.marionegri.it/valutazioneguida/](http://www.marionegri.it/valutazioneguida/)*

