

C'è bisogno di un nuovo modello regolatorio?

I giornali, specialistici e non, hanno recentemente messo in dubbio l'efficienza degli attuali enti regolatori¹⁻³. In realtà si tratta di un dibattito presente soprattutto oltre Atlantico che accompagna la prossima riforma legislativa riguardante l'organizzazione ed il finanziamento della Food and Drug Administration (FDA).

Secondo diversi autori le agenzie che oggi regolamentano l'introduzione dei nuovi medicinali e vigilano su quelli già in commercio, non sono in grado di governare in modo efficiente il settore, garantendo da una parte l'ingresso di farmaci più efficaci e sicuri e dall'altra aiutando a decidere come favorirne l'accesso e gestire una spesa che ogni anno cresce esponenzialmente.

Le critiche non vengono dai soliti censori della sanità pubblica ma anche dal mondo industriale che lamenta una crescita delle richieste di tipo "regolatorio" per la valutazione della qualità, dell'efficacia e della sicurezza tale da limitare l'accesso ai prodotti innovativi che pur richiedono investimenti esponenziali. D'altra parte c'è chi fa notare quanto i tempi di approvazione siano di fatto diminuiti segnati però da casi clamorosi di "flop" terapeutici e di farmaci presentati come *breakthrough innovation* repentinamente ritirati dal commercio per reazioni avverse o rivalutazioni importanti riguardanti l'efficacia⁴. Ancora, da una parte le associazioni dei pazienti vogliono essere sicure di non perdere nessuna speranza di cura, purtroppo spesso ingannate da media propensi a presentare con grande risonanza ogni nuova terapia; dall'altra, una certa accademia si dimostra critica

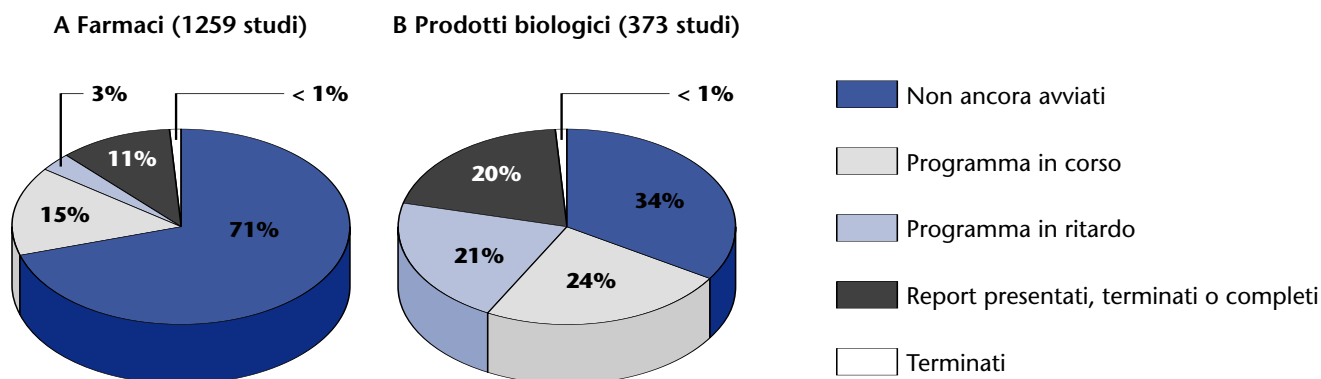
nei confronti degli standard fino ad oggi utilizzati per la verifica pre-marketing.

L'analisi delle contrapposizioni non si esaurisce qui ma potrebbe continuare attraverso l'analisi di molti degli aspetti che ruotano intorno al mondo del farmaco e che ne limitano da diversi punti di vista lo sviluppo ed il controllo.

Appare chiaro a molti, però, che il modello regolatorio sviluppato soprattutto dopo il disastro talidomide, con il suo spirito prettamente difensivo, non riesce a reggere le grandi attese di tutte le parti. In particolare le agenzie regolatorie non sembrano avere a disposizione tutti i dati necessari per poter prendere le decisioni più corrette. In questo senso si tratta di partire dal tema della ricerca clinica; dalla necessità di ripensare anche agli standard utilizzati per decidere se un farmaco è utile o meno e per decidere, ovviamente, se sia opportuno assumerlo a carico della collettività.

Il modello regolatorio si è concentrato sul tema della qualità del dato proveniente dalla sperimentazione come prevalente indicatore della qualità degli studi. Vale la pena pensare anche all'efficienza? Se sì, occorre avere una struttura capace di seguire l'uso del farmaco anche dopo l'introduzione nel mercato con analisi che coinvolgono direttamente (nella ricerca) il medico prescrittore ed il farmacista. Difficile lasciare tale compito esclusivamente all'iniziativa privata, specie con i dati qui riportati che mostrano quanto poco valgano gli impegni presi al momento della registrazione di nuovi studi post-marketing (figura 1). Per quanto riguarda la FDA, la di-

Figura 1 – Stato dell'arte degli studi post-marketing che le aziende si sono impegnate a condurre all'atto della registrazione. Dati FDA al 30 settembre 2006.



Da: Avorn J. Paying for drug approvals. Who's using whom? *N Engl J Med* 2007; 356: 1697-700.

scussione verte anche sul piano del finanziamento privato che rappresenta già oggi più del 50% dell'intero budget dell'agenzia americana e che, per alcune agenzie europee, raggiunge e supera l'80%. In che modo è possibile rimanere indipendenti quando i soggetti controllati sono i maggiori finanziatori dei controllori? Ciò che più in generale serve capire è in che modo si possano migliorare le procedure per rendere realmente efficiente il sistema.

Specificamente, il tema di "quale ricerca per quale regolatorio" è stato trattato durante la conferenza internazionale organizzata dall'AIFA il 30 marzo scorso, di cui diamo i dettagli all'interno di questo numero. È stato interessante misurare e confrontare modelli che affrontano problematiche identiche con differenti approcci e mandati. Il nostro Paese si caratterizza tra tutti per sommare all'interno delle proprie funzioni ruoli che in altre nazioni vengono suddivisi tra enti diversi: autorizzazione al commercio, verifica della qualità, definizione di prezzo e rimborsabilità, farmacovigilanza, promozione della ricerca e informazione nell'esempio italiano compongono tutti insieme la formula di governo dell'area.

Di certo la strada scelta dalla nostra agenzia ha portato allo sviluppo di alcuni strumenti che da tempo vengono richiesti proprio dalla rivisitazione del modello regolatorio: un database per la registrazione di tutti i trial in fase pre-registrativa; un programma di farmacovigi-

“Ciò che più in generale serve capire è in che modo si possano migliorare le procedure per rendere realmente efficiente il sistema”

lanza attiva che promuova studi post-marketing indipendenti; un progetto di informazione indipendente che controbilanci la spinta promozionale privata ed arrivi direttamente ai prescrittori. Queste sono le novità che caratterizzano il nostro sistema e che potrebbero diventare utili alla ridefinizione del modello generale di sviluppo dell'ente regolatorio. Naturalmente sono molte le cose da imparare dagli altri: lo sviluppo di una capacità di valutazione pre-registrativa delle nuove molecole, la partecipazione attiva a livello europeo, lo sviluppo di procedure più trasparenti, e molto altro ancora.

Il confronto non può che portare un arricchimento ed un rinnovamento dei diversi modelli per rispondere alle attuali esigenze di salvaguardia della salute e dello sfruttamento ottimale delle potenzialità del mercato. **bif**

Bibliografia

1. Editorial. Reforming the F.D.A. The New York Times, May 3, 2007.
2. Avorn J. Paying for drug approvals. Who's using Whom? N Engl J Med 2007; 357: 1607-1700.
3. McClellan M. Drug safety reform at the FDA. Pendulum swing or systematic improvement? N Engl J Med 2007; 357: 1700-02.
4. Avorn J. FDA standards. Good enough for government work? N Engl J Med 2005; 353: 969-72.

a proposito di...

Nimesulide

Il 17 maggio scorso, l'Agenzia del Farmaco Irlandese ha comunicato l'immediata sospensione della commercializzazione dei farmaci contenenti nimesulide. La decisione è stata presa in seguito alla segnalazione di sei casi di insufficienza epatica grave da parte della National Liver Transplant Unit.

*L'AIFA, che in questi anni ha costantemente monitorato il profilo di sicurezza della nimesulide, ricorda che il farmaco deve essere dispensato **solo dietro presentazione di ricetta medica** e nel rispetto delle indicazioni, controindicazioni e posologia, indicati nel foglio illustrativo del medicinale.*

Il profilo di sicurezza del farmaco sarà oggetto di rivalutazione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e dell'AIFA che metterà a disposizione i dati nazionali.

Ulteriori aggiornamenti saranno resi disponibili sul sito dell'AIFA nella sezione di farmacovigilanza (www.agenziafarmaco.it).

Quale ricerca per quale regolatorio?

La Spring Conference dell'AIFA e i risultati dei bandi 2006

Sono stati due giorni di discussioni e lavori intensi quelli della Spring Conference organizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) lo scorso 29 e 30 marzo a Roma: la prima occasione di confronto promossa dall'AIFA per riunire intorno allo stesso tavolo i direttori di molte agenzie del farmaco europee, dell'EMA, i referenti del mondo accademico e dell'industria farmaceutica per un approfondimento aperto sui temi della ricerca clinica e dell'attività regolatoria.

Molti i relatori che hanno arricchito il panel degli interventi, altrettanti gli spunti di riflessione che hanno animato le varie sessioni mettendo in mostra diversi punti di vista.

I lavori sono cominciati con un momento di confronto più ristretto, in un workshop dedicato che si è svolto nel pomeriggio di giovedì 29, cui hanno partecipato i responsabili delle Agenzie del Farmaco di Francia, Germania, Gran Bretagna, Spagna e Svezia, i quali si sono alternati nella presentazione delle esperienze di ciascun Paese, mettendole in parallelo fra loro. In questo contesto, il modello italiano si è rivelato l'unico a raccogliere sotto la stessa organizzazione la gestione di tutte le fasi del ciclo di vita del farmaco: dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio, alla vigilanza e garanzia della sicurezza del suo utilizzo.

Il workshop ha costituito un primo approccio alla valutazione di alcuni aspetti in particolare: si è parlato di assessment dei farmaci e della metodologia più corretta a garantire la massima trasparenza e completezza delle informazioni per l'approvazione di un nuovo medicinale. Da qui, il tema della sperimentazione clinica e dell'affidabilità dei dati derivanti dai trial, che a volte sono testati su popolazioni di pazienti non rispondenti alle reali caratteristiche di coloro ai quali i farmaci sono destinati una volta messi in commercio. Il giusto rapporto rischi-benefici nell'ottica della tutela dei pazienti è, infatti, uno dei principi fondamentali alla base dell'attività regolatoria, e quale sia il modo più efficace per trasferirlo e misurarlo nella realtà uno dei compiti da assolvere da parte delle agenzie.

Sempre nella giornata di giovedì si è inoltre discusso a proposito della possibilità di istituire un registro esteso a livello europeo per la condivisione dei dati sulla sperimentazione clinica, sulla scia di quanto già in atto in Francia, e in Italia con l'esperienza dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica. Dal confronto fra i diversi modelli di agenzie regolatorie è poi emerso che in alcuni Paesi l'attività di decisione dei prezzi e dei rimborsi è spesso svincolata da quella di autorizzazione all'immissione in commercio e dunque di responsabilità di Enti differenti, che se da un lato garantiscono un doppio controllo sul processo decisionale in generale, dall'altro rischiano di complicarlo attraverso un'eccessiva parcellizzazione.

Il giro di tavolo della giornata del 29 ha chiuso i lavori ribadendo l'importanza della costituzione di un network attivo fra tutte le agenzie europee, sotto l'egida dell'EMA, e lanciando le riflessioni per l'indomani. È stata, infatti, sottolineata l'importanza della ricerca indipendente come asset a corredo delle informazioni provenienti dall'industria farmaceutica e per il sostegno di un'effettiva innovazione, in grado di garantire il valore aggiunto delle nuove specialità

medicinali e di assicurarne la sostenibilità per il sistema sanitario.

Il tema dell'innovazione è stato il *leit motive* della Conferenza del 30 marzo, nel corso della quale, ai punti affrontati nel pomeriggio precedente, si è affiancata la discussione in merito al modo più efficace per favorire l'accesso ai nuovi farmaci, nel massimo rispetto dei principi di sicurezza

“Ricerca indipendente come asset per il sostegno di un'effettiva innovazione, in grado di garantire il valore aggiunto delle nuove specialità medicinali”

ed efficacia, e come tarare di conseguenza le scelte decisionali delle agenzie regolatorie. Lo scenario attuale e quello che si prevede nell'immediato futuro non sono incoraggianti in tal senso: la popolazione sta invecchiando, con costi sempre più elevati per il sistema sanitario; gli investimenti in ricerca da parte dell'industria farmaceutica, che già si attestano intorno al bilione di euro, non sono sufficienti a introdurre medicinali con vero valore aggiunto terapeutico ed è fortemente sentita la necessità di accelerare l'accesso a quelli per le malattie più gravi.

Nette le due posizioni a riguardo espresse dai referenti del mondo accademico e di quello dell'industria farmaceutica: se i primi lamentano la mancanza di informazioni esaustive nei dossier presentati dalle aziende per l'approvazione di nuovi medicinali, che spesso si limitano semplicemente a dimostrare la loro non inferiorità rispetto a quelli già disponibili, gli altri denunciano

i costi elevati dei trial allargati e dei requisiti supplementari richiesti dalle autorità regolatorie, che ritardano l'ingresso sul mercato dei farmaci innovativi e comportano prezzi non adeguati anche per gli stessi pazienti e il sistema sanitario.

La riflessione sui risultati della sperimentazione clinica e sulla loro accessibilità ha toccato anche il contesto della letteratura scientifica, con un interrogativo su come trasferire correttamente nella pratica medica le evidenze scientifiche riportate dalle riviste di settore. Molto si sta già facendo e il contributo della letteratura in questo senso è notevole: tuttavia, ci si chiede se non sia possibile istituire uno standard internazionale per la raccolta e la pubblicazione di tutti i dati e dei risultati dei trial e soprattutto di quelle informazioni considerate "confidenziali", che possono però essere di aiuto per i medici prescrittori. Uno strumento importante per il lavoro di questi ultimi

Il bando AIFA 2006 per la ricerca indipendente

Uno degli obiettivi strategici dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è la promozione della ricerca indipendente sui farmaci, il cui fine è quello di favorire la produzione di conoscenze che contribuiscano a trovare risposte rilevanti per la salute pubblica in aree destinate a rimanere marginali. Una particolare attenzione è rivolta alle patologie abitualmente escluse dalla ricerca commerciale perché di limitato interesse per il mercato (malattie rare), e alle popolazioni maggiormente esposte a rischio di problemi di compliance o di aumentata frequenza di eventi avversi (bambini, donne in gravidanza, anziani con polipatologia), in cui è frequente l'uso off-label dei farmaci. Esistono aspetti fondamentali per definire il profilo beneficio-rischio di un farmaco che la ricerca commerciale non ha interesse ad ap-

profondire; in particolare, la valutazione dell'efficacia relativa tra farmaci con la stessa indicazione d'uso e gli effetti a lungo termine misurati con outcome clinici rilevanti.

Di recente, si è concluso il secondo bando di concorso per la ricerca promosso dall'AIFA, reso possibile grazie all'istituzione di un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali fatte dalle aziende farmaceutiche.

Queste le tappe seguite nella definizione del bando AIFA 2006:

- 1) iniziale presentazione delle lettere di intenti da parte dei ricercatori partecipanti entro il 30 settembre 2006;
- 2) prima fase di valutazione delle lettere di intenti pervenute da parte della Commissione per la Ricerca e lo Sviluppo (CRS);
- 3) presentazione dei protocolli di studio ammessi alla seconda fase da parte dei ricercatori;
- 4) valutazione finale dei pro-

toccolli da parte di una commissione indipendente composta da esperti stranieri e italiani (*study session*).

La procedura di valutazione delle proposte

La procedura di selezione è stata suddivisa in due fasi, condotte da gruppi di esperti indipendenti. La prima fase ha previsto una valutazione delle lettere d'intenti da parte dei componenti della CRS, in cieco, secondo criteri valutativi basati sulla qualità scientifica, rilevanza per il SSN, qualificazione scientifica ed esperienza dei partecipanti al progetto, e congruità economica. La successiva discussione collegiale della CRS ha portato alla selezione dei progetti ammessi alla seconda fase di valutazione (*study session*).

Questa seconda fase ha coinvolto 23 esperti di fama internazionale all'interno di due

e per le scelte finali delle autorità regolatorie è costituito dalla disponibilità dei risultati degli studi randomizzati, che contribuiscono a definire più dettagliatamente la popolazione di pazienti effettivamente bersaglio dei trattamenti farmacologici.

È stato inoltre fatto accenno alla necessità di completare i dossier sui risultati clinici dei nuovi farmaci anche e soprattutto durante la fase di post-marketing; passaggio che non sempre le aziende osservano adeguatamente e che è compito delle agenzie monitorare e regolamentare.

Non è stata esclusa la possibilità di favorire, laddove possibile, un'eventuale partnership fra pubblico e privato, per sostenere più efficacemente la ricerca e renderla effettivamente indipendente da interessi di mercato e al tempo stesso meno imbrigliata da rigide procedure burocratiche, che rischiano di rallentarne lo sviluppo. L'esempio dell'AIFA a questo proposito (vedi

sotto) testimonia proprio questa volontà: conciliare l'invito alla comunità scientifica a presentare progetti di ricerca indipendente che vadano a colmare le aree di sperimentazione non coperte dagli investimenti delle aziende, con il contributo di queste ultime per il finanziamento delle candidature più meritevoli e sostenibili.

I contenuti emersi nel corso della Spring Conference la connotano come il primo di una serie di appuntamenti in cui riprendere, possibilmente con approfondimenti puntuali, ciascuno dei temi trattati e dare seguito in modo costruttivo alle discussioni introdotte dalle diverse controparti intervenute. Non mancheranno quindi altri momenti di confronto e condivisione per la creazione di un ambiente di stimolo alla ricerca scientifica e all'innovazione e per la definizione di un modello regolatorio che ne supporti lo sviluppo e ne concili i diversi interessi nella tutela del diritto alla salute.

sessioni di studio – una per l'area 1, farmaci per le malattie rare e i pazienti non responder, e l'altra per le aree 2 e 3, sperimentazioni di confronto fra farmaci e studi osservazionali di farmacoepidemiologia – svoltesi interamente in lingua inglese. Per ogni protocollo di studio è stata prevista una presentazione sintetica dei commenti scritti da parte di due esperti indipendenti, l'intervento preordinato di un *discussant* e la discussione generale. La discussione collegiale all'interno delle sessioni di studio ha riguardato in particolare la rilevanza e il razionale dello studio, la metodologia, l'esperienza dei proponenti, l'organizzazione della ricerca, e si è conclusa con una votazione. Il punteggio ottenuto da ciascuno studio è stato compreso tra 1,0 e 5,0: da 4,0 a 5,0 per i progetti eccellenti, da 3,0 a 3,9 per i progetti sufficienti, < 3 per i progetti insufficienti.

I risultati delle sessioni di studio, presentati alla CRS, hanno consentito di stilare una

graduatoria in base al punteggio. Questa graduatoria è stata successivamente acquisita dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA (CdA). Le decisioni circa la finanziabilità dei progetti sono assunte dal CdA sulla base delle risorse disponibili.

I risultati del processo di selezione

L'iniziativa è stata accolta positivamente, come dimostra la notevole partecipazione al bando. Sono infatti pervenute 454 lettere di intenti. La CRS, secondo criteri predefiniti, ha ammesso alla seconda fase di valutazione 99 lettere di intenti, di cui 4 sono state accorpate per analogia di contenuti.

Sul totale dei 95 progetti valutati dalle *study session* composte da esperti stranieri e italiani, 51 (pari all'11% delle lettere di intenti inizialmente presentate e al 54% dei progetti che avevano superato la prima fase di selezio-

ne) sono stati giudicati sufficienti (punteggio finale 3,0-3,9) o eccellenti (punteggio finale 4,0-5,0) (tabella I, figura 1).

Il percorso di valutazione ha perseguito l'obiettivo di garantire il merito scientifico dei progetti e la trasparenza della procedura di selezione. L'obiettivo è stato raggiunto grazie all'utilizzo di criteri predefiniti e strumenti standardizzati e alle due fasi di valutazione distinte, da parte della CRS e delle *study session*.

Il maggior numero di lettere di intenti è pervenuto dal Nord (tabella II), le regioni del Sud hanno mostrato una minore partecipazione rispetto alle altre aree geografiche. In ogni caso, per effetto del processo di selezione, la percentuale di progetti ritenuti finanziabili risulta omogenea tra Nord, Centro e Sud.

La distribuzione dei progetti per categoria di istituzione mostra volumi simili di proposte tra il SSN, Università e Fondazioni scientifiche (tabella III, figura 2). **if**

Tabella I – Sintesi dei risultati delle votazioni.

AREA	N	Ammessi alla study session		Giudicati sufficienti o eccellenti dalla study session		
		N	% sulle lettere di intenti presentate	N	% sugli ammessi alla study session	% sulle lettere di intenti presentate
1	184	38	21	24	63	13%
2	121	24	20	16	67	13%
3	149	37*	25	11	33^	7%
TOTALE	454	99*	22	51	54§	11%

*4 protocolli (dell'area 3) sono stati accorpati; ^calcolati su 33 progetti; §calcolati su 95 progetti.

Figura 1 – Punteggio conseguito dai 95 progetti valutati dalla study session.

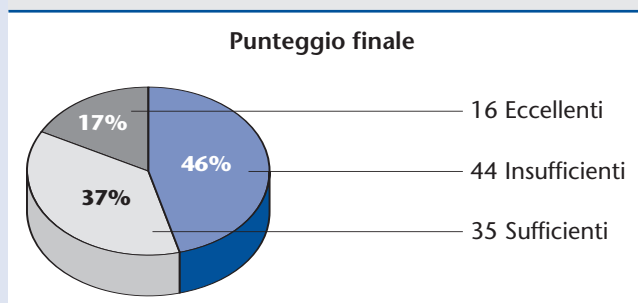


Tabella II – Progetti ammessi alla II fase di valutazione.

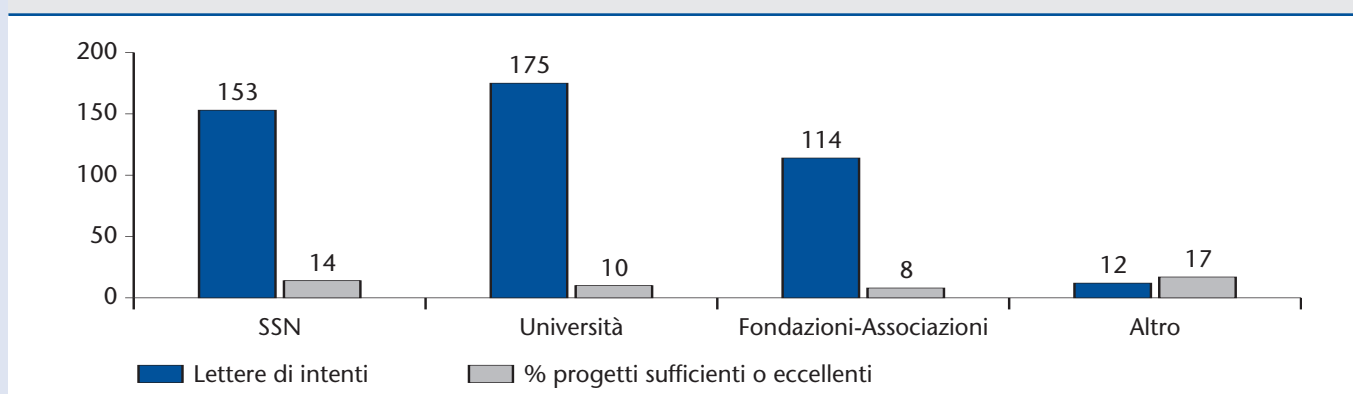
Regioni	Lettere di intenti presentate		Progetti ammessi alla study session*	
	N	%	N	%
Nord	222	49	45	20
Centro	154	34	33	21
Sud e Isole	78	17	21	22
Totale	454	100	99	22

*Percentuale calcolata sulle lettere pervenute per regione.

Tabella III – Progetti presentati per istituzione.

Istituzione	Lettere di intenti presentate	Ammessi alla II fase di valutazione		Sufficienti o eccellenti alla study session		
	N	N	%	N	% su protocolli	% su lettere di intenti
SSN (ASL, Az.Osp., IRCCS, Regione, ISS-CNR)	153	38	25%	22	58%	14%
Università (Pubblica compresi policlinici)	175	40	23%	18	45%	10%
Fondazioni-associazioni (IRCCS privato, Fondazione, Società Scientifiche, Associazione non-profit, Ospedale privato, Univ. private)	114	18	16%	9	50%	8%
Altro	12	3	25%	2	67%	17%
Totale	454	99	22%	51	52%	11%

Figura 2 – Lettere di intenti e percentuale di successo per aggregato istituzionale.



Farmaci equivalenti e corretto uso dei farmaci

La prima campagna di comunicazione ai cittadini dell'AIFA



Ha recentemente preso avvio e proseguirà per tutto il 2007 la prima campagna di comunicazione promossa dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dal titolo *Usa bene i farmaci. Farmaci equivalenti, un vantaggio per tutti*. La campagna, che si inserisce fra le attività di comunicazione istituzionale dell'Agenzia volte alla diffusione di un'informazione corretta e indipendente per orientare i cittadini ad un uso consapevole e responsabile dei medicinali, persegue due obiettivi principali: restituire al farmaco equivalente la propria identità, evidenziandone la pari efficacia, qualità e sicurezza rispetto alle specialità corrispondenti "di marca"; promuovere un uso appropriato dei farmaci, relativamente alla loro prescrizione, consumo e conservazione.

La campagna è rivolta a tutti i cittadini, con particolare riguardo alle **donne**, in quanto punti di riferimento nella famiglia per l'acquisto, la somministrazione e lo smaltimento dei farmaci; e agli **anziani**, poiché più esposti a problemi di salute e quindi maggiori consumatori di medicinali.

Gli strumenti

Un opuscolo informativo, in distribuzione presso gli studi medici, le farmacie e in occasione di eventi sul territorio, illustra i messaggi della campagna attraverso un linguaggio chiaro e divulgativo. In esso sono contenute indicazioni sintetiche sui comportamenti più opportuni da adottare nell'assunzione dei medicinali, su quali informazioni è bene fornire al medico e al farmacista e quali domande rivolgere loro per ridurre i possibili rischi legati ad interazioni tra farmaci e per acquisire maggiore consapevolezza sulle terapie farmacologiche cui si è sottoposti. Sono poi descritte le caratteristiche dei farmaci equivalenti, dei quali viene sottolineata la bioequivalenza e la pari qualità e sicurezza rispetto ai corrispondenti farmaci "griffati". Viene, inoltre, rimarcata l'importanza del risparmio generato dal consumo di farmaci equivalenti, venduti ad un costo inferiore di almeno il 20% rispetto ai medicinali di marca, che consente al Servizio Sanitario Nazionale di dispensare gratuitamente un numero sempre maggiore di farmaci innovativi e per la cura di malattie gravi e croniche.

Presso le farmacie e gli studi medici sono poi esposte le **locandine** che riprendono i temi e i visual della campagna, riportati anche su due **Camper** itineranti che toccheranno le principali località italiane. Un gadget "porta-ricette" per contenere e conservare certificati e prescrizioni sarà inoltre distribuito negli studi medici.

In partnership con la RAI, sono poi previsti spazi redazionali con interventi di esperti selezionati dall'AIFA all'interno di alcune trasmissioni delle reti televisive e radiofoniche dell'emittente nazionale, e la messa in onda di tre pillole filmate, che raccontano scene di vita quotidiana per dare concreta rappresentazione ai singoli messaggi.

Un sito ad hoc (www.usabeneifarmaci.rai.it) sulla campagna, accessibile dal portale Rainet, rende poi disponibili i contenuti principali e il materiale multimediale, insieme ad un test on line per verificare le conoscenze degli utenti sui farmaci equivalenti e sul corretto uso dei medicinali.

I contenuti, gli obiettivi e i materiali divulgativi e multimediali della campagna sono disponibili anche nella sezione dedicata sul sito AIFA (www.agenziafarmaco.it).

Infine, attraverso il numero verde AIFA 800 571661 i cittadini che lo desiderano possono ricevere aggiornamenti e delucidazioni sulla lista dei farmaci equivalenti disponibili e su tutti gli aspetti legati all'uso dei medicinali. **bif**



www.agenziafarmaco.it

NUMERO VERDE
800-571661

La campagna è stata realizzata con il coinvolgimento di una pluralità di attori: tutte le iniziative, infatti, sono state progettate in collaborazione sia con alcune associazioni di medici (Simg, Fimmg) e di farmacisti (Federfarma, Assofarm), in considerazione del ruolo che svolgono nella prescrizione e dispensazione dei medicinali e del rapporto diretto che instaurano con i pazienti, sia con associazioni di Consumatori (Altroconsumo, Cittadinanzattiva, Codacons, Federconsumatori, Federanziani, Movimento Consumatori), che grazie alla loro presenza capillare sul territorio raggiungono i cittadini mediante iniziative ed eventi seminariali e formativi a livello locale.

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

**Si chiamano
farmaci
equivalenti.
Puoi fidarti
di loro.**

NUMERO VERDE
800-571661

Di loro si fidano anche il tuo medico e il tuo farmacista. I farmaci equivalenti hanno infatti lo stesso principio attivo, curano allo stesso modo, con pari efficacia e sono più economici dei corrispondenti farmaci di marca.

FEDERANZIANI federfarma FEDERCONSUMATORI ALTROCONSUMO FIMMG MOVIMENTO CONSUMATORI

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

**Usare
non significa
abusare.
Specialmente
quando si parla
di farmaci.**

NUMERO VERDE
800-571661

I farmaci sono importanti per la tua salute ma usati in maniera sbagliata o in dosi errate possono essere dannosi. Segui sempre le indicazioni del medico o del tuo farmacista di fiducia e non fare inutili scorte di medicinali.

FEDERANZIANI federfarma FEDERCONSUMATORI ALTROCONSUMO FIMMG MOVIMENTO CONSUMATORI

Natalizumab e sclerosi multipla: alcune considerazioni sul profilo rischio-beneficio

Riassunto

Il natalizumab (Tysabri®) è un anticorpo monoclonale indicato come seconda linea nel trattamento della forma recidivante remittente della sclerosi multipla (SM-RR), dopo un ciclo adeguato e completo di terapia con interferone beta e, in prima linea, nelle forme più aggressive di SM-RR.

La registrazione da parte dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) prevede l'impegno della ditta produttrice a condurre un programma di informazione specifico presso gli operatori sanitari. L'Agencia Italiana del Farmaco intende contribuire a tale mandato con un aggiornamento critico sul farmaco. In tale contesto, sono presentate alcune considerazioni sulle difficoltà ad individuare un soggetto non responder all'interferone beta e sul profilo rischio-beneficio del natalizumab.

Abstract

The natalizumab (Tysabri®) is a monoclonal antibody that is indicated as second line therapy for the clinical form of relapsing multiple sclerosis (MS-RR) after a complete and adequate cycle of therapy with beta interferon and as first line in more aggressive forms of MS-RR.

The drug registration at European Medicines Agency (EMA) provides for carrying out a programme of specific information to health professionals by the marketing authorisation holder. Italian Medicines Agency's intention is to contribute to this mandate with a critical updating on drug data. In this context, some considerations regarding difficulties to identify non responders subject to beta interferon and on risk-benefit profile of natalizumab are presented.

Introduzione

Il natalizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante che si lega all' α -integrina, una molecola di adesione presente sulla superficie dei linfociti T attivati e di altri leucociti mononucleati.

Il farmaco impedisce la migrazione dei leucociti attraverso l'endotelio fino al tessuto parenchimale infiammato riducendone probabilmente il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica.

Si tratta di un nuovo medicinale registrato per la sclerosi multipla (SM) e indicato come monoterapia "disease modifying" in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente (SM-RR) per prevenire le recidive e rallentare la progressione della disabilità¹. L'impiego del farmaco è stato autorizzato dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) limitatamente ai seguenti gruppi:

- a) pazienti che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato con interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno una recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o una lesione captante gadolinio (opzione di seconda linea);
- b) pazienti con SM-RR grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata recentemente (opzione di prima linea).

In Italia il farmaco è rimborsabile in seconda linea dopo un trattamento con terapia immunomodulante per almeno dodici mesi e in prima linea nelle forme più aggressive di SM-RR.

Chi sono i non responder

In letteratura esistono numerose definizioni di paziente con SM non responder all'interferone beta:

- a) pazienti che presentano un incremento di punteggio all'Expanded Disability Status Scale (EDSS) confermato a sei mesi dopo due anni di trattamento³;

- b) presenza di qualsiasi ricaduta dopo due anni di trattamento con interferone³;
- c) pazienti con una risposta alla terapia sub ottimale dopo un anno di trattamento e, quindi, probabilmente non responder sulla base di un modello analogico che valuta contemporaneamente le ricadute, la disabilità e la RM⁴⁻⁶. Questo modello è abbastanza articolato e si basa sulla possibilità di esprimere tre gradi di giudizi (rilevabile, preoccupante, da richiedere un intervento) per ogni specifico esito (ricadute, disabilità e RM). La risposta del paziente può essere classificata come sub-ottimale⁴⁻⁶ quando il giudizio è rilevabile per tutti e tre gli esiti; preoccupante per almeno due; tale da richiedere un intervento per almeno uno.

Di seguito vengono riportati alcuni studi in cui gli autori hanno cercato di definire la quota di non responder o "sub-optimal responder" al trattamento con interferone beta.

In uno studio condotto su 242 pazienti con SM-RR, che hanno ricevuto il trattamento con interferone beta per almeno un anno, può essere considerato "sub-optimal responder" il 35% sulla base del numero di ricadute (almeno 2 nel periodo dello studio), mentre il 28,5% sulla base della disabilità (incremento di almeno 1 punto all'EDSS che persiste per almeno due visite consecutive con un intervallo di 6 mesi)⁷.

In un altro studio di 147 pazienti con SM-RR, trattati per almeno un anno con interferone beta, la quota di pazienti non responder può essere definita pari:

- al 28% se si considera un tasso di ricaduta più alto durante il trattamento rispetto a quello riportato prima dell'inizio del trattamento;
- al 27% se la riduzione del tasso di ricadute durante il trattamento è maggiore del 30% rispetto al periodo precedente;
- al 56% se si considera l'osservazione di almeno una ricaduta durante il periodo di trattamento con interferone beta;
- al 27% se si valuta la progressione di almeno un punto all'EDSS mantenuto dopo 6 mesi⁸.

In una coorte di 2090 pazienti con SM, esposta a interferone beta per un periodo medio di tre anni, il 20% dei pazienti ha mostrato una progressione alla disabilità. Il 14,3% è stato de-

finito come non responder considerando i pazienti con un tasso annuale di ricadute sempre maggiore rispetto a quello precedente l'inizio del trattamento per ogni anno di trattamento con interferone beta⁹.

In quest'ultimo studio si rileva che il rischio di un peggioramento nella disabilità o nel tasso di ricadute è ridotto di circa 4-5 volte per i pazienti trattati per più di quattro anni rispetto a quelli trattati per un periodo inferiore a due anni⁹.

Alla luce di tali considerazioni, appare evidente la mancanza di criteri condivisi e validati che permettano di identificare un paziente non responder all'interferone beta. Inoltre, per quanto concerne i dosaggi, non vi è accordo sulla definizione di "ciclo terapeutico completo e adeguato"^{10,11}.

A tal proposito è necessario sottolineare che le informazioni che saranno disponibili dallo studio osservazionale di farmacovigilanza europeo Tygris (circa 2000 pazienti con diagnosi di SM-RR trattati con Tysabri®) potrebbero essere distorte dalle diverse definizioni di non responder che ogni singola autorità regolatoria nazionale ha adottato. Per i motivi sopra elencati, sarebbe necessario, quindi, effettuare un'indagine sui centri per SM che in Italia dispensano l'interferone al fine di stimare i potenziali pazienti che potrebbero ricevere oggi il natalizumab nonché condurre uno studio retrospettivo su un'ampia coorte di pazienti che rispondano ai criteri di eleggibilità al trattamento con il farmaco al fine di caratterizzarne la loro storia naturale.

Efficacia del natalizumab

Lo studio registrativo sul Tysabri® nella SM-RR (AFFIRM) documenta una riduzione significativa rispetto al placebo del 59% delle ricadute (HR = 0,41; IC 95% 0,34-0,51) e del 42% della disabilità (HR = 0,58; IC 95% 0,43-0,77) dopo due anni di trattamento¹².

In questo studio, la definizione di ricadute utilizzata si riferisce a criteri clinici diversi (McDonald) rispetto alle sperimentazioni precedenti condotte sull'interferone (Poser); ciò rende le prove di efficacia disponibili sui due trattamenti difficilmente comparabili tra loro relativamente al tasso di ricadute annuali.

In uno studio di fase II¹⁴, si rileva che il numero di pazienti con almeno una ricaduta (oggettiva e non) è significativamente diverso durante i sei

mesi di trattamento tra il gruppo trattato con placebo rispetto a quelli trattati con due dosaggi di natalizumab. Questo dato non viene confermato se si considera il numero di pazienti con almeno una ricaduta oggettiva.

Tutto questo probabilmente denota che nella storia di un paziente con SM la sequenza di ricadute oggettive (e non) è altamente variabile e può comportare anche una diversa valutazione dell'efficacia di un trattamento.

Nello studio AFFIRM, i dati disponibili sulla progressione della disabilità a due anni, definita sulla base di un incremento di almeno un punto all'EDSS, mostrano un valore di hazard ratio di 0,55 (IC 95% 0,42-0,73) vs un valore di 0,62 (IC 95% 0,43-0,91) rilevato nello studio PRISMS (interferone beta 1 a) sulla progressione della disabilità persistente per tre mesi¹⁵.

Sempre dallo studio AFFIRM, i dati riferiti alla persistenza della disabilità per sei mesi rilevano un hazard ratio di 0,47 (IC 95% 0,34-0,65) vs un valore di 0,57 (IC 95% 0,34-0,95) riportato in un altro studio di valutazione dell'interferone beta 1a nella SM-RR¹⁶.

I differenti standard utilizzati dalle diverse sperimentazioni e le prove fino ad oggi disponibili non consentono di affermare con certezza che il natalizumab sia più efficace dell'interferone beta; per questo, alcuni autori suggeriscono la necessità di condurre uno studio testa a testa¹⁷.

Sicurezza del natalizumab

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, l'uso di natalizumab è stato associato ad un rischio di leucoencefalite multifocale progressiva pari a un caso ogni 1000 pazienti trattati (IC 95% 0,2-2,8) per un periodo medio di trattamento pari a 17,9 mesi¹⁸. Dei tre casi riportati in letteratura due sono risultati fatali¹⁹⁻²¹.

Un altro elemento degno di essere sottolineato è la non trascurabile quota di pazienti inclusi nei trial regolativi che presenta una persistenza di anticorpi anti-natalizumab (6%), definita come un risultato positivo al test, che sia riproducibile almeno dopo sei settimane. Questi pazienti devono interrompere il trattamento in quanto nelle sperimentazioni cliniche controllate presentano anche un peggioramento delle loro condizioni cliniche.

Idealmente, su tutti i pazienti che ricevono un trattamento con il natalizumab dovrebbe essere quindi effettuata la ricerca degli anticorpi. Attualmente, invece, la scheda tecnica indica tale precauzione solo in caso di ridotta efficacia del farmaco o di persistenti eventi indesiderati correlati all'infusione, dopo circa sei mesi di terapia¹.

Infine, l'1% dei pazienti dello studio AFFIRM (6/627) presenta tra i "serious adverse events" la "relapse of multiple sclerosis"¹². Tale elemento risulta poco studiato con questo tipo di terapia,

Box

TYSABRI®: LE RESTRIZIONI ADOTTATE DALL'AIFA

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sulla base delle indicazioni di un gruppo composto da specialisti del settore (Tavolo neurologico), ha limitato per ragioni di sicurezza la prescrizione del Tysabri® a specifici gruppi di pazienti che devono rispondere a determinate caratteristiche.

Le limitazioni adottate dall'AIFA restringono ulteriormente le indicazioni del farmaco già approvate dall'European Medicines Agency. Per monitorarne prescrizione, follow-up e appropriatezza d'uso il Tysabri® è stato inserito nel registro dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo la cui prescrizione è subordinata alla registrazione e alla compilazione di schede dati, appositamente predisposte ed accessibili trami-

te il sito AIFA: <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>

La dispensazione del farmaco è ammessa esclusivamente nei centri già individuati dalle singole Regioni per la prescrizione dei farmaci soggetti a nota limitativa 65 (glatiramer, interferoni β -1a e β -1b ricombinanti). Tali centri devono rispondere ai requisiti elencati nella scheda di accreditamento riportata nel sito. Dopo aver ottenuto l'accreditamento, il centro ha l'obbligo di inviare all'AIFA tutti i dati relativi alla diagnosi compilando una Scheda di Diagnosi. È previsto l'invio di una serie di altre schede quali:

- scheda di registrazione del paziente;
- scheda di eleggibilità del paziente;
- scheda di richiesta del farmaco;

- scheda di follow-up che va compilata ogni tre mesi durante il trattamento;
- scheda di fine trattamento con l'indicazione della relativa causa;
- scheda di follow-up dopo la fine di trattamento (ogni 6 mesi il sistema invierà automaticamente al centro un "memento" per ricordare di compilare il modulo);
- scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa.

Questa procedura, apparentemente complessa, si pone come interfaccia tra autorità regolatoria, operatori sanitari e pazienti garantendo in tal modo un monitoraggio continuo dell'appropriatezza prescrittiva, dell'efficacia e della sicurezza del nuovo farmaco.

ma è bene precisare che il rischio di ricadute gravi nella SM non è stato finora segnalato per gli altri farmaci già in commercio^{12,22}. Le ragioni di questo fenomeno potrebbero anche essere in relazione con le diverse definizioni di ricadute adottate negli studi clinici su pazienti con SM.

Conclusioni

Farmaci come il natalizumab pongono l'organo regolatorio di fronte al dilemma di non perdere una potenziale opportunità terapeutica per una patologia così grave ed invalidante e, nel contempo, di doverne decidere l'approvazione sulla base di dati ancora incompleti e di aspetti poco studiati.

Gli studi registrativi non hanno incluso la stessa tipologia di paziente considerata invece nelle indicazioni definite dalla EMEA ed inoltre alcuni aspetti, come la definizione dei tempi di *wash-out* nel passaggio dall'interferone beta al Tysabri®, rappresentano un momento critico nella pratica clinica.

Nel tentativo di "gestire l'incertezza", il modello adottato dall'Agenzia Italiana del Farmaco è quello di offrire comunque al paziente un'ulteriore opportunità terapeutica che potrebbe essere valida monitorando (box) costantemente i pazienti trattati al fine di verificare la risposta al trattamento e di raccogliere i dati relativi all'efficacia e sicurezza. **bf**

Bibliografia

1. www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-PI-it.pdf
2. Determinazione AIFA del 07/12/06. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Tysabri (natalizumab) – autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione Europea. G.U. n. 292/06.
3. Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006; 59: 344-52.
4. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13: 61-71.
5. International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2004;11: 43-7.
6. Jeffery D, Bashir K, Buchwald L, et al. Optimizing immunomodulatory therapy for MS patients: an integrated management model. *J Neurol Sci* 2002; 201: 89-90.
7. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De Giglio L, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci* 2005; 26 (Suppl 4): S174-8.
8. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Response to interferon-beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparison of different clinical criteria. *Mult Scler* 2006; 12: 281-6.
9. Trojano M, Russo P, Fuiani A, et al. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 578-85.
10. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-78.
11. Vartanian T. An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Ther* 2003; 25: 105-18.
12. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
13. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Tysabri (natalizumab). www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/125104s000_Natalizumab.htm
14. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15-23.
15. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
16. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
17. Goodin D. The return of natalizumab: weighing benefit against risk. *Lancet Neurol* 2006; 5: 375-7.
18. Youstry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-33.
19. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-81.
20. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369-74.
21. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-8.
22. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-52.

Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici

La stesura di questo documento e l'imminente scelta regolatoria di controindicare i decongestionanti nasali ad uso topico al di sotto dei 12 anni di età sono frutto della collaborazione instaurata recentemente tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e un gruppo multidisciplinare di esperti in pediatria (i componenti del Gruppo sono riportati a pagina 68). Il Gruppo sui farmaci pediatrici è stato costituito, in seno all'AIFA, con l'obiettivo di creare una continuità tra mondo della pediatria e attività regolatoria tanto a livello italiano quanto internazionale. Le aree di attività del gruppo di lavoro si sviluppano trasversalmente nell'ambito della ricerca indipendente, della farmacovigilanza, dell'informazione/formazione agli operatori sanitari. Inoltre, la recente entrata in vigore del Regolamento europeo dei medicinali ad uso pediatrico[§] comporterà grandi cambiamenti nell'ambito dei farmaci pediatrici e della pediatria in generale. L'AIFA, anche attraverso l'istituzione di questo Gruppo, si sta muovendo per garantire, nel campo della pediatria, la massima partecipazione e competenza, a livello nazionale ed europeo.

Introduzione

L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ricevuto, attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RFN), alcune segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi, che si sono verificate a seguito dell'uso topico di decongestionanti nasali ad attività simpaticomimetica, in bambini molto piccoli di età inferiore ad un anno.

Partendo da questo segnale di allarme e considerato il largo utilizzo che si fa in Italia di questi farmaci, impiegati tanto negli adulti quanto nei bambini per alleviare i sintomi conseguenti ad ostruzione nasale, l'AIFA ha ritenuto opportuno avviare una procedura di revisione del profilo beneficio-rischio in età pediatrica.

Questo articolo ha lo scopo di approfondire le evidenze disponibili circa l'efficacia e la sicurezza e fornire elementi per promuovere un corretto uso di questa classe di farmaci in età pediatrica.

Proprietà farmacologiche

I decongestionanti nasali sono rappresentati da una vasta gamma di principi attivi disponibili singolarmente o in associazione, sia sotto forma di preparazioni per uso topico sia sistemico (box).

Nell'ambito di questa classe terapeutica i farmaci simpaticomimetici possono essere ulter-

riormente classificati in due sottogruppi sulla base della loro formula chimica e/o dell'attività farmacologica:

- 1) derivati delle catecolamine: *amine simpaticomimetiche* (efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, tuaminoeptano, p-ossifenilpropilamina iodidrato);
- 2) derivati imidazolinici: *benzilimidazoline* (ossimetazolina, xilometazolina), *naftimidazoline* (nafazolina, tetrizolina, tramazolina, clonazolina).

L'attività simpaticomimetica topica si esplica mediante stimolazione dei recettori alfa 1 e alfa 2 adrenergici presenti sia sui vasi di capacitanza sia sui vasi di resistenza (arteriole e anastomosi artero-venose) della mucosa nasale determinando vaso-costrizione e riducendo la congestione.

Questi farmaci hanno varie indicazioni registrate (per es. rinite, faringite acuta e catarrale, otite catarrale, processi infiammatori nasali e paranasali, rinite allergica, sinusite acuta, ecc.) ma sono prescritti, o più spesso autosomministrati, per alleviare i sintomi del raffreddore tra cui l'ostruzione nasale, in particolare nella fase che si esprime con fenomeni di congestione della mucosa e di secrezione a forte componente cellulare.

I decongestionanti nasali, soprattutto se usati per periodi superiori a 5 giorni, possono indurre reazioni avverse a livello locale¹. In particolare si può manifestare irritazione locale transitoria;

[§]REGOLAMENTO (CE) N. 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 12 dicembre 2006
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/2006/l_378/l_37820061227it00010019.pdf

Box**PREPARATI RINOLOGICI (R01)****■ PER USO TOPICO (R01A)**

- SIMPATICOMIMETICI NON ASSOCIATI (R01AA)
 - ASSOCIATI (R01AB)
 - Efedrina
 - Fenilefrina
 - Oximetazolina
 - Tetrizolina
 - Xilometazolina
 - Nafazolina
 - Tramazolina
 - Tuoaminoeptano
 - Fenilpropanolamina
 - SOSTANZE ANTIALLERGICHE (cromoni, antistaminici) (R01AC)
 - CORTICOSTEROIDI NON ASSOCIATI ○ ASSOCIATI (R01AD)
 - ALTRI PREPARATI ASSOCIATI ○ NON ASSOCIATI (ipratropio bromuro, argento proteinato) (R01AX)

■ PER USO SISTEMICO (R01B)

- SIMPATICOMIMETICI ASSOCIATI ○ NON ASSOCIATI (R01BA)
 - Pseudoefedrina
 - Fenilefrina

inoltre la vasocostrizione indotta dai decongestionanti topici può essere seguita da vasodilatazione o congestione rebound², che sembra essere meno marcata per i derivati imidazolinici e per l'ossifenil-propilamina iodidato. Il paziente se non avvertito tende, pensando di sopperire alla ridotta efficacia, ad incrementare la dose e la frequenza delle somministrazioni per ottenere sollievo dalla congestione secondaria, ignorando che quest'ultima è indotta dallo stesso farmaco. Nel tempo la ridotta sensibilità dei recettori alfa adrenergici può causare tachifilassi. Per questo motivo il trattamento non deve durare più di 2-5 giorni.

L'abuso dei vasocostrittori, indotto dal fenomeno della congestione rebound e della tachifilassi, e lo scorretto uso del farmaco possono determinare alterazioni prolungate della mucosa che risultano in rinite atrofica medicamentosa che è particolarmente pericolosa in bambini al di sotto dei 6 mesi di età in cui la respirazione è soprattutto nasale.

Poiché la mucosa nasale è una buona superficie di assorbimento³, in circostanze rare quantità significative di questi farmaci possono essere assorbite e causare a livello sistemico effetti simpaticomimetici.

Le reazioni avverse più significative sono a carico dell'apparato cardiovascolare (ipertensione arteriosa, tachicardia, pallore, sudorazione, bradicardia, ipotensione arteriosa) e del SNC (cefalea, depressione neurologica con sintomi che vanno dalla sonnolenza fino al coma e depressione respiratoria). I bambini e i lattanti sono più sensibili agli effetti sistemici rispetto agli adulti.

Questi farmaci vengono metabolizzati dal sistema delle monoaminossidasi (MAO) nel fegato. Dovrebbero essere utilizzati con grande cautela in pazienti con ipertensione arteriosa.

Specialità medicinali

In Italia, le specialità medicinali contenenti decongestionanti nasali simpaticomimetici, in commercio ad oggi, sono quasi tutte classificate in fascia C bis, senza obbligo di ricetta, ovvero come farmaci non soggetti a prescrizione medica, detti anche medicinali OTC o SOP, a seconda che siano autorizzati alla pubblicità presso il pubblico o meno.

Va precisato che tutte le specialità sono controindicate o non raccomandate almeno nei primi anni di vita (tabella I).

Dati di efficacia

Mancano in letteratura metanalisi di trial clinici controllati sugli effetti dei decongestionanti nasali nel comune raffreddore.

Una review di trial clinici (dal 1950 al 1991) sui farmaci OTC, pubblicata su JAMA, conclude che nessuna evidenza ha dimostrato la loro efficacia nel trattamento del raffreddore nei bambini in età prescolare⁴.

Inoltre una revisione sistematica dal database Cochrane, aggiornata al 2006, effettuata con lo scopo di valutare, negli adulti e nei bambini affetti da raffreddore, l'efficacia e la sicurezza dei decongestionanti nasali, ha evidenziato la mancanza di validi studi di efficacia nella popolazione pediatrica⁵.

Sono stati identificati e quindi inclusi nella revisione solo 7 studi condotti negli adulti che rispondevano ai criteri di selezione (trial controllati e randomizzati vs placebo); nessuno nei bambini. I risultati della revisione hanno evidenziato un lieve, ma statisticamente significativo, miglioramento dei sintomi nei pazienti (6%) che avevano ricevuto una dose singola di deconge-

Tabella I – Specialità e indicazioni pediatriche.

Principio attivo	Specialità	Età minima in cui il prodotto è autorizzato	Controindicazioni*	Avvertenze*
efedrina cloridrato	Rinovit	3 anni	-	Non utilizzare al di sotto dei 3 anni. Per l'impiego nei bambini sotto i 6 anni consultare il medico.
efedrina cloridrato	Paidorinovit	3 anni	-	Non utilizzare al di sotto dei 3 anni. Per l'impiego nei bambini sotto i 6 anni consultare il medico.
acetilcisteina + tuaminoeptano solfato	Rinofluimucil	6 anni	< 6 anni	Somministrare con precauzione in pediatria.
argento metellinato + efedrina cloridrato	Argotone	3 anni	< 3 anni	Per l'impiego nei bambini sotto i 6 anni consultare il medico.
clonazolina cloridrato + flucinolone acetoneide	Localyn rinologico	adulti e bambini senza limite di età	-	Per evitare fenomeni di sedazione nei bambini si consiglia di non usare più di 1 spruzzo per applicazione, 2-3 volte al giorno, e, nei bambini più piccoli, di ricorrere a Localyn Rinologico S.V.
dimetindene maleato + fenilefrina	Vibrocil	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
fenilefrina cloridrato	N. T.R.	12 anni	< 12 anni	-
fenilefrina cloridrato	Neo-Synephrine	3 anni	< 3 anni	Per l'impiego nei bambini sotto i 6 anni consultare il medico.
fenilpropanolamina cloridrato	Nasomixin	3 anni	< 3 anni	-
(p-ossifenil)-propilamina iodrato+				Ricorrere al consiglio del medico nei bambini < 6 anni.
lisozima cloridrato	Bambini gocce			L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
tonzilamina cloridrato	Narlisim	3 anni	< 3 anni	
(p-ossifenil)-propilamina iodrato+				Tenere lontano dalla portata dei bambini poiché l'ingestione accidentale può provocare sedazione spiccata.
lisozima cloridrato	Narlisim adulti spray	Oltre l'età pediatrica	età pediatrica	Casi di sovradosaggio sono più frequenti nei bambini.
tonzilamina cloridrato				Ai bambini è opportuno somministrare il preparato ad una concentrazione dello 0,5 %.
nafazolina cloridrato	Rino Naftazolina	10 anni	< 10 anni	
nafazolina nitrate + tirotricina	Rinocidina	10 anni	Non si consiglia l'uso nei bambini.	
nafazolina nitrate	Rinazina BB gtt	6 anni	< 10 anni	-
nafazolina nitrate	Rinazina spray	10 anni	< 6 anni	-
efedrina + nafazolina nitrate			< 10 anni	-
efedrina + nafazolina nitrate	Deltarinolo	10 anni	< 10 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
ossimetazolina	Vicks Sinex	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
ossimetazolina	Actifed	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
clorfeniramina + ossimetazolina	Triaminic	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
ossimetazolina	Rino Calyptol spray	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
tetrazolina cloridrato	Vasorinil	6 anni	< 6 anni	Nei bambini il prodotto va somministrato solo dopo aver consultato il medico.
tetrazolina cloridrato, idrocortisone	Vasosterone pediatrico	3 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
tetrazolina cloridrato, idrocortisone	Vasosterone adulti	6 anni	< 3 anni	-
tetraidrozolina cloridrato, betametasona	Biorinil	2 anni	< 6 anni	-
	Rinogutt			Il prodotto è riservato ad adulti e bambini oltre i 6 anni.
	Rinogutt antiallergico			L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata.
tramazolina	Sinoec	6 anni	< 6 anni	-
xilometazolina	Inalar Raffreddore	6 anni	< 6 anni	-
xilometazolina,	Otrivin	6 anni	< 6 anni	L'ingestione accidentale nei bambini può provocare sedazione spiccata
xilometazolina	Neo Rinoleina	12 anni	< 12 anni	-

*Sono state riportate solo le informazioni presenti in Scheda Tecnica relativamente all'uso nei bambini.

stionante rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo. La revisione documenta che una singola dose di oximetazolina (per via topica) o fenilpropanolamina o pseudoefedrina (per os) riduce la congestione delle mucose nasali per un periodo di 3-10 ore rispetto al placebo. La revisione non ha trovato prove sufficienti sugli effetti dell'uso dei decongestionanti ripetuto e protratto per alcuni giorni (da 3 a 5). Non sono stati trovati altri studi randomizzati su altri decongestionanti.

Negli studi identificati dalla revisione non sono stati indagati o riportati gli effetti avversi; solo due studi infatti hanno riportato i dati di sicurezza, mostrando un'incidenza di reazioni avverse ai decongestionanti relativamente esigua e un piccolo aumento del rischio di insonnia correlato alla pseudoefedrina.

Nonostante l'elevata incidenza di raffreddore nei bambini, non sono stati identificati trial sui decongestionanti nasali utilizzati al di sotto dei 12 anni di età che rispondevano ai criteri di inclusione della revisione. Le differenze esistenti tra la popolazione adulta e quella pediatrica, sia nell'anatomia nasale sia nella tolleranza ai farmaci, non permettono, secondo gli autori, un'estrapolazione dell'efficacia e della sicurezza dei decongestionanti nei bambini.

Gli autori concludono che fino a quando non saranno pubblicati lavori che dimostrino l'efficacia dei decongestionanti nasali in bambini affetti da raffreddore, l'uso di questi farmaci non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni.

Le segnalazioni pervenute alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza e dati di sicurezza

Nella RNF sono presenti alcune segnalazioni di reazioni avverse associate a farmaci simpaticomimetici per uso topico.

Le segnalazioni più frequentemente riscontrate nella RNF (tabella II), così come quelle presenti a livello internazionale (contenute nei rapporti periodici di sicurezza delle singole specialità medicinali), riguardano soprattutto bambini molto piccoli (al di sotto di 1 anno e tra 1 e 3 anni), sono gravi e prevalentemente a carico della cute e del tessuto sottocutaneo (reazioni da ipersensibilità, prurito, eritema, edema faringeo, orticaria, sudorazione, necrolisi epidermica, esantema eritematoso), del SNC (ipotonia, torpore, contrazioni muscolari involontarie, pallore, agitazione, sonnolenza, ipercinesia, irritabilità, depressione, le-

targia), della mucosa nasale (rinite medicamentosa), dell'apparato cardiovascolare (extrasistoli, vasodilatazione, tachicardia, bradicardia), dell'apparato respiratorio (depressione respiratoria, dispnea, apnea, broncospasmo).

Sebbene non sia possibile estrapolare dai dati di consumo la quota destinata ai bambini (in quanto, ad eccezione di tre specialità, non esistono confezioni esclusivamente pediatriche), dall'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse nella RNF si deduce che i decongestionanti nasali sono somministrati nei bambini anche al di sotto dell'età consentita.

Un segnale di uso improprio o di non corretta gestione di questi farmaci trova conferma nelle richieste di consulenza ricevute dal Centro Antiveneni di Milano dall'intero territorio nazionale nel 2006. Su 66 casi segnalati, di cui 64 accidentali, il 75% (50 casi) riguarda la fascia di età 0-4 anni.

La segnalazione spontanea delle reazioni avverse ha purtroppo il limite della "sottosegnalazione" che nel caso di questi farmaci si accentua in quanto si tratta di specialità OTC e come tali tendono a sfuggire al controllo medico proprio perché percepiti dai pazienti come sicuri e privi di effetti collaterali. È quindi possibile che il numero delle segnalazioni spontanee sia sottostimato.

Dalla letteratura

Dalla revisione della letteratura pochi studi, come già detto, hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci, mentre diversi sono quelli che hanno permesso di delineare un profilo di rischio discretamente elevato.

Uno studio retrospettivo brasiliano pubblicato su *Jornal de Pediatria* condotto su 72 bambini di età compresa tra due mesi e 13 anni esposti a derivati imidazolinici, sia per via orale che per via nasale, ha evidenziato un'alta incidenza di reazioni avverse (57 su 72 bambini esposti). Le reazioni non risultavano essere gravi; erano prevalentemente a carico del sistema nervoso centrale, cardiovascolare e respiratorio; interessavano bambini al di sotto di 3 anni ed erano più frequenti (47 su 57) negli esposti a nafazolina rispetto a quelli esposti a ossimetazolina (4 su 57)⁶.

In uno studio controllato prospettico in doppio cieco, che ha comparato in 66 bambini (tra 2 e 6 anni) la xilometazolina alla soluzione di sali minerali nel trattamento topico della rinosinusite, non sono state evidenziate differenze tra i due

Tabella II – Segnalazioni riscontrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Data reazione	Età	Gravità	Esito	Reazioni avverse	Specialità
01/03/1992	14 anni	Non definito	Risoluzione	Rinite	Deltarinolo
06/05/1986	11 mesi	Non definito	Risoluzione	Apnea, extrasistoli, ipercinesia, pallore, sonnolenza, abuso di farmaci	Deltarinolo
07/03/1999	1 mese	Grave - pericolo di vita	Risoluzione	Eccitabilità, bradicardia, bradipnea, ipotonia, miosi, sonnolenza	Deltarinolo; Tinsed
13/02/1996	7 anni	Non definito	Risoluzione	Ipotonia, torpore	Rinocidina
01/08/2003	6 anni	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Bradycardia, torpore	Nafazolina cloridrato
03/10/2004	5 anni	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Atassia	Rinazina bambini
01/03/1983	17 anni	Non grave	Dato non disponibile	Farmacodipendenza	Rinazina spray nasale; Sirdalud metadone cloridrato
28/04/2005	23 giorni	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Contrazioni muscolari involontarie	Argotone
04/05/2005	29 giorni	Non grave	Risoluzione	Contrazioni muscolari involontarie	Argotone
04/03/2007	2 anni	Non grave	Risoluzione	Irritabilità, altre e non specificate vertigini periferiche	Argotone
20/10/2005	1 anni	Non grave	Risoluzione	Affezioni eritematose, edema	Rinofluimucil spray nasale; MMR II
29/01/2007	6 anni	Non grave	Risoluzione	Orticaria	Rinofluimucil spray nasale
18/09/1990	6 mesi	Non definito	Risoluzione	Sudorazione aumentata, pallore, depressione respiratoria, sonnolenza	Narlisim
01/10/1990	3 anni	Non definito	Risoluzione	Broncospasma, vasodilatazione	Narlisim
24/11/1999	16 mesi	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Necrolisi epidermica	Narlisim bambini; Baby rinolo
03/10/2006	8 mesi	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Episodio ipotónico-iporeattivo, sofferenza respiratoria	Narlisim bambini
20/01/2007	3 mesi	Non grave	Risoluzione	Eritema, edema	Narlisim bambini; Bentelan; Tachipirina CPR EFF
10/12/1999	12 anni	Non grave	Risoluzione	Prurito, eruzione cutanea	Rinazina
25/12/1993	12 anni	Non definito	Dato non disponibile	Orticaria	Rinofluimucil spray nasale
15/10/2001	31 giorni	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Stenosi del piloro	Narlisim bambini
19/10/2001	9 mesi	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Dispnea, edema del naso, edema faringeo	Narlisim bambini
30/11/2001	7 mesi	Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	Risoluzione	Congestione nasale, eruzione cutanea	Narlisim bambini

gruppi dopo quattordici giorni di trattamento e i dati ottenuti dopo sette giorni erano più favorevoli al gruppo trattato con soluzione salina. La differenza è stata osservata invece negli effetti collaterali: i dati mostravano una potenziale dipendenza ai decongestionanti nasali poiché il 20% dei bambini in trattamento con xilometazolina aveva assunto una quantità di farmaco in più fino al 120% rispetto a quella prescritta. Il sovradosaggio del farmaco non apportava vantaggi aggiuntivi sul miglioramento dei sintomi rispetto all'uso di soluzione salina⁷.

Lo studio retrospettivo di Mahieu et al. ha evidenziato che l'89,6% dei soggetti esposti a derivati imidazolinici era di età inferiore a 4 anni e che i sintomi più frequentemente riscontrati, dopo ingestione accidentale, overdose o anche normale uso terapeutico, erano dovuti a depressione del SNC (sonnolenza, depressione respiratoria, ipotermia, atassia, coma) o ad aumentata attività del sistema parasimpatico (bradicardia, pallore, estremità fredde, sudorazione, ipotensione, miosi). Tuttavia erano anche osservati miotropici, tachicardia e ipertensione arteriosa⁸.

Daggy et al. sconsigliano l'uso della tetrizolina nei bambini al di sotto dei 7 anni di età a causa dei possibili effetti avversi sul SNC: miosi, ipotensione, bradicardia, ipotermia, letargia, coma⁹.

In una pubblicazione di Vitezic et al. sono stati descritti gli effetti della intossicazione dovuta al derivato imidazolinico nafazolina gocce nasali in 11 bambini ricoverati nel Clinical Hospital Centre di Rijeka dal 1990 al 1992. La maggior parte dei sintomi riguardava il SNC (disturbi di coscienza e sonnolenza, bradicardia, bradipnea, ipotermia). Sono state individuate come cause determinanti di intossicazione la difficoltà nell'usare le gocce, l'inadeguatezza dei contenitori e l'età dei piccoli pazienti¹⁰.

Inoltre in letteratura è presente una pubblicazione relativa ad un caso di ipertensione verificatosi in un bambino a seguito dell'uso di fenilefrina per via nasale associata a pseudoefedrina per via orale¹¹.

Lo studio "Sicurezza dei farmaci in pediatria", coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, ha messo in evidenza un elevato rischio di reazioni a carico del SNC associate all'uso di nafazolina. Il farmaco, controindicato sotto i 10 anni, risulta usato nella maggior parte dei casi in bambini di età compresa tra 1 e 19 mesi (11 dei 14 bambini esposti)¹².

A tal proposito nel 2000 la European Academy of Allergology and Clinical Immunology ha pubblicato il "Consensus statement on treatment of allergic rhinitis" (Position paper. Allergy 2000; 55: 116-34) in cui non si raccomanda l'uso di decongestionanti nasali nei bambini molto piccoli a causa dei possibili effetti collaterali e dello stretto range tra la dose terapeutica e quella tossica.

Discussione

Secondo le raccomandazioni già presenti nelle informazioni del prodotto e in accordo con le proprietà farmacologiche discusse, i farmaci simpaticomimetici non dovrebbero essere somministrati per periodi superiori a 5 giorni.

Inoltre sono per lo più utilizzati per ridurre la sintomatologia di una patologia minore quale la congestione nasale dovuta alla rinite, per se stessa autolimitante nell'arco di pochi giorni; gli standard di sicurezza devono essere pertanto particolarmente elevati.

La maggior parte delle specialità medicinali è stata introdotta sul mercato intorno agli anni '50; non sorprende quindi che gli studi di efficacia disponibili siano stati condotti con metodologie oggi non più adeguate. Pertanto gli studi stessi sono ritenuti insufficienti per sostenerne l'efficacia nei bambini.

Tuttavia a fronte di un'efficacia non riconosciuta, dall'analisi dei dati di consumo questi farmaci risultano molto utilizzati, probabilmente perché si tratta di farmaci da banco, ben accettati dal paziente (compliance elevata) che spesso ne fa un uso esagerato e percepiti come sicuri dai genitori che li somministrano ai bambini anche impropriamente.

Dalla revisione della letteratura¹³⁻¹⁷ e dai dati di sicurezza post-marketing risulta, come dato comune, che l'abuso o l'uso improprio sono causa di reazioni avverse anche gravi che colpiscono le popolazioni più a rischio come i bambini molto piccoli per i quali si dovrebbero prendere in considerazione trattamenti alternativi come ad esempio le gocce nasali di soluzioni saline⁷, l'umidificazione dell'aria, la reintegrazione idonea di liquidi¹⁸.

La maggior parte delle specialità in commercio non è stata testata su pazienti pediatrici, quindi questi prodotti vengono utilizzati off-label

“L'automedicazione espone spesso i bambini al rischio di sovradosaggio”

ricorrendo, per i dosaggi, all'extrapolazione di dosaggi calcolati per adulti. I bambini quindi rappresentano una popolazione ad alto rischio per le possibili complicanze da sovradosaggio.

Queste considerazioni trovano conferma in un allarme internazionale lanciato dall'FDA (gennaio 2007) che, a seguito di 3 decessi negli USA di bambini con meno di un anno di età associati ad assunzione di farmaci per la tosse e per il raffreddore, ha intrapreso un processo di revisione di tutti questi farmaci¹⁹.

I decongestionanti nasali, negli Stati Uniti come in Italia, sono controindicati nei bambini più piccoli (al di sotto dei 2 anni di età) in quanto mancano sia dati di sicurezza sia di efficacia. Ciononostante tutti e tre gli episodi riportati negli USA riguardavano bambini di età compresa tra 1 e 6 mesi, la cui morte è stata imputata alle altissime concentrazioni di pseudoefedrina (un principio attivo ad azione simpaticomimetica contenuto in molti spray per il raffreddore) riscontrate nel loro sangue. Il farmaco può infatti provocare aumento della pressione sanguigna e del battito cardiaco; gli esami post-mortem effettuati nei bambini deceduti hanno evidenziato livelli plasmatici del farmaco da 9 a 14 volte superiori rispetto a quelli che si osservano nei bambini con più di 2 anni trattati con le dosi raccomandate.

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dell'FDA hanno indagato ulteriormente su questi casi e dall'analisi effettuata emerge che, durante il 2004 e 2005, più di 1500 bambini sono stati ricoverati negli ospedali americani per gli effetti avversi legati ai farmaci per tosse e raffreddore, sovradosaggio compreso. Questi prodotti possono comunque essere acquistati senza ricetta sia in USA che in Europa. Gli esperti che hanno condotto l'analisi sottolineano che l'automedicazione espone spesso i bambini al rischio di sovradosaggio, proprio perché molti dei farmaci in questione contengono diversi principi attivi e per un genitore può essere difficile rendersi conto che sta somministrando al figlio la stessa sostanza con due medicinali diversi²⁰.

Conclusioni

Le segnalazioni di reazioni avverse da decongestionanti nasali simpaticomimetici ad uso topico in pediatria pervenute alla RNF sono poche; considerando però il fenomeno dell'under-re-

porting, la scarsa numerosità non costituisce una garanzia di sicurezza. A fronte del largo impiego di questi farmaci, quasi tutti da automedicazione, e della mancanza di chiari dati che ne attestino l'efficacia terapeutica nei bambini, il profilo di sicurezza è compromesso dalle evidenze di rischio di reazioni gravi quando usati impropriamente.

Si sottolinea ai pediatri che i decongestionanti nasali ad uso topico vanno prescritti nel rispetto delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio previa attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio di ogni singolo paziente. Si invita anche a considerare che l'uso di un prodotto nonostante l'esistenza di una controindicazione può accompagnarsi a importanti implicazioni di ordine non solo etico ma anche legale. Compito inoltre fondamentale dei pediatri è quello di informare/educare i genitori in merito al corretto uso dei farmaci. Parallelamente, il ruolo del farmacista è sostanziale all'atto della dispensazione dei farmaci da automedicazione nel far presente i limiti e le controindicazioni d'uso al genitore che richiede un decongestionante nasale ad uso topico.

La rivalutazione del profilo rischio-beneficio dei farmaci simpaticomimetici per uso topico nei bambini ha dato esito sfavorevole per le ragioni su esposte. Pertanto l'AIFA sta intraprendendo un provvedimento restrittivo per limitarne l'uso nei bambini al di sotto di 12 anni. Questa fascia di età è infatti stata considerata quella più a rischio in quanto più rappresentata nelle segnalazioni di reazioni avverse a livello nazionale ed internazionale. **bif**

Bibliografia

1. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med* 2005; 4: 21-9.
2. Dushay ME, Johnson CE. Management of allergic rhinitis: focus on intranasal agents. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 338-50.
3. Arora P, Sharma S, Garg S. Permeability issue in nasal drug delivery. *Drug Discov Today* 2002; 7: 967-75.
4. Smith MBH, Feldman W. Over the counter cold medications: a critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA* 1993; 269: 2258-63.
5. Taverner D, Latte J. Nasal decongestionants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Issue 1.
6. Bucarechi F, Dragosavac S, Vieira RJ. Acute exposure to imidazoline derivatives in children. *Jornal de Pediatria (Rio J)* 2003; 79: 519-24.
7. Michel O, Essers S, Heppt WJ, et al. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children. Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1359-65.
8. Mahieu LM, Rooman RP, Goossens E. Imidazoline intoxication in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 944-6.

9. Daggy A, Kaplan R, Roberge R, Akhtar J. Pediatric Visine® (tetrahydrozoline) ingestion: case report and review of imidazoline toxicity. *Vet Human Toxicol* 2003; 45: 210-2.
10. Vitezic D, Rozmanic V, Franulovic J, Ahel V, Matesic D. Naphazoline nasal drops intoxication in children. *Arh Hig Rada Toksikol* 1994; 45: 25-9.
11. Saken R, Kates GL, Miller K. Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95: 1077-9.
12. Nafazolina e reazioni avverse neurologiche in pediatria. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2005; 2: 55-8.
13. Claudet I, Fries F. Danger of nasal vasoconstrictors in infants. Apropos of a case. *Arch Pediatr* 1997; 4: 538-41. French.
14. Musshoff F, Gerschlauser A, Madea B. Naphazoline intoxication in a child: a clinical and forensic toxicological case. *Forensic Sci Int* 2003; 134: 234-7.
15. Eti S, Cakar N, Esen F. Nose drops may cause intoxication. *Sendrom* 1994; 6: 71-2.
16. Jensen P, Edgren B, Hall L, Ring JC. Hemodynamic effects following ingestion of an imidazoline-containing product. *Emergency Care* 1989; 5: 110-2.
17. Stamer UM, Buderus S, Wetegrove S, Lentze MJ, Stuber F. Prolonged awakening and pulmonary edema after general anesthesia and naphazoline application in an infant. *Anesth Analg* 2001; 93: 1162-4.
18. Kelly LF. Pediatric cough and cold preparations. *Pediatr Rev* 2004; 25: 115-23.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant death associated with cough and cold medications. Two states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1-4.
20. Food and Drug Administration. Cold, cough, allergy, bronchodilator, and antihistaminic drug products for over the counter human use. 21 CRF Part 341 (2006).

Il gruppo sui farmaci pediatrici

In data 5 dicembre 2006 è stato istituito, presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci pediatrici, composto da rappresentanti dell'AIFA, clinici, specialisti e ricercatori, con l'obiettivo di creare una continuità tra il mondo della pediatria italiana e l'attività regolatoria, tanto a livello italiano quanto internazionale, svolta sia dall'AIFA che dal nuovo Comitato Pediatrico dell'EMA, di imminente istituzione.

I componenti:

Giancarlo Biasini	Centro Salute del Bambino, Trieste
Maurizio Bonati*	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
Adriana Ceci	Consorzio per Valutazioni Biologiche Farmacologiche, Pavia
Carlo Corchia	Terapia Intensiva Neonatale – Immaturo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Paolo Giliberti	Società Italiana Neonatologia Ospedale V. Monaldi, Napoli
Milena Lo Giudice	Federazione Italiana Medici Pediatri Settore Sperimentazione sui Farmaci e Bioetica, Palermo
Tommaso Langiano	Associazione Ospedali Pediatrici Italiani – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Federico Marchetti	Clinica Pediatrica Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo, Trieste
Pietro Panei	Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Paolo Rossi	Pediatria, Università Tor Vergata, Roma – Immunoinfettivologia, Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Rossella Rossi	Società Italiana Farmacia Ospedaliera, Genova
Giuseppe Saggese	Società Italiana Pediatria Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pisa
Giacomo Toffol	Associazione Culturale Pediatri Pediatra di famiglia, Treviso
Antonio Addis	AIFA Ufficio Informazione e Comunicazione
Cristina Pintus	AIFA Ufficio rapporti con l'EMA e con le altre Agenzie dell'UE
Francesca Rocchi	AIFA Ufficio Informazione e Comunicazione
Pasqualino Rossi	AIFA Ufficio Assessment Europeo
Luciano Saggiocca	AIFA Ufficio Ricerca e Sviluppo
Carmela Santucci	AIFA Ufficio di Farmacovigilanza
Carlo Tomino	AIFA Ufficio Sperimentazioni Cliniche
Giuseppe Traversa	AIFA Ufficio Ricerca e Sviluppo
Mauro Venegoni	AIFA Ufficio di Farmacovigilanza

*Coordinatore del Gruppo, eletto dai rappresentanti esterni.

Esposizioni a paracetamolo nei bambini: i dati del Centro Antiveleeni di Milano

Introduzione

Il Centro Antiveleeni (CAV) di Milano fornisce consulenza tossicologica specialistica al pubblico e agli operatori sanitari per la diagnosi, la cura e la prevenzione delle intossicazioni acute, svolgendo la sua attività su tutto il territorio nazionale. Viene garantita assistenza in forma gratuita, tutti i giorni, per 24 ore al giorno. Il medico operatore del CAV, dopo aver richiesto i dati necessari per inquadrare il caso clinico, risponde al quesito clinico tossicologico posto dall'utente durante il contatto telefonico e fornisce le indicazioni terapeutiche adeguate. I dati raccolti nel corso del colloquio telefonico e le terapie consigliate sono registrati su una scheda e poi raccolti in un database dedicato.

Recentemente il CAV di Milano ha avviato un'attività di collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) volta ad una sistematica revisione ed analisi dell'insieme delle consulenze effettuate (circa 50.000 casi, di cui circa il 35% riferiti a farmaci). La principale finalità di questo lavoro è definire un sistema di sorveglianza delle esposizioni ad agenti pericolosi in grado di fornire una base informativa di interesse per approfondimenti e per la pianificazione di interventi in vari ambiti di sanità pubblica, tra cui quello relativo alla sicurezza dei farmaci ed alle reazioni avverse.

Il CAV di Milano riceve ogni anno circa 800 richieste di consulenza per esposizioni a paracetamolo. L'esperienza operativa ha portato i medici del Centro a segnalare che, per questo farmaco, si verifica una frequenza particolarmente elevata di errori terapeutici in età pediatrica, principalmente dovuti ad esposizioni in sovradosaggio.

In questa analisi vengono descritte le principali caratteristiche delle consulenze fornite dal CAV di Milano, nel periodo compreso tra il 1° gennaio e il 28 febbraio 2007, in seguito ad esposizioni a paracetamolo.

Il paracetamolo

Il paracetamolo è un analgesico-antipiretico ampiamente utilizzato per la terapia del dolore da lieve a moderato e negli stati febbrili. In commercio sono attualmente disponibili numerosi prodotti in varie formulazioni e concentrazioni. Nel trattamento delle sindromi influenzali il paracetamolo può essere associato a simpaticomimetici, salicilati, antistaminici, barbiturici e caffeina. Il paracetamolo viene rapidamente e quasi totalmente assorbito dal tubo gastroenterico e raggiunge un picco di concentrazione plasmatica in 30-60 minuti dalla somministrazione. A dosi terapeutiche esso viene glucuronato nel fegato ed eliminato con le urine. Una piccola frazione del principio attivo viene ossidata dal citocromo P450 con formazione del metabolita n-acetil-p-benzoquinoneimina che viene inattivato tramite coniugazione con il glutatone epatico. A dosi elevate (superiori a 150 mg/kg in un'unica somministrazione, oppure, superiori ai 90 mg/kg nelle 24 ore, per somministrazioni ripetute), aumenta la produzione di questo ultimo metabolita ed il glutatone disponibile può risultare insufficiente a garantirne un'adeguata inattivazione. Il metabolita rimasto libero è in grado di formare legami covalenti con le macromolecole epatiche e causare necrosi. L'eventuale instaurarsi di insufficienza epatica acuta può comportare pericardite, emorragie sotto-endocardiche e necrosi miocardica. Possono instaurarsi anche danni renali con lo stesso meccanismo con cui si

instaura la lesione epatica. L'esposizione in sovradosaggio a paracetamolo può determinare epatite acuta fulminante. Per esposizioni acute, il dosaggio plasmatico del farmaco entro le 4 ore dall'assunzione, permette di prevedere l'evoluzione del quadro clinico. Per concentrazioni plasmatiche inferiori a 120 µg/ml viene escluso il rischio di tossicità. In caso di esposizioni a dosi elevate, la terapia prevede somministrazione di n-acetilcisteina che, attraverso la donazione di gruppi S-H, permette di reintegrare il glutatone a livello del fegato¹⁻³.

“Per questo farmaco, si verifica una frequenza particolarmente elevata di errori terapeutici in età pediatrica”

Materiali e metodi

Le informazioni raccolte nel corso della consulenza telefonica, e contestualmente inserite nel database, riguardano le caratteristiche del paziente (sesso, età, peso), le modalità di esposizione (data, motivo, via di esposizione, ambito, durata e frequenza), gli agenti causali (suddivisi nelle due categorie: "farmaci" ed "agenti non farmaceutici" e classificati per prodotto commerciale, principio attivo, tipologia), le manifestazioni di rilevanza clinica (segni, sintomi), gli interventi terapeutici per la gestione del caso.

Questa analisi è stata effettuata estrapolando i casi per i quali è stato consultato il CAV nei mesi di gennaio e febbraio 2007 per esposizioni a paracetamolo da solo o in associazione con altri farmaci (i farmaci nel database sono classificati secondo il codice ATC e pertanto sono stati estratti i casi con esposizioni a farmaci con ATC uguale a N02BE01, N02BE51, N02BE71). Per ogni caso è stata stimata la dose assunta ed è stata analizzata la circostanza di esposizione e gli effetti riportati. Su questa base, ogni caso è stato classificato in termini di esposizione volontaria, per assunzione a scopo auto-

lesivo o per automedicazione incongrua; accidentale, per assunzioni dovute a incapacità di intendere e volere, specificando se in dose terapeutica (inferiore a 15 mg/kg) o in sovradosaggio (15 o più mg/kg), errore terapeutico, specificando se dovuto a sovradosaggio, alla via di somministrazione o alla scadenza del farmaco; reazioni avverse manifestatisi a seguito di assunzione a dosi terapeutiche.

Risultati

Sono stati rilevati 214 casi di esposizione a farmaci contenenti paracetamolo. Undici di questi casi sono stati esclusi perché riferiti ad assunzione di paracetamolo in dose terapeutica ma associata ad altro farmaco tossicologicamente rilevante (3 casi), oppure perché il motivo della consulenza consisteva nella verifica della correttezza della dose assunta (8 casi). Le richieste di consulenza relative ai 203 casi selezionati sono giunte da privati cittadini per il 33%, da figure sanitarie extraospedaliere per il 14% e da servizi ospedalieri per il 53%.

Le circostanze di esposizione sono risultate accidentali per il 70% dei casi (143), intenzionali per

Tabella I – Circostanza dell'esposizione, classi di età e formulazioni del paracetamolo relativi ai casi esaminati dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

Circostanza	Totale esposti	Classi di età (anni)					Formulazioni del paracetamolo					
		< 6	6-12	13-19	> 19	Non noto	Confetti Capsule	Gocce	Sciroppo	Supposte	Preparaz. miste	Non noto
Accidentale	143	127	9	2	4	1	22	10	33	48	5	25
Errore terapeutico per sovradosaggio	63	58	4	1	0	0	2	6	3	40	4	8
per scadenza	5	3	0	1	1	0	2	0	1	2	0	0
per via non specificato	4	3	1	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Totale categoria	73	64	5	2	2	0	4	6	4	45	4	10
Incapacità intendere												
in sovradosaggio	45	43	1	0	1	0	12	2	21	1	1	8
in dose terapeutica	11	9	2	0	0	0	2	1	3	2	0	3
non specificato	14	11	1	0	1	1	4	1	5	0	0	4
Totale categoria	70	63	4	0	2	1	18	4	29	3	1	15
Reazione avversa	56	0	1	11	42	2	38	2	0	4	2	10
Intenzionale	3	0	1	0	2	0	1	0	0	1	0	1
Non noto	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Totale	203	127	11	14	48	3	62	12	33	53	7	36

il 28% (56) e non note per un caso. Inoltre, sono stati identificati tre casi di reazione avversa in corso di terapia (tabella I). I soggetti con età inferiore ai 6 anni (127 casi) hanno rappresentato circa il 63% della casistica generale e circa l'89% dei casi era dovuto ad esposizione accidentale. Il principale motivo riportato per questa ultima modalità di esposizione è stato l'incapacità di intendere e volere (70 casi, pari a circa il 49% delle esposizioni accidentali) seguito dall'errore terapeutico per sovradosaggio (63 casi, pari al 44% delle esposizioni accidentali). Le formulazioni più frequentemente riportate sono state quelle in supposte, con 53 casi totali, di cui 48 dovuti ad esposizione accidentale e, in particolare, ad errore terapeutico per sovradosaggio (40 casi, di cui 38 con età inferiore ai 6 anni). La formulazione in sciroppo è stata riportata per 33 casi, tutti con esposizione ac-

cidentalmente, comprendenti 21 casi dovuti ad incapacità di intendere e volere. Le formulazioni in confetti/comprese/capsule sono state riportate per 62 casi, di cui 38 dovuti ad esposizioni intenzionali. Per la maggior parte dei casi esami-

nati, ovvero 170, non sono stati rilevati, al momento della richiesta di consulenza, segni o sintomi di intossicazione compatibili con l'esposizione. Tuttavia, l'intervento terapeutico è stato indicato per circa il 58% dei casi (117 casi), soprattutto per prevenire l'assorbimento del farmaco (85 casi).

In tabella II sono riportate le principali caratteristiche dei soggetti con esposizione accidentale e manifestazioni cliniche associabili a paracetamolo (7 casi) e reazioni avverse (3 casi). Gli effetti riportati nei casi che hanno interessato la popolazione pediatrica sono stati i seguenti: ipotono, iporeattività, danno epatico e renale nel caso di un bambino di 4 anni con somministrazione ripetuta in sovradosaggio per errore terapeutico di oltre 150 mg/kg in 24 ore della formulazione in sciroppo; ipotermia, per un caso di 3 anni di età, con somministrazione ripetuta di supposte in sovradosaggio, pari a 78 mg/kg in 24 ore di paracetamolo associato a ibuprofene; sopore, nel caso di un bambino di 2 anni, a seguito di assunzione per incapacità di intendere e volere, di clorfenamina e paracetamolo a dose non nota; vomito, per tre casi di 8, 5 e 2 anni di età, esposti a paracetamolo sciroppo, per incapacità di intendere e volere, in dosi rispettivamente non note, di 42 mg/kg e di 154 mg/kg; edema cutaneo localizzato in un caso di 8 anni di età in seguito a somministrazione di supposte da 500 mg di paracetamolo e antinfiammatorio non steroideo.

“Gran parte delle esposizioni a paracetamolo esaminate è di tipo accidentale”

Tabella II – Principali caratteristiche dei casi con effetti clinici riferibili ad esposizioni accidentali a paracetamolo e a reazioni avverse esaminati dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

N.	Età (anni)	Circostanza	Formulazione	Dose stimata (mg/kg/24 h)	Altri farmaci/esposizioni	Manifestazioni cliniche
1	4	Errore terapeutico per sovradosaggio	Sciroppo	165	–	Ipotono, iporeattività; danno epatico; danno renale
2	3	Errore terapeutico per sovradosaggio	Supposte	78	–	Ipotermia
3	30	Errore terapeutico per via di somministrazione	Supposte	Dose terapeutica	–	Pirosi gastrica
4	5	Incapacità con assunzione in sovradosaggio	Sciroppo	42	–	Vomito 1-2 episodi
5	2	Incapacità con assunzione in sovradosaggio	Non nota	154	–	Vomito 1-2 episodi
6	2	Incapacità	Confetti	Non nota	–	Sopore
7	8	Incapacità	Sciroppo	Non nota	Acido acetilsalicilico	Vomito 1-2 episodi
8	8	Reazione avversa	Supposte	Dose terapeutica	Morniflumato	Edema cutaneo localizzato
9	38	Reazione avversa	Confetti	Dose terapeutica	Succo di arancia	Edema cutaneo diffuso; altri sintomi orofaringei
10	39	Reazione avversa	non nota	Dose terapeutica	Levofloxacina	Allucinazioni

Commenti

Indagini condotte in altri Paesi hanno evidenziato come l'uso ampiamente diffuso di paracetamolo possa comportare una elevata frequenza di esposizioni accidentali pericolose in soggetti età pediatrica^{2,4-6}.

In accordo con quanto riportato in letteratura, questa analisi del CAV di Milano ha mostrato che gran parte delle esposizioni a paracetamolo esaminate sono di tipo accidentale e coinvolgono soggetti con età inferiore ai 6 anni. Inoltre, tra i casi con età inferiore ai 6 anni, circa il 46% delle esposizioni è dovuto ad errore terapeutico per sovradosaggio, verificatosi principalmente a seguito di somministrazione di formulazioni in supposte.

Al momento, non risulta possibile confrontare queste osservazioni con quanto rilevato per l'insieme della casistica da farmaci presa in esame nello stesso periodo (circa 3600 casi) perché in corso di revisione.

Tuttavia, un confronto orientativo è stato effettuato utilizzando i dati relativi al 2004 (circa 11.000 casi): risulta che circa il 36% delle esposizioni è di tipo accidentale, i soggetti con età inferiore ai 6 anni costituiscono il 26% delle esposizioni totali ed il 71% di quelle accidentali, e l'errore terapeutico per sovradosaggio è causa di esposizione per il 12% dei casi con età inferiore ai 6 anni⁷.

I dati presentati in questo rapporto, sebbene limitati, forniscono un esempio del tipo di informazione e delle opportunità di approfondimenti

Box

PARACETAMOLO E UTILIZZO WRONG LABEL


Se da una parte l'analisi del CAV di Milano evidenzia che gran parte delle esposizioni a paracetamolo inerenti soggetti in età pediatrica è dovuta ad errore terapeutico per sovradosaggio di tipo accidentale, dall'altra alcuni studi sottolineano che molto spesso l'utilizzo del paracetamolo è erraneo e viene somministrato, seguendo le indicazioni del foglietto illustrativo, ad un dosaggio inferiore a quello formalmente raccomandato. Uno studio realizzato presso l'Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo di Trieste¹² è stato svolto con l'obiettivo di valutare per tre principi attivi largamente utilizzati nella pratica ambulatoriale ed ospedaliera (paracetamolo, salbutamolo e amoxicillina) i dosaggi indicati nei foglietti illustrativi rispetto a quelli riportati nei prontuari pediatrici, italiano¹³ ed inglese¹⁴, e alle evidenze che si ricavano dalle linee-guida, cercando di definire il loro uso razionale a fronte del profilo di rischio-beneficio.

L'utilizzo del paracetamolo viene definito dagli autori, in circostanze ricorrenti nella pratica clinica in pediatria, come "wrong label", ovvero "erraneo" in quanto somministrato, ad esempio, quando le indicazioni del foglietto illustrativo, ad un do-

saggio inferiore a quello formalmente raccomandato. Molti sono i casi in cui, ad esempio, la madre telefona al pediatra perché il figlio ha la febbre che non è scesa con l'uso del paracetamolo e alla richiesta del medico su quanto farmaco è stato somministrato e quanto pesa il bambino, risulta che spesso la dose utilizzata (secondo le indicazioni del foglietto illustrativo) è più bassa di quella efficace e comunemente consigliata (10-15 mg/kg/dose)¹⁵. Nel foglietto illustrativo si consiglia infatti in bambini al di sotto di un anno una dose di 2,5 ml corrispondente a 60 mg di prodotto: tale quantità è sicuramente adeguata per un bambino di peso compreso fra 4 e 6 kg, ma non lo è di certo per un bambino di 10 Kg. La tendenza ad utilizzare bassi dosaggi di paracetamolo è connessa al timore del suo ben noto effetto epatotossico dose-dipendente. Tuttavia in assenza di patologie epatiche la finestra terapeutica del farmaco è discretamente ampia. Gli autori valutano anche l'associazione paracetamolo e codeina, utilizzata nel trattamento del dolore da moderato a grave. Le dosi dimostrate come efficaci in età pediatrica sono di 10-20 mg/kg/dose per il paracetamolo e

0,5-1 mg/kg/dose per la codeina¹⁵. Le specialità disponibili in commercio differiscono in termini di formulazioni, posologia e composizione, oltre che per limiti di età. In particolare la dose riportata nel foglietto illustrativo dell'associazione rettale paracetamolo-codeina risulta significativamente sottodosata. Ne deriva che il rischio che si corre è quello di un dosaggio inappropriato in base al peso del bambino, spesso inferiore a quello raccomandato.

Gli autori concludono sottolineando la necessità di revisione delle licenze di utilizzo corrente dei farmaci ad oggi in commercio, non aggiornate rispetto a quelle che sono le evidenze prodotte in studi clinici e formali raccomandazioni per un uso razionale del farmaco in età pediatrica. Il nuovo Regolamento europeo sui farmaci pediatrici¹⁶ potrà, secondo gli autori, portare a miglioramenti favorendo la commercializzazione dei farmaci destinati ai bambini e garantendone un corretto utilizzo. Sottolineano tuttavia l'esigenza di una definizione precisa dei reali bisogni clinici della pediatria, monitorabili attraverso sorveglianze e valutazioni prospettiche a partire da specifici quesiti.

che possono derivare da una sistematica analisi dei dati raccolti dai CAV. La rilevanza di questa fonte informativa è stata ampiamente considerata negli Stati Uniti, dove, già a partire dai primi anni '80, è stato avviato un sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose sia di tipo farmacologico che non farmacologico (Toxic Exposure Surveillance System - TESS) basato sui CAV^{8,9}. I casi umani rilevati da questo sistema, pari a circa 2,5 milioni segnalati da 62 CAV nel 2005¹⁰, sono oggetto di un dettagliato rapporto annuale e costituiscono una base informativa di fondamentale importanza per chi si occupa di sanità pubblica e sistemi di sorveglianza dedicati a problematiche specifiche. In Italia, i CAV utilizzano attualmente modalità di rilevazione e gestione dei dati eterogenee tra loro e tale situazione rende problematica un'analisi integrata dei dati. In considerazione di questi aspetti, l'attività di collaborazione avviata tra l'ISS e il CAV di Milano, cui perviene circa il 60% dell'insieme delle richieste di consulenza sottoposte ai CAV¹¹, si propone come modello di riferimento per procedere ad una standardizzazione delle modalità di raccolta dati e per l'avvio di un sistema di sorveglianza analogo a quello attivo negli Stati Uniti. 

Bibliografia

1. Bozza-Marrubini M, Ghezzi-Laurenzi R, Uccelli P. Intossicazioni acute: meccanismi, diagnosi e terapia. Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica. Edizioni Milano 1987; 593-8.
2. Rowden AK, Norvel J, Eldridge DL, Kirk MA. Acetaminophen poisoning. Clin Lab Med 2006; 26: 49-65.
3. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol 2006; 44: 1-18.
4. Jonville AP, Autret E, Majzoub S, Furet Y, Ernouf D, Betreau M. Epidemiology of pediatric paracetamol poisoning. J toxicol Clin Exp 1990; 10: 21-5.
5. Mahadenevan SD, McKiernan PJ, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. Arch Dis Child 2006; 91: 598-603.
6. Angalakuti MV, Coley KC, Krenzelok EP. Children's acetaminophen exposures reported to a regional poison control center. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 323-6.
7. Davanzo F, Settimi L, Carbone P, et al. Esposizioni a farmaci ed a sostanze di abuso prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2004. Rapporti ISTISAN 2007; (in stampa).
8. Litovitz TL. The TESS database. Use in product safety assessment. Drug Safety 1998; 18: 9-19.
9. Watson AW, Litovitz TL, Bedson MG, et al. The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. Toxicol Appl Pharmacol 2005; 207: S604-S10.
10. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Clin Toxicol 2006; 44: 803-932.
11. Mucci N, Alessi M, Binetti R, Magliocchi MG. Profilo delle intossicazioni acute in Italia. Analisi dei dati registrati dai Centri Antiveneni. Ann Ist Super Sanità 2006, 42: 268-76.
12. L'Erario I, Di Benedetto A, Norbedo S, Barbi E, Marchetti F. Farmaci e utilizzo "wrong-label" in pediatria. Medico e Bambino 2007; (in stampa).
13. Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.
14. BNF for Children. London: BMJ Publishing Group, 2005.
15. Marchetti F, Bua J, Maschio M, Barbi E. Il trattamento sintomatico della febbre e del dolore nella pratica ambulatoriale. Medico e Bambino 2004; 24: 47-54.
16. Regolamento CE N.190/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/2006/l_378/l_37820061227it00010019.pdf (accesso verificato l'8/5/07).

F. Davanzo¹, L. Settimi², F. Sesana¹, P. Carbone², M. Bissoli¹, M. Ferruzzi¹, R. Borghini¹, T. Giarratana¹, A. Travaglia¹, F. Assisi¹, P. Moro¹, S. Manfrè¹, P. Severgnini³, I. Rebutti¹, A. Pirina¹, T. Della Puppa¹.

¹Centro Antiveneni di Milano, A.O. Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione alla Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³Università degli Studi dell'Insubria, Dipartimento Ambiente, Salute, Sicurezza. Varese

Cefaclor: aggiornamento sulla sicurezza d'uso nei bambini

Il cefaclor è una cefalosporina di seconda generazione ad uso orale molto utilizzata in Italia, in particolare nei bambini. Analogamente ad altri antibiotici beta-lattamici il cefaclor può determinare la comparsa di gravi reazioni da ipersensibilità IgE mediate, con manifestazioni cliniche di intensità variabile, che vanno dalla semplice orticaria fino allo shock anafilattico ad esito fatale. A differenza di altri antibiotici, l'allergenicità del cefaclor sembra interessare maggiormente i bambini rispetto agli adulti e comporta una maggiore gravità delle reazioni

avverse; questa peculiarità è prevista in letteratura ed anche negli stampati delle specialità medicinali contenenti questa molecola.

Secondo un'analisi effettuata ad aprile 2007, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) registra 103 segnalazioni di sospette reazioni avverse a cefaclor insorte tra gennaio 2001 ed inizio di aprile 2007. Di queste 103 segnalazioni, 83 (80%) riguardano soggetti minori di 18 anni, mentre, in relazione alla gravità, il 79% delle reazioni gravi è stato segnalato per questa fascia di età (tabella I).

Le reazioni avverse analizzate hanno interessato maggiormente la cute e il tessuto sottocutaneo; nello specifico il 38% delle reazioni è costituito da orticaria, il 13% da eruzione cutanea ed il 9% da edema angioneurotico. Le altre classi sistemico-organico coinvolte dalle reazioni sono quelle riportate in tabella II.

Recentemente, a seguito di una segnalazione di sospetta reazione avversa ad esito fatale verificatasi in una bambina di 6 anni dopo somministrazione

Tabella I – Segnalazioni di reazioni avverse a cefaclor: gravità ed età di insorgenza.

Numero segnalazioni	gravi	totali
Pazienti minori di 18 anni	33	83
Adulti	10	20
Totale	43	103

Tabella II – Classi organico-sistemiche coinvolte dalle reazioni avverse.

Classe organico-sistemica	Decessi	Gravi	Non gravi	Non indicato	Totale (%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1	33	32	16	82 (79,6)
Patologie gastrointestinali	1	5	5	1	12 (11,7)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	0	6	1	1	8 (7,8)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	5	0	0	6 (5,8)
Disturbi del sistema immunitario	1	3	0	1	5 (4,9)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	1	1	3	0	5 (4,9)
Patologie del sistema nervoso	0	2	2	1	5 (4,9)
Disturbi psichiatrici	0	1	2	1	4 (3,9)
Patologie dell'occhio	1	2	1	0	4 (3,9)
Patologie vascolari	0	3	0	1	4 (3,9)
Patologie cardiache	1	1	0	0	2 (1,9)
Esami diagnostici	0	1	0	0	1 (1)
Patologie epatobiliari	1	0	0	0	1 (1)
Patologie del sistema emolinfopoietico	0	1	0	0	1 (1)
TOTALE (%)	4 (3,9)	39 (37,9)	38 (36,9)	22 (21,4)	103 (100)

di una specialità medicinale a base di cefaclor, è stata condotta una revisione del profilo di sicurezza del medicinale nei bambini, basandosi su dati nazionali ed internazionali. I dati italiani relativi alle segnalazioni ed ai consumi delle specialità a base di cefaclor sono derivati rispettivamente dalla RNF e da Sirio (sistema informatico per l'acquisizione online dei dati di vendita delle specialità medicinali); i dati internazionali sono invece stati acquisiti sia dall'azienda titolare del farmaco coinvolto nella segnalazione della reazione fatale, sia dagli altri Stati membri dell'Unione Europea.

Le informazioni valutate hanno evidenziato che, a fronte di una tipologia simile di reazioni avverse imputabili a cefaclor osservate nei diversi Stati membri, in Italia il maggior numero di segnalazioni è relativo a reazioni avverse verificatesi in bambini.

“In Italia il maggior numero di segnalazioni è relativo a reazioni avverse verificatesi in bambini”

Questa situazione, dovuta da un lato ad una specificità della molecola (in relazione alle reazioni allergiche) e dall'altro alla maggiore esposizione al farmaco dei bambini in Italia, ha determinato la necessità di un intervento regolatorio che si è concretizzato nell'aggiornamento degli stampati delle specialità medicinali contenenti cefaclor, con rafforzamento delle informazioni già presenti, e nella diffusione a tutti i medici e pediatri di una Nota Informativa Importante (vedi pag. 76).

Entrambe le azioni sono finalizzate a richiamare l'attenzione dei prescrittori sul possibile rischio di insorgenza di manifestazioni allergiche gravi e quindi sulla necessità di effettuare, prima di prescrivere una terapia con cefaclor, un'accurata anamnesi familiare ed individuale ed un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio per il singolo paziente. **bif**

bif-iller

L'arte medica

“A mano a mano che in medicina è venuto crescendo il peso della tecnologia, si è delineato un crescente interesse per l'inserimento della letteratura, delle arti e del sapere umanistico in genere nella formazione dei nuovi medici. La tecnologia minaccia di oscurare l'importanza del rapporto medico-paziente e la considerazione del malato come persona, con il risultato che, mentre l'efficacia dell'atto medico aumenta, non aumenta parallelamente la soddisfazione dei pazienti”.

Da: **V. Cagli**. Malattie come racconti. Roma: Armando Editore, 2004.

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

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

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

Specialità:
PANACEF®/CEFACTOR®

Principio attivo:

cefacloro

Azienda:

Valeas S.p.A.

Indicazioni: infezioni da batteri Gram positivi e Gram negativi.

Informazioni di sicurezza: è stata segnalata, nei bambini, una maggiore frequenza di **reazioni avverse gravi di tipo allergico** (episodi di orticaria, angioedema, shock anafilattico) rispetto agli altri antibiotici somministrati per via orale.

aprile 2007

Specialità:

KETEK®

Principio attivo:

telitromicina

Azienda:

Aventis Pharma SA

Indicazioni: polmonite acquisita in comunità; esacerbazione di bronchite cronica; sinusite; tonsillite/faringite da streptococco beta-emolitico quando gli anticorpi beta-lattamici sono inappropriati.

Informazioni di sicurezza: la rivalutazione dell'efficacia e della sicurezza del Ketek® da parte del CHMP ha portato le seguenti conclusioni: **peggioramento della miastenia grave, perdita transitoria di coscienza e disturbi visivi.**

aprile 2007

Specialità:

AVANDIA®/AVANDAMET®

Principio attivo:

rosiglitazone maleato

Azienda:

GlaxoSmithKline

Indicazioni: diabete mellito di tipo 2.

Informazioni di sicurezza: i dati di uno studio clinico hanno mostrato che le pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine sono andate incontro ad un **aumento significativo di fratture del piede, della mano e del braccio (omero)** rispetto alle pazienti trattate con metformina o gli-benclamide.

aprile 2007

Specialità:

CABASER®

Principio attivo:

cabergolina

Azienda:

Pharmacia Italia

Indicazioni: morbo di Parkinson.

Informazioni di sicurezza: in seguito alla valutazione dei dati di sicurezza e dei dati emersi da due studi osservazionali pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, si è ritenuto che il **rischio di vulvopatia e di reazioni avverse fibrotiche** con Cabaser® fosse simile a quello osservato con la pergolide.

aprile 2007

Specialità:

MABTHERA®

Principio attivo:

rituximab

Azienda:

Roche

Indicazioni: linfoma non-Hodgkin; in associazione a metotressato è indicato per l'artrite reumatoide.

Informazioni di sicurezza: casi di **Leucoencefalopatia/Multifocale Progressiva** segnalati in pazienti con Lupus Eritemaoso Sistemico e in un paziente con vasculite.

aprile 2007

Specialità:

INDUCTOS®

Principio attivo:

diboterminalfa

Azienda:

Bristol-Myers Squibb

Indicazioni: trattamento di fratture traumatiche della tibia nell'adulto; fusione spinale anteriore lombare a livello singolo (L4-S1).

Informazioni di sicurezza: l'uso off-label di Inductos® nella chirurgia spinale posteriore lombare ha causato un numero limitato di **casi di raccolta localizzata di liquido** (pseudocisti, edema localizzato, essudato nella sede dell'impianto), in alcuni casi incapsulato, che hanno richiesto intervento chirurgico.

marzo 2007

Specialità:

KENACORT®

Principio attivo:

triamcinolone acetoneide

Azienda:

Bristol-Myers Squibb

Indicazioni: soppressione di disturbi infiammatori e allergici; malattia reumatica.

Informazioni di sicurezza: sono stati segnalati **gravi disturbi oculari** in seguito ad un uso off-label intravitreale della sospensione iniettabile. In particolare sono stati riportati casi di endoftalmiti, infiammazioni dell'occhio, aumento della pressione intraoculare e disturbi della vista, inclusa la perdita della vista.

marzo 2007

Specialità:

RAPTIVA®

Principio attivo:

efalizumab

Azienda:

Serono Europe Ltd

Indicazioni: trattamento di seconda linea per pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa.

Informazioni di sicurezza: durante la sorveglianza post-marketing sono stati osservati **casi di poliradiculoneuropatia infiammatoria**. I pazienti sono guariti dopo l'interruzione del farmaco.

Per ulteriori informazioni:

www.psocare.it

marzo 2007

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

a proposito di...

Tamiflu

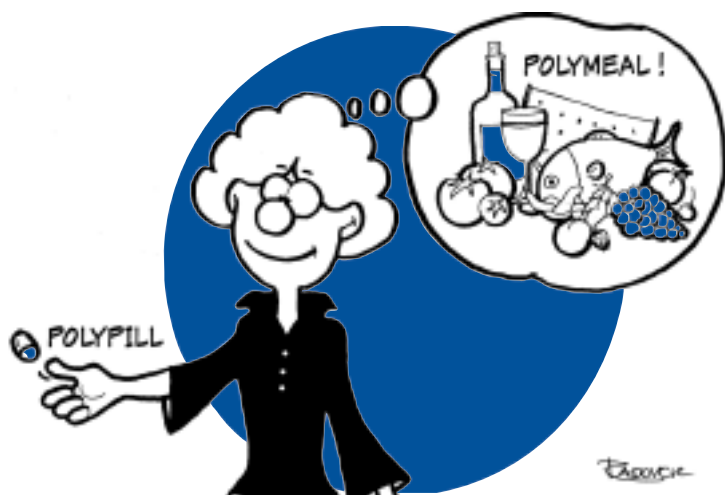
L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono venute a conoscenza di nuove segnalazioni di eventi avversi neuropsichiatrici insorti nei bambini e negli adolescenti e verificatisi in Giappone a seguito dell'uso di Tamiflu. Questi casi sono stati identificati attraverso il routinario monitoraggio continuo della sicurezza.

Il Tamiflu è un farmaco antivirale, contenente il principio attivo oseltamivir, che inibisce la moltiplicazione e la virulenza dei virus influenzali A e B, ed è indicato per la prevenzione e il trattamento dei sintomi dell'influenza negli adulti e nei bambini.

L'AIFA continuerà a monitorare ogni nuova informazione di sicurezza relativa al Tamiflu, particolarmente i disturbi neuropsichiatrici e, se necessario, adotterà ulteriori azioni regolatorie.

Il *Polymeal*: una strategia gustosa per ridurre le patologie cardiovascolari

Cioccolato, vino, pesce, mandorle, aglio, e frutta e verdura riducono il rischio di patologie cardiovascolari di oltre il 75%. Gli autori di un articolo pubblicato sul British Medical Journal (BMJ)¹ sostengono che siano sufficienti 150 ml di vino al giorno, 114 g di pesce quattro volte a settimana e un consumo quotidiano di 100 g di cioccolato amaro, 400 g di frutta e verdura, 2,7 g di aglio fresco, e 68 g di mandorle per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari.



Nel 2003 Wald e Law hanno introdotto il concetto di Polipillola². I due studiosi hanno selezionato sei componenti farmacologici che, modificando i diversi fattori di rischio per le patologie cardiovascolari, potrebbero ridurre, almeno dell'80%, tali patologie tra la popolazione. In generale, la comunità medica ha ben accolto il concetto di Polipillola ma ha messo in discussione i potenziali effetti avversi e i costi dell'intervento.

Obiettivo degli autori dell'articolo pubblicato nel 2004 sul BMJ¹ è quello di definire un'alternativa alla Polipillola, non farmacologica, più sicura e indubbiamente più gustosa, il *Polymeal*. Sono stati calcolati i potenziali effetti del *Polymeal* in termini di aspettativa di vita totale e aspettativa di vita con o senza patologia cardiovascolare.

Metodi

Per ottimizzare i componenti del *Polymeal* è stato utilizzato un modello dietetico evidence-based.

Su PubMed sono stati ricercati studi, su componenti non farmacologici, con diversi livelli di evidenza: trial controllati randomizzati, meta-analisi di trial controllati randomizzati e meta-analisi di studi osservazionali³. Per essere inclusi nel *Polymeal*, gli ingredienti dovevano aver riportato effetti sulla riduzione degli eventi cardiovascolari o modificazione dei fattori di rischio per patologie cardiovascolari. Gli alimenti che hanno risposto ai criteri e sono stati prescelti per essere inclusi nel *Polymeal* sono: vino, pesce, cioccolato amaro, frutta, verdura, mandorle e aglio.

Efficacia del *Polymeal*

Dalla letteratura pubblicata in materia sono state ottenute preziose informazioni sui benefici di interventi con i diversi alimenti sopra menzionati (tabella I).

Risulta che il consumo quotidiano di 150 ml di vino riduce le patologie cardiovascolari del 32% (IC 95%: 33-41)⁴. Il pesce (114 g) consumato 4 volte a settimana riduce le stesse malattie del 14% (8-19)⁵. Per quanto riguarda il consumo di cioccolato, frutta e verdura, mandorle e aglio, sono stati rilevati dati relativi a una modificazione dei fattori di rischio per patologie cardiovascolari. Cento grammi di cioccolato amaro consumati giornalmente riducono la pressione sistolica di 5,1 mm Hg e diastolica di 1,8 mm Hg⁶; simili riduzioni della pressione sanguigna corrispondono a una riduzione di eventi cardiovascolari del 21% (14-27)⁷. Un totale di 400 g di frutta e verdura

consumati giornalmente consentono una riduzione della pressione sanguigna simile a quella osservata con il cioccolato (4,0 mm Hg per la pressione sistolica e 1,5 mm Hg per quella diastolica)⁸.

Il consumo quotidiano di aglio riduce le concentrazioni di colesterolo totale di 0,44 mmol/l (17,1 mg/dl)^{9,10}. Per il *Polymeal* sono stati selezionati 2,7 g/die di aglio fresco. Il consumo di 68 g/die di mandorle consente una riduzione del colesterolo totale (10 mg/dl) equivalente alla metà di quella osservata con l'aglio^{11,12}.

È stato infine calcolato l'effetto combinato degli ingredienti del *Polymeal* moltiplicando le stime dei rischi relativi corrispondenti ad ogni alimento; si tratta dello stesso metodo impiegato per la Polipillola².

Caratteristiche della popolazione studiata

Gli effetti del *Polymeal* sono stati applicati ad una *life-table* creata utilizzando la popolazione dello studio Framingham. L'originale studio di coorte Framingham consisteva in 5209 *respondent* (2336 uomini) che risiedevano a Framingham, Massachusetts, tra il 1948 e il 1951. I partecipanti sono stati esaminati ogni due anni e la coorte è stata seguita per 46 anni¹³.

Nello studio sul *Polymeal* sono stati utilizzati tre diversi end point: end point composito di patologia cardiovascolare non fatale (angina, insufficienza coronarica, infarto del miocardio, insufficienza

“La combinazione di tutti gli ingredienti di *Polymeal* potrebbe ridurre le malattie cardiovascolari del 76%”

cardiaca congestizia, stroke, attacco ischemico transitorio, e claudicazione intermittente), malattia cardiovascolare fatale, e altre cause di decesso. Nello studio Framingham, un panel di tre medici valutava gli eventi (fatali e non fatali); era necessario un accordo tra i tre¹⁴.

Effetti del *Polymeal*

Sono state create *life-table* che prevedevano diverse tipologie di pazienti dai 50 ai 100 anni di età per tradurre gli effetti del *Polymeal* sulla riduzione degli eventi cardiovascolari (tabella I) in termini di differenza in aspettativa di vita e in aspettativa di vita con o senza malattia cardiovascolare. Le *life-table* prevedevano tre diverse tipologie di pazienti: “senza patologie cardiovascolari”, “con storia di malattia cardiovascolare”, e “decesso” (tabella II).

Risultati

La combinazione di tutti gli ingredienti del *Polymeal* potrebbe ridurre le malattie cardiovascolari del 76% (IC 95%: 63-84) (tabella I). Mentre non è certo se aumentando la quantità di ogni singolo ingrediente si aumenta l'effetto del *Polymeal*, diminuendo la quantità di questi stessi ingredienti si potrebbero ridurre gli effetti di tale combinazione di alimenti. Ad esempio, l'omissione di vino dal *Polymeal* ha l'effetto più significativo nella riduzione del rischio di malattie cardiovascolari (dal 76% al 65%). Escludere ogni altro ingrediente ha un effetto

Tabella I – Effetto degli ingredienti del *Polymeal* nel ridurre il rischio di patologie cardiovascolari.

Ingredienti	% riduzione del rischio di CVD (IC 95%)	Fonte
Vino (150 ml/die)	32 (23-41)	Di Castelnuovo et al. (MA) ⁴
Pesce (114 g 4 volte a settimana)	14 (8-19)	Whelton et al. (MA) ⁵
Cioccolato amaro (100g /die)	21 (14-27)	Taubert et al. (RCT) ⁶
Frutta e verdura (400 g/die)	21 (14-27)	John et al. (RCT) ⁸
Aglio (2,7 g/die)	25 (21-27)	Ackermann et al. (MA) ⁹
Mandorle (68 g /die)	12,5 (10,5-13,5)	Jenkins et al. (RCT) ¹¹ , Sabate et al. (RCT) ¹²
Effetto combinato	76 (63-84)	

CVD=patologia cardiovascolare; MA=metanalisi; RCT=sperimentazione controllata randomizzata.

Tabella II – Effetto del *Polymeal* sull'aspettativa di vita (in anni), stratificata per sesso, all'età di 50 anni.

Intervento	Aspettativa di vita totale		Aspettativa di vita senza CVD		Aspettativa di vita con CVD	
	Effetto	Differenza	Effetto	Differenza	Effetto	Differenza
<i>Uomini:</i>						
Nessuno	28,7	Ref	21,0	Ref	7,7	Ref
<i>Polymeal</i>	35,2	6,6	30,0	9,0	5,3	-2,4
<i>Donne:</i>						
Nessuno	34,2	Ref	26,9	Ref	7,3	Ref
<i>Polymeal</i>	39,0	4,8	35,0	8,1	4,0	-3,3

CVD=malattia cardiovascolare; Ref=valore di riferimento.

minore: si ha il 73% di riduzione senza il pesce, il 70% senza cioccolato o frutta e verdura, il 68% senza aglio e il 73% senza mandorle.

L'effetto del *Polymeal* corrisponde ad un aumento dell'aspettativa di vita totale, dell'aspettativa di vita senza patologie cardiovascolari e a una diminuzione dell'aspettativa di vita con malattie cardiovascolari, sia negli uomini sia nelle donne (tabella II).

Non è stato riportato alcun effetto avverso grave. Per il consumo di aglio sono stati riportati eventi avversi quali dolori addominali, flatulenza, reazioni allergiche⁹. Il consumo di pesce in quantità più abbondanti di quanto raccomandato nel *Polymeal* è invece legato ad un aumento delle concentrazioni di mercurio nel sangue, soprattutto se si tratta di pesce cane e pesce spada⁵.

Conclusioni

Un ulteriore vantaggio del *Polymeal* è che i suoi ingredienti possono essere assunti come pasto completo o individualmente in diversi orari del giorno. Assumere il *Polymeal* giornalmente (con un consumo di pesce da due a quattro volte la settimana) dovrebbe essere una scelta fattibile, considerato che i suoi ingredienti sono generalmente ben tollerati e apprezzati tra la popolazione generale.

Il *Polymeal* – rispetto alla polipillola – risulta un'alternativa non farmacologica sicura, efficace e gustosa per ridurre la morbilità cardiovascolare e aumentare l'aspettativa di vita nella popolazione generale, con un effetto positivo su uomini e donne con 50 anni di età.

Gli autori, infine, raccomandano ironicamente di non assumere quantità di alcool maggiori di

quelle indicate nel *Polymeal* e, considerati gli effetti collaterali dell'aglio, di evitare di assumere un pasto *Polymeal* prima di un incontro romantico.

Al di là di ogni possibile valutazione critica sull'effettiva applicabilità di questa strategia alimentare, il *Polymeal* è una riflessione e contemporaneamente un suggerimento a condurre uno stile di vita sano ed equilibrato; consumare regolarmente e nella giusta quantità alimenti i cui benefici sono noti da tempo è il primo passo, anche se non l'unico, utile a prevenire il rischio di incorrere in patologie cardiovascolari. **bif**

Cosa si conosce già su questo argomento

La prevenzione delle patologie cardiovascolari è limitata da alti costi e scarsa compliance. È stato introdotto nel 2003 il concetto di una combinazione di diversi componenti in una sola pillola (la Polipillola) per ridurre le patologie cardiovascolari di almeno l'80%. Gli interventi farmacologici non sono l'unica opzione per prevenire le patologie cardiache; anche una dieta salutare e uno stile di vita attivo riducono il rischio di malattie cardiovascolari.

Cosa aggiunge questo studio

Un pasto combinato di sette componenti alimentari (il *Polymeal*) potrebbe ridurre le malattie cardiovascolari di oltre il 75%. Cioccolato, vino, pesce, noci, aglio, frutta e verdura sono noti per avere un effetto benefico sulle patologie cardiovascolari e sono peraltro alimenti apprezzati dalla popolazione generale. Il sapere apprezzare uno stile di vita attivo e frugale può risparmiarci un futuro di pillole e ipocondria.

Bibliografia

1. Franco OH, Bonneux L, de Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004; 329: 1447-50.
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-23.
3. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (accesso verificato il 03/05/2007).
4. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-44.
5. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1119-23.
6. Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *JAMA* 2003; 290: 1029-30.
7. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
8. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1969-74.
9. Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G, Gardner CD, Morbidoni L, Lawrence VA. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2001; 161: 813-24.
10. Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent: a meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond* 1994; 28: 39-45.
11. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homo-cysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation* 2002; 106: 1327-32.
12. Sabate J, Haddad E, Tanzman JS, Jambazian P, Rajaram S. Serum lipid response to the graduated enrichment of a step I diet with almonds: a randomized feeding trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1379-84.
13. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health* 1951; 41: 279-81.
14. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham study. *Circulation* 1987; 75: 65-73.

a proposito di...**Ketorolac**

Le specialità medicinali ad uso sistemico contenenti ketorolac possono essere prescritte sia dai medici di medicina generale sia da medici specialisti mediante ricetta medica da rinnovare volta per volta (G.U. n°91/07). Per ragioni di sicurezza, è fatto obbligo alle aziende farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle predette specialità, autorizzate con procedura nazionale, di integrare gli stampati nelle sezioni relative alle controindicazioni e alle speciali avvertenze e precauzioni d'uso.

a proposito di...**Cabergolina**

La prescrizione delle specialità medicinali a base di cabergolina, comprese quelle autorizzate con procedura di mutuo riconoscimento, aventi come indicazione terapeutica il morbo di Parkinson, deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico redatto da parte di specialisti in neurologia, neuropsichiatria, geriatria e psichiatria (G.U. n°91/07). Inoltre, sulla base del suddetto piano terapeutico, con validità di 6 mesi, possono essere effettuate prescrizioni anche da parte del medico curante.

L'escalation dei costi sanitari e la salute senza prezzo

L'intervento che pubblichiamo in questo numero della rivista è in certa misura diverso dalle interviste che lo hanno preceduto nella rubrica "bene, bravo, bif". Nei numeri scorsi, infatti, abbiamo voluto conversare con alcuni autori che, insieme ad altri colleghi, avevano pubblicato su importanti riviste internazionali i risultati di ricerche originali di notevole interesse. Nei casi, per esempio, degli studi per ridefinire i livelli di evidenza utili per la formulazione di linee-guida o della ricerca sugli studi di non-inferiorità o di equivalenza, era implicita da parte della direzione di questa rivista la condivisione non solo del metodo di indagine seguito dagli autori, ma anche delle conclusioni alle quali le loro ricerche erano giunte. In questo numero del Bif, invece, abbiamo scelto di intervistare Leonard M Fleck dopo aver letto un suo intervento pubblicato su una delle più prestigiose riviste internazionali di bioetica. Nell'articolo dell'Hasting Center Report ci ha colpito soprattutto la determinazione con cui l'autore ha voluto richiamare l'attenzione su una questione di particolare attualità ed importanza ma, ciononostante, raramente affrontata in maniera organica e libera da condizionamenti e conflitti di interesse. L'auspicio è che possa svilupparsi anche nel nostro Paese un confronto aperto e sereno su queste tematiche.

Intervista a Leonard M Fleck*

In un Commento pubblicato di recente sull'Hasting Center Report, lei ha espresso riserve sulla sostenibilità dell'idea che la vita umana non abbia prezzo, facendo riferimento agli sforzi delle industrie farmaceutiche; potrebbe spiegare il suo punto di vista ai lettori del Bollettino di Informazione sui Farmaci?

Spesso, piuttosto che ricorrere al consueto argomento degli alti costi sostenuti per la ricerca, le industrie scelgono di sottolineare come la vita umana non abbia prezzo, sottintendendo ragioni morali per le decisioni riguardanti il costo dei farmaci. Sorvoliamo sull'evidente malafede che caratterizza un appello del genere, tutto a proprio vantaggio. Il punto è che in molti, nella società odierna – e forse una sostanziale maggioranza – credono che si debba pensare alla vita umana come a qualcosa che non ha prezzo. È necessario però respingere il punto di vista secondo cui abbiamo un ob-

bligo morale a spendere qualsiasi cifra per salvare tutte le vite e per garantire il tempo di vita supplementare che alcune tecnologie mediche possono promettere. Adottando una visione del genere avremmo come risultato una marcata distorsione delle priorità dell'assistenza sanitaria della nostra società, stravolgimento che non sarebbe né giusto, né solidale, né prudente.

Qualcuno potrebbe pensare che lei desideri semplicemente ritardare l'introduzione di nuovi farmaci o tecnologie...

In realtà, gli esperti di politica sanitaria concordano sul fatto che le tecnologie mediche emergenti conducono ad una escalation dei costi sanitari. Ciononostante, né loro né i cittadini pensano che l'innovazione vada arrestata o rallentata, punto di vista che condivido. Comunque, se combiniamo questa convinzione con l'idea che la vita di una persona non ha prezzo, gli esiti sono moralmente ed economicamente disastrosi.

"Impagabilità" e qualità di vita: che relazione c'è tra i due concetti?

Se la vita davvero non avesse prezzo, allora la qualità della sopravvivenza sarebbe irrilevante. La domanda dei familiari di malati giunti ad uno stadio di demenza terminale o in persistente stato vegetativo di vedere le vite dei loro cari prolungate da una terapia dialitica avrebbe lo stesso "peso" dal punto di vista morale di quello che potrebbe esprimere qualsiasi altro paziente in condizioni di salute non compromesse. In breve, il sillogismo che fa riflettere è il seguente: se la dialisi è efficace nel salvare vite umane e abbiamo deciso di finanziarne l'uso, ogni richiesta deve essere esaudita e non può essere presa alcuna decisione volta a razionarne l'utilizzo.

Le conseguenze più ampie di questo modo di pensare meritano attenzione.

Ci spieghi dunque quali lei ritiene possano essere gli effetti sul sistema sanitario...

Letteralmente dozzine di farmaci oncologici straordinariamente costosi e di dispositivi medici stanno facendo il loro ingresso sul

*Professor of Philosophy and Medical Ethics presso il Center for Ethics and Humanities in the Life Sciences della Michigan State University; fleck@msu.edu

mercato. Tutti sono "efficaci" nel prolungare vite. Ma il vantaggio in termini di sopravvivenza che possono al più garantire è spesso misurabile in settimane o in mesi, non in anni, il che si traduce in rapporti di costo-efficacia molto elevati: centinaia di migliaia di dollari per QALY (Quality-Adjusted Life Years).

I costi aggregati di tutte queste terapie possono rapidamente arrivare a decine di miliardi di dollari. Questo ha due conseguenze moralmente problematiche sul sistema: i lavoratori statunitensi perdono la loro copertura assicurativa o la vedono drasticamente ridotta; secondo, le priorità sanitarie sono deviate in maniera iniqua e negligente. Mentre i costi dell'assicurazione sanitaria per i lavoratori crescono a doppia cifra, si riducono le garanzie assicurative o si richiede un co-payment sempre più sostanziale. In ogni caso, le persone svantaggiate economicamente finiscono con l'aver minore accesso all'assistenza sanitaria necessaria, rispetto a coloro che possono continuare ad essere tutelati.

Fa un certo effetto pensare che proprio un bioeticista possa considerare moralmente insidioso assegnare alla vita un valore incalcolabile...

Il fatto è che siamo disposti senza problemi a tollerare il protrarsi di sofferenze umane evitabili per guadagnare porzioni di esistenza molto marginali compromesse da condizioni di malattia quasi certamente terminali. E, con il proliferare degli

interventi sanitari estremamente costosi e marginalmente benefici promossi dalla crociata ispirata dalla parola d'ordine della vita senza prezzo, le priorità assistenziali è probabile che diventino ancora più ambigue dal punto di vista etico.

Le sue intriganti riflessioni si soffermano anche sul particolare punto di vista che lei ritiene sia proprio di alcuni medici specialisti, non è vero?

In un'indagine recente che ha coinvolto numerosi medici oncologi, l'80% di loro riteneva opportuno spendere settanta mila dollari per una costosa farmacoterapia capace di regalare due mesi di vita ad un paziente. Non riesco a immaginare quale argomento morale possa giustificare una proposta come questa. Di sicuro non siamo nel solco di alcuna teoria di giustizia o di generosità sociale. Se si fa appello al valore della vita, allora dovremmo essere onesti nell'ammettere che solo le esistenze di chi è garantito da una buona polizza assicurativa sono davvero senza prezzo. Il resto della popolazione? Beh, il valore della vita delle altre persone sembra essere stato profondamente scontato.

Il mondo della medicina dovrebbe confrontarsi con serietà su questi argomenti: lei cosa può suggerire al riguardo?

Secondo me, è necessario un ponderato processo, prolungato e completo: per intenderci, uno di quei meeting di un paio d'ore in una sala congressi cittadina non è quel

che serve in questo caso. I cittadini devono poter conoscere in maniera onesta il problema dell'aumento esponenziale dei costi dell'assistenza sanitaria, il ruolo del progredire delle tecnologie mediche nella crescita della spesa e i benefici spesso molto marginali che tutti noi collettivamente ci troviamo a finanziare; d'altra parte, è bene si consideri l'opportunità di pensare ad operare delle scelte e alla definizione di priorità nell'ambito di un vasto arco di bisogni di assistenza sanitaria in una cornice di risorse economiche definite. Credo che i cittadini siano capaci di riflettere su questi argomenti.

Gli oncologi possono prendere posizione a favore di costosissimi farmaci antitumorali perché pensano solo al cancro. Possono ignorare (anche se non dovrebbero) la domanda su come dovrebbe agire una società che intendesse essere equa e solidale disponendo però di risorse definite per soddisfare un numero praticamente illimitato di bisogni di salute. Ma bisognerebbe domandarsi in buona coscienza se possiamo negare costosi ma risolutivi interventi contro l'artrite imponendo cinque anni di intenso dolore a questi ammalati per garantire due mesi di vita in più ad un paziente sofferente di tumore polmonare. In dibattiti pubblici di questo tipo, correttamente gestiti, avremmo la possibilità di accrescere le nostre potenzialità di ragionare in un'ottica di pubblico interesse e condividere le interpretazioni morali di ciascuno, cose di cui abbiamo bisogno come mai prima d'ora. **bif**

Reazioni. La nuova rivista di farmacovigilanza dell'AIFA



Si chiama *Reazioni* la nuova nata dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). È una rivista di farmacovigilanza che si propone come un importante strumento di lavoro per tutti gli operatori sanitari e in particolare per quelli che quotidianamente curano e assistono i malati, prescrivono e somministrano farmaci, quindi medici, odontoiatri, farmacisti, infermieri, che sono e devono sentirsi i protagonisti principali nella segnalazione delle reazioni avverse.

La situazione della farmacovigilanza in Italia

La situazione italiana nel campo della farmacovigilanza è meno sviluppata rispetto a paesi europei con maggiori tradizioni in questo campo, come Francia e Regno Unito, ma molte cose sono cambiate e stanno cambiando grazie a iniziative di sensibilizzazione al tema che solitamente non viene affrontato nel corso degli studi e che richiede perciò un'attività di informazione e formazione da parte delle istituzioni.

Secondo quanto indicato dal Centro collaborativo di Uppsala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che si occupa di monitoraggio dei farmaci, un paese con un buon sistema di rilevazione e con operatori sanitari attenti e preparati dovrebbe raccogliere ogni anno circa 300 segnalazioni di reazioni avverse per milioni di abitanti. In altre parole in Italia dovrebbero giungere centralmente all'AIFA quasi 18.000 segnalazioni, mentre nel 2006 ne sono arrivate poco più di 6000. Nel suo piccolo, *Reazioni* si pone l'obiettivo di incrementare queste segnalazioni, da una parte disseminando le informazioni che emergono dalla letteratura e dalle autorità regolatorie sui farmaci in uso, dall'altro facendo intendere agli operatori sanitari l'importanza di fare

le segnalazioni e rendendo più agevole il meccanismo stesso di segnalazione.

Vi sono indici che la situazione in Italia sta migliorando. Le segnalazioni nei primi tre mesi del 2007 sono aumentate del 50% rispetto allo stesso periodo del 2006, e sono di migliore qualità.

Un primo importante passo in Italia è stato compiuto nel 2001 con l'istituzione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), a cui sono collegate le 21 regioni, le 204 ASL, i 112 ospedali, i 38 IRCCS e le 561 aziende farmaceutiche. Le segnalazioni, inserite dai Responsabili locali della farmacovigilanza (uno per ogni ASL e Azienda ospedaliera), alimentano il database dell'AIFA e vengono trasferite ogni notte nella rete europea EudraVigilance e trimestralmente alla banca dati mondiale delle reazioni avverse dell'OMS a Uppsala.

La nuova rivista vuole essere anche uno strumento importante per tutti gli operatori coinvolti nell'attività di farmacovigilanza.

Un'anima e due corpi

Reazioni nasce con un'anima ma due corpi ben distinti che le consentono di offrire un'informazione puntuale e ricca:

1. *Reazioni cartaceo*, periodico bimestrale di 8 pagine tirato in 20.000 copie (box 1);
2. *Reazioni online*, newsletter elettronica con periodicità decadale visibile on line sulla home page del sito del Progetto ECCE (<http://aifa.progettoecce.it>).

Come detto l'anima è una, ossia gli obiettivi che si pongono le due edizioni sono identici, ma i due corpi sono completamente diversi, forniscono cioè informazioni originali: le notizie pubblicate sono diverse, per cui la lettura dell'uno completa l'altro.

Tale scelta è stata dettata dalla necessità di avere uno strumento che desse la possibilità di arrivare in tempi brevi a un alto numero di operatori sanitari (*Reazioni online*) e un altro che consentisse di approfondire maggiormente le notizie senza il

bisogno impellente di far arrivare in tempi rapidi le informazioni (*Reazioni cartaceo*).

Nella progettazione di *Reazioni* si è anche discusso sui possibili destinatari delle due versioni e si è arrivati a una strategia che dovrebbe consentire la più ampia diffusione delle notizie. La rivista cartacea viene inviata gratuitamente a tutti i responsabili dei Centri della RNF e, con il passare del tempo (si sta lavorando sull'indirizzo), a tutti gli operatori sanitari che hanno fatto almeno una segnalazione. C'è inoltre la possibilità per medici, farmacisti e infermieri di richiedere l'invio gratuito della rivista o direttamente all'AIFA, oppure entrando nel sito del Progetto ECCE dopo essersi registrati. In questi primi due mesi di vita di *Reazioni* già oltre 6000

operatori sanitari hanno chiesto attraverso il sito di ECCE di ricevere a casa l'edizione cartacea, il cui file PDF è comunque disponibile per essere stampato nel sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it).

Destinatari di *Reazioni online* sono invece tutti gli operatori sanitari indistintamente, basta che si rechino nel sito del Progetto ECCE per accedere alla rivista online, trovandone una versione in PDF in home page e una versione interattiva all'interno dopo registrazione gratuita al sito.

In un mese dalla messa online del primo numero di *Reazioni online* sono già oltre 20.000 gli operatori sanitari che hanno letto la newsletter e alcuni hanno manifestato direttamente il proprio apprezzamento (box 2). **bif**

Box 1 LA STRUTTURA DELLA RIVISTA

Otto pagine non sono molte (e c'è già chi ha chiesto di aumentare la foliazione), ma consentono di spaziare su vari temi con tagli diversi.

- La prima pagina è dedicata a opinioni e commenti, agli editoriali, con l'obiettivo di fornire spunti di riflessione e sollecitare il dibattito nel campo della farmacovigilanza.
- La seconda e terza pagina offrono al lettore un panorama della letteratura internazionale, con i relativi riferimenti bibliografici: si selezionano gli studi più rilevanti e si analizzano secondo uno schema costante che si conclude con un commento che dovrebbe aiutare il lettore a interpretare la ricerca.
- Il cuore della rivista, le pagine 4 e 5, ospita un caso di reazione avversa da farmaco coinvolgendo gli operatori sanitari, che possono inviare casi da loro visti o vissuti. Non ci si limita a descrivere quanto osservato ma viene fornita anche una breve sintesi della letteratura sull'argomento per interpretare quanto accaduto.
- La sezione successiva (pagine 6 e 7) è l'emblema della farmacovigilanza, non per nulla si chiama "Segnali" e riguarda gli allarmi che vengono dall'osservazione di cluster della medesima reazione avversa per un dato farmaco o classe di farmaci: si descrive il segnale e lo si esamina con-

sigliando anche che cosa bisogna fare per i pazienti trattati con quel farmaco per ridurre il rischio della reazione avversa.

- L'ultima pagina (pagina 8) vuole essere lo specchio dell'Italia: fornisce i dati numerici più aggiornati su quanto contenuto nel database della RNF, non solo fornendo indicazioni generali, per esempio quante sono le segnalazioni avverse in un anno in Italia e per singole regioni, ma anche facendo spaccati sulle varie classi di farmaci, per esempio il secondo numero fornisce i dati numerici su reazioni avverse da vaccini.

Box 2 QUALCHE COMMENTO LASCIATO DAI PRIMI LETTORI

- Finalmente! Una rivista di facile consultazione e allo stesso tempo di alto profilo scientifico.
- Finalmente un modo veloce e diretto per comunicare con AIFA. Era un servizio che mancava!
- Eccellente iniziativa che aumenta le conoscenze personali minimizzando gli errori.
- Trovo estremamente interessante la vostra iniziativa e credo che sviluppare in tutti i modi la cultura medica della segnalazione sia davvero importante.

Fotografare la ricerca... indipendente e dell'industria

Nel 2006 il Bollettino di Informazione sui farmaci ha lanciato il concorso: "Fotografare la ricerca". E come ci si aspettava i creatori di immagini hanno sbrigliato la loro fantasia interpretando il titolo nel suo significato più ampio: la ricerca come strumento per ampliare le proprie conoscenze attraverso la catalogazione di ricerche scientifiche, per sciogliere i nodi della conoscenza, per svelare il rischio dell'ipertensione, per individuare meticolosamente piccoli problemi. Ovviamente questa non è la ricerca, ma una sua rappresentazione. La fotografia vera della ricerca clinica in Italia viene invece fornita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attraverso due strumenti.

La fotografia della ricerca in Italia

In primo luogo, ogni anno viene pubblicato il Rapporto Nazionale della sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, nel quale vengono riportati i dati che provengono dai Comitati etici. Tra tutte le informazioni viene anche segnalato che oltre i 3/4 delle ricerche cliniche approvate è finanziato dall'industria. In secondo luogo, nel 2005 e nel 2006 l'AIFA ha pubblicato un bando per il finanziamento di ricerche indipendenti, i cui risultati possano essere utili al Servizio Sanitario Nazionale. In entrambi gli anni sono giunte oltre 400 lettere di intenti e sono stati valutati da una com-



La foto vincitrice del concorso:

Old PubMed. Segnapagina inseriti in un antico volume di Patologia medica umana.

Luca Bertinotti.

missione internazionale oltre 100 progetti. Per il bando del 2005 sono stati finanziati 54 progetti, per un totale di 35 milioni di euro.

Abbiamo quindi sotto mano la fotografia della ricerca sponsorizzata e quella della ricerca indipendente. In cosa si distinguono? In entrambi i casi viene usata la stessa macchina fotografica (la metodologia indicata dalla Good Clinical Practice) e le fotografie vengono stampate sulla stessa carta fotografica (le riviste scientifiche). Nelle ricerche finanziate dall'industria è di solito lo sponsor che sceglie lo sfondo, i soggetti che vengono ritratti e gli obiettivi per l'inquadratura. E queste scelte possono modificare profondamente il risultato finale.

Lo sfondo

Lo sfondo è il contesto in cui si dovrà svolgere la ricerca. L'industria tenderà a favorire quelle condizioni cliniche che possano esaltare il proprio farmaco; d'altra parte il ricercatore indipen-



Foto con menzione speciale della giuria:
Ricerca è... sciogliere 'nodi'.
Raffale Garribba.

dente tenderà a favorire le condizioni di incertezza che possano essere risolte con la pianificazione di ricerca.

I soggetti

La scelta di chi fotografare determinerà il risultato. L'industria tenderà a scegliere i soggetti che presumibilmente trarranno maggiori vantaggi del farmaco; d'altra parte il ricercatore indipendente tenderà a preferire quei soggetti che hanno un bisogno di salute non adeguatamente soddisfatto dalle cure disponibili.

Gli obiettivi

Gli obiettivi permettono di determinare l'inquadratura. L'industria tenderà a scegliere l'obiettivo per ottenere l'immagine da utilizzare nella commercializzazione del proprio farmaco;

Foto con menzione speciale della giuria:
Il medico della persona e la ricerca della relazione empatica: dall'high tech all'high touch.
Mario Baruchello.



Foto con menzione speciale della giuria:
Mira.
Filippo Romaniello.

d'altra parte il ricercatore indipendente tenderà a scegliere l'obiettivo che fornisca l'immagine più verosimile dell'oggetto che intende studiare. Si può usare il teleobiettivo per evidenziare particolari lontani, che sfuggono all'osservazione di medici e pazienti e sono spesso ininfluenti sull'immagine complessiva della vita o del decorso della malattia. Si può usare il grandangolo per rappresentare un'ampia gamma di pazienti, con poche caratteristiche comuni, ma molto numerosi in termini di mercato. La macro può essere invece scelta per esaltare e dare visibilità a un piccolo dettaglio che sfuggirebbe all'occhio seppur attento del clinico.

“Fotografare la ricerca”

Non possiamo aspettarci di ottenere una fotografia che descriva la ricerca. Le fotografie fatte dall'industria o da ricercatori indipendenti potranno essere diverse, anche se il soggetto è lo stesso, come sono differenti le fotografie di due artisti che interpretano lo stesso tema. Come sempre la realtà è così sfaccettata da non poter essere sintetizzata da un'immagine, da una tabella, da un documento. Ai fotografi il compito di rappresentarla, all'AIFA il compito di documentarla. A noi medici quello più arduo di capire. **bif**

Marco Bobbio,
Direttore SC Cardiologia, Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo.

La giuria del concorso si è così pronunciata sulle foto partecipanti: “Avessimo potuto, avremmo premiato tutti! Se non altro, per l'adesione entusiastica e per l'impegno. E, anche, per l'omogeneità qualitativa. In ogni caso, Old Pubmed è una foto che ci ha colpito perché semplice e pulita. Degli altri la-

vori, alcuni risultano forse più generosi e ricchi di riferimenti forti al tema scelto, più prodighi, quindi, di sensazioni intense.

Ma proprio per questo, in qualche modo, siamo stati indotti a misurare al ribasso il contributo dei segnali validi: abbiamo deciso, alla fine, di premiare chi, componendo

una struttura sorretta da poche linee e immersa in un contrapporsi di a-fuoco e non-a-fuoco, ha voluto sottrarre, fino a raggiungere, efficacemente, una possibile essenza.

Bravi tutti, comunque. Soprattutto i tre menzionati, con immagini più consuete, forse, ma ben colte, solide”.

Le altre foto giudicate come “meritevoli” sono pubblicate sul sito www.agenziafarmaco.it all'interno della sezione dedicata alle iniziative del Bif.

italian study *on* depression



STUDIO ISD

Studio Italiano sulla Depressione in Medicina Generale

- Lo studio è stato approvato e finanziato dall'AIFA nell'ambito dei bandi per la promozione della ricerca indipendente 2005-2006
- Per ulteriori informazioni rivolgersi alla segreteria scientifico-organizzativa

Dipartimento Farmaceutico, Azienda ULSS 20 Verona

Via Salvo D'Acquisto, 7 - 37122 Verona

☎ 045 807 6057 - ☎ 045 807 6099

✉ studioisd@ulss20.verona.it

Centro Studi SIFO, Consorzio Mario Negri Sud

Via Nazionale, 8/a - 66030 Santa Maria Imbaro (CH)

☎ 0872 570 302 - ☎ 0872 570 248

✉ anecchino@negrisud.it

Lo studio è promosso e coordinato dal **Gruppo di Lavoro ISD**:

• **Aziende Sanitarie Locali:**

Dipartimento Farmaceutico Azienda ULSS 20 Verona, Servizio Farmaceutico Terr. Azienda ULSS 22 Bussolengo

• **International Society of Drug Bulletins:**

Dialogo sui Farmaci – Verona, Informazione sui Farmaci – Reggio Emilia, Ricerca&Pratica – Milano

• **Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO):**

Centro Studi SIFO, Consorzio Mario Negri Sud, Segreterie Regionali Veneto-Piemonte

• **Società Scientifiche di Medicina Generale**

Centro Studi e Ricerche in MG (CSeRMEG), European General Practice Research Network (EGPRN) within World Organization of Family Doctor (Wonca)

Il problema “depressione” visto finalmente attraverso gli occhi della Medicina Generale

La comunicazione senza informazione



Il testo della vignetta è tratto da: Bartezzaghi S.

Non ne ho la più squallida idea.

Milano: Mondadori, 2006.

L'avvento dell'Information Technology ha determinato uno sconvolgimento dei punti di riferimento tradizionali, di concetti e di nozioni ormai consolidate; il libero accesso alle infor-

mazioni da parte di tutti non è, e non deve diventare, l'elogio dell'anarchia autodidatta: uno strumento infatti, se non controllato, diventa il fine del nostro operare, creando confusione nelle dinamiche conoscitive. In campo sanitario una informazione non corretta risulta ancora più pericolosa, generando disorientamento e facili illusioni. L'utente è messo di fronte ad un fenomeno che potremmo definire "comunicazione senza informazione".

Davanti a questo scenario diventa essenziale che i medici siano in grado di comunicare efficacemente e di fornire quindi una "comunicazione informata".

Lo sviluppo del consenso informato, la sempre maggiore attenzione ai diritti del malato (e della persona in quanto tale, anche quando è sana) devono spingere la classe medica a capire che è necessario che le grandi acquisizioni scientifiche e cliniche siano spiegate con chiarezza e disponibilità alla popolazione, perché l'incomprensione rappresenta il preludio della bassa adesione alle eventuali terapie.

Box

IL FILM "RIBELLI PER CASO" DI VINCENZO TERRACCIANO, 2001

■ Nel reparto di gastroenterologia di un ospedale napoletano cinque uomini aspettano che il tempo passi, che i dottori concludano le loro diagnosi e che soprattutto ne diano opportuna e tempestiva comunicazione ai pazienti. Adriano l'impiegato, Ciro il fruttivendolo, Guido il professore, Armando il bancario e Vincenzo il commerciante in vini trascorrono le giornate nella frustrazione dei pranzi senza sale e della scarsa libertà, nella continua attesa dell'arrivo del primario e della sua equipe per avere aggiornamenti sulle loro condizioni di salute. Stanchi delle minestrine e dei piatti in bianco, delusi dalla poca considerazione del personale medico nei loro confronti, decidono di organizzare

una cena, di sabato sera quando il personale è ridotto. E la cena diventerà il terreno della loro ribellione.

Le battute che seguono sono relative al dialogo finale fra Adriano e il professor Sorvino, responsabile del reparto: il primo ed ultimo confronto aperto fra il medico e il paziente.

P. "Stamattina l'ho fatta chiamare."
A. "Lo so. Stavo appunto per venire."
P. "Ho qui i risultati della sua TAC: c'è una lesione espansiva a livello della fessura splenica..."
A. "E allora?"
P. "E allora dovremo aspettare i risultati della biopsia, poi faremo una diagnosi. Ci vorrà ancora qualche giorno."

A. "No. Voglio sapere adesso."
P. "Questo non è possibile, purtroppo."
A. "Cos'è? Un modo per vendicarsi dell'altra notte?"
P. "Nella maniera più assoluta, non c'è niente di personale. È una semplice questione di prassi."
A. "Prassi?"
P. "Di prassi, sì."
A. "Arrivati a questo punto, lei mi parla ancora di prassi."
P. "Se non la seguissi lei si lamenterebbe lo stesso, no?"
A. "No, io mi lamento perché ho perso un mese della mia vita qua dentro senza avere uno straccio di diagnosi."
P. "Le ho già detto che fra qualche giorno..."
A. "Mi lamento perché al professore è stata rinviata due volte l'operazione"

L'informazione fornisce la conoscenza, la comunicazione utilizza la conoscenza per modificare i comportamenti.

Il trattamento delle notizie viene diversamente elaborato: l'informazione tende a far sapere, a far capire. La comunicazione, invece, si pone sul piano dell'azione; il processo che mette in atto sarà più o meno efficace, l'obiettivo che si prefigge sarà più o meno raggiunto in base alla risposta che verrà data dal soggetto ricevente. L'informazione al contrario non mira a far cambiare opinione o posizione, ma soltanto a fornire la conoscenza che ha effetti sul pensiero, sulla razionalità.

Comunicazione, dunque, come modifica del comportamento, informazione come arricchimento di conoscenza. **bif**

Per approfondire:

1. Balint M. The doctor, his patient and the illness. London: Tavistock Publication, 1957. Varie edizioni italiane.
2. Tolstoj L. La morte di Ivan Il'ic. Varie edizioni italiane.
3. Gawande A. Salvo complicazioni. Roma: Fusi Orari, 2005.
4. Illich I. Nemesi medica. Milano: Bruno Mondadori, 2004.

5. Bert G, Quadrino S. Parole di medici, parole di pazienti. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.
6. Spinanti S. Chi ha potere sul mio corpo? Milano: Edizioni Paoline, 1999.
7. Coulter A. Paternalism or partnership? Patients have grown up and there's no going back. BMJ 1999; 319: 719-20.
8. Barry CA, Bradley CP, Britten N, Stevenson FA, Barber N. Patient's unvoiced agendas in general practice consultations: qualitative study. BMJ 2000; 320: 1246-50.
9. Greenhalgh T, Hurwitz B. Why study narrative? BMJ 1999; 318: 48-50.
10. Gangemi M, Zanetto F, Elli P. Narrazione e prove di efficacia in medicina. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2006.
11. Céline LF. Viaggio al termine della notte. Varie edizioni italiane.

Film

1. Il posto delle fragole. Bergman I, 1957.
2. Un medico, un uomo. Haines R, 1991.
3. Caro diario. Moretti N, 1993.
4. L'olio di Lorenzo. Miller G, 1992.
5. Ribelli per caso. Terracciano V, 2001.

e adesso esce, e solo adesso, dopo due mesi, vi accorgete che Armando ha bisogno di un trapianto di fegato!"

- P. "Non abbiamo abbastanza personale."
 A. "Questo non la interessa? Non la preoccupa?"
 P. "Ma che cosa ne sa lei dell'organizzazione di un grande ospedale?! Ci sono turni da rispettare e pratiche burocratiche, liste di attesa..."
 A. "Io so solo che qua dentro non c'è rispetto e il malato viene sempre per ultimo."
 P. "Tutto quello che facciamo lo facciamo per voi. Per chi altri se no?"
 A. "Ma per favore! A lei non gliene frega niente di noi, basta vedere il calore con cui ci tratta."

P. "Non sono pagato per esservi simpatico e poi non potrei lavorare altrimenti."


- A. "Troppo facile dire questo."
 P. "La freddezza dà lucidità."
 A. "La freddezza è fredda e basta. Per voi la malattia ha solo un decorso, con un esito buono o cattivo. Mai un senso."
 P. "Senta, lei ora sta parlando di cose che non stanno né in cielo né in terra. Sta parlando di utopie, ma forse dovrei anche capirla. E poi, questa conversazione fra noi due non doveva neanche cominciare, perché io e lei siamo fatti per non parlarci. Queste sono le regole del gioco."
 A. "Io non ho paura della verità. Lo so che ho un cancro. È così?"

P. "È così. Un tumore al sistema linfatico, esteso anche all'intestino. Probabilmente è inoperabile."

- A. "Bene. È strano come succede certe volte. Stare qui dentro mi ha aperto gli occhi su come sono e non voglio più essere. Io non voglio più fare quello che dicono gli altri. Solo perché sono gli altri a dirlo, allora hanno più peso di me. Adesso farò come dico io. Se avrò coraggio, comincerò a camminare e andrò avanti, da solo. Fino alla fine. E non permetterò che siate voi a dirmi quanto tempo mi rimane e come devo impiegarlo. Tanti auguri per la sua cattedra, professore. L'anno prossimo ce la farà, sono sicuro. Ne ha tutte le qualità."

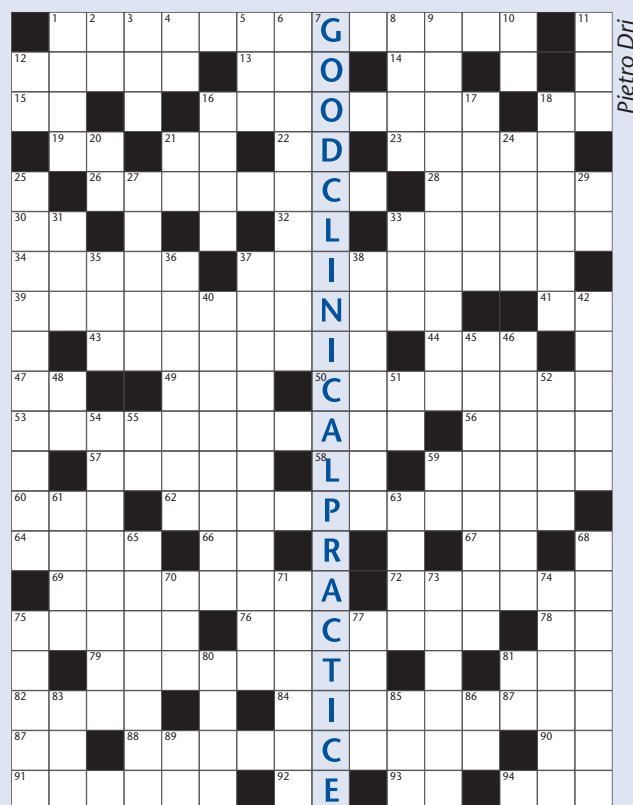
Good Clinical Practice

La Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice – GCP) è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della salute, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio e che devono prevalere sugli interessi della scienza e della società, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico. La GCP, introdotta in Italia nel testo più aggiornato nel 1997, ha l'obiettivo di fornire uno standard comune a Unione Europea (UE), Giappone, Stati Uniti, altri Stati e Organizzazione Mondiale della Sanità per facilitare la mutua accettazione dei dati clinici da parte delle relative autorità regolatorie e per far sì che le ispezioni per la verifica delle sperimentazioni dei farmaci siano condotte secondo gli stessi principi etici e metodologici. A tal fine, nell'ambito dell'Agenzia Italiana del Farmaco, opera uno specifico Ispettorato GCP che collabora con gli altri Ispettorati UE, con compiti di promozione delle GCP realizzata anche tramite cicli di formazione per gli sperimentatori.

La GCP deve essere osservata, nei principi e nei dettagli, ogniqualvolta si producano dati sperimentali a fini regolativi; almeno i principi devono essere applicati nelle sperimentazioni cliniche non a fini commerciali. In particolare la GCP fornisce indicazioni tecniche e procedurali sulle attività del Comitato etico, del promotore della sperimentazione, dello sperimentatore, del farmacista, del responsabile della qualità delle sperimentazioni, nonché sui contenuti del protocollo sperimentale e del dossier contenente le informazioni sul farmaco sperimentale. 

Per saperne di più

- D.M. 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali". G.U. n. 191 del 18 agosto 1997.
- D. lgs. n. 211 del 24 giugno 2003 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa alle applicazioni della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico". G.U. n. 184 del 9 agosto 2003 – Supplemento Ordinario n. 130.
- Attività ispettive di buona pratica clinica. Disponibile on line sul sito: www.agenziafarmaco.it - area "Produzione e controllo" (accesso verificato il 10/05/2007).



Pietro Dri

ORIZZONTALI

- 1 Incapacità di riconoscere i volti noti
- 12 Tante sono le vertebre cervicali
- 13 La porta del fegato
- 14 Unità di misura di siringhe
- 15 Ultrasuoni (acronimo)
- 16 Può occupare lo stomaco dei tricofagi
- 18 Valuta la coagulazione
- 19 Oppure
- 21 Se greco è poco più che tre
- 22 Ad alta densità (acronimo)
- 23 Con l'età sono sede di placche
- 26 Protozoi infusori
- 28 L'isola greca patria di Archiloco
- 30 Iridio
- 32 Articolo per cane
- 33 Si usa per coprire in sala operatoria
- 34 L'osso... divino
- 37 A volte segue un ictus
- 39 L'anemia da poco ferro
- 41 Gli estremi dell'ansa
- 43 Si dà in gocce
- 44 Sindrome da shock tossico (acronimo)
- 47 Prima di Capone
- 49 Dea greca dell'aurora
- 50 Fanno fettine sottilissime
- 53 Rendere inoffensivo
- 56 Celebre battaglia perduta dall'Italia in Abissinia
- 57 Vicendevole
- 58 La fine del Natale
- 59 Rane d'oltremarica
- 60 Ufficio Regionale per l'Europa (sigla)
- 62 La grafia delle arcate dentali
- 64 Impugnatura di spada
- 66 Pronome egoistico
- 67 Silicio
- 69 Se prolungata porta all'infarto
- 72 Dicesi di colpo
- 75 Ospitarono Ulisse
- 76 È nota quella paradossa
- 78 Metà atto
- 79 Può esserlo il tessuto cicatriziale
- 81 Tritolo
- 82 Manifestazione sportiva all'aperto
- 84 Di lui si conosce lo sfigmomanometro
- 87 Celeberrimo poeta dialettale milanese (iniziali)
- 88 Non consente di girare il capo
- 90 Via per iniettare (sigla)
- 91 Detestabile
- 92 Il dittongo per eccellenza
- 93 Quello verde avrebbe proprietà salutari
- 94 Rinchiude animali

VERTICALI

- 1 Va controllato nei soggetti con scompenso di cuore
- 2 Il centro di Orta
- 3 Prefisso auricolare
- 4 Qualora
- 5 Lo sono alcune meningi
- 6 Forma di demenza
- 7 **La buona pratica clinica**
- 8 Tonalità di giallo
- 9 Fannullone
- 10 Anatomia patologica (acronimo)
- 11 C'è quello di ferri chirurgici
- 12 Sopra
- 16 Errore metodologico
- 17 Via per pillole e pastiglie
- 18 Un tempo era usata per sciroppi contro asma e tosse
- 20 Dipartimento Prevenzione (sigla)
- 21 Parma
- 24 Batte la doppia coppia
- 25 Convincere a desistere
- 27 Padre di Agamennone e Menelao
- 29 Sondrio
- 31 Raggi poetici
- 33 Consente diagnosi e stadiazioni (acronimo)
- 35 Centri per il controllo delle malattie di Atlanta (acronimo)
- 36 Nell'intestino c'è quello a spazzola
- 37 Viene spesso fatta durante il parto
- 38 Malattia delle gengive
- 40 Cetrioli di mare
- 42 Altrimenti detto
- 45 Capo amministrativo nella Russia zarista
- 46 Il peccato che sconta Brunetto Latini nel XV canto dell'Inferno
- 48 Si usa nella depressione (simbolo)
- 51 Metà del giorno passato
- 52 Pianta alpestre delle conifere
- 54 Togliere gli angoli
- 55 Oro
- 59 Simbolo del piede
- 61 Il Wiesel premio Nobel per la pace nel 1986
- 63 Genere per detective
- 65 Può essere grave
- 68 Per Bergman lo era il sigillo
- 70 Prima di parade
- 71 La più grande penisola croata
- 73 Chiacchiericci
- 74 Può essere del disco
- 75 C'è quello di Sant'Antonio
- 77 Gamete femminile degli animali a riproduzione sessuata
- 80 Malattia da farmaci orfani
- 81 Si usa nella scintigrafia (simbolo)
- 83 Tubercolina
- 85 Una delle transaminasi
- 86 La fine del protozoo
- 89 Una via di somministrazione

Se ne vedono di tutti i colori

Penne, borse, congressi e libri nella percezione dei lettori del Bif

Gli stand regalavano palle da golf, penne stilografiche, torce a forma di penna, berretti da baseball, adesivi, caramelle: tutte cose che portavano stampato il nome della ditta, naturalmente, e che ti venivano offerte insieme a una lunga tirata e a un opuscolo su qualche novità tecnologica che la ditta stava commercializzando. Probabilmente penserete che dei chirurghi che guadagnavano milioni siano superiori a questo tipo di piccola corruzione. Ma vi sbagliate¹.

Il racconto di Atul Gawande, chirurgo statunitense, su un congresso nazionale di Chirurgia, non dice molto di nuovo a chi di congressi – e di gadget, cene sociali, programmi per gli accompagnatori, giovani standiste glamour – ne ha visti a decine. Ma il giovane medico bostoniano, collaboratore di una tra le più intelligenti riviste del mondo, il *New Yorker*, aggiunge una frase illuminante: “Il nostro è un mondo che neanche le nostre famiglie capiscono”.

È difficile, in effetti, comprendere la ragione che può portare un professionista stimato a fare una fila di venti minuti ad uno stand farmaceutico per ritirare in dono una borsa di tela con il marchio colorato di un'azienda o riempirsi le tasche di penne in tutto simili a quelle che riceviamo in omaggio dall'elettrauto sotto casa; quelle stesse biro che, spuntando dal taschino del dottore che transita nella sala d'attesa dell'ambu-

latorio, ci inducono a riflettere sulla pur casuale coincidenza tra il nome del farmaco stampato sulla penna e quello del medicinale con il quale da tempo siamo in cura...

C'è poco da fare. Il dibattito sui regali dell'industria ai medici ha più di una ragion d'essere ed è destinato a proseguire. Negli ultimi anni, in diversi Paesi sono stati diffusi codici di autoregolamentazione e documenti regolatori che hanno cercato di guidare il comportamento degli operatori sanitari e delle industrie. Del resto, diverse ricerche hanno stabilito che il rapporto con gli informatori scientifici del farmaco è legato ad un aumento di comportamenti prescrittivi inappropriati², alla richiesta di inclusione di medicinali nei prontuari terapeutici aziendali³, ad un uso ridotto dei medicinali equivalenti⁴, ad un'adozione più rapida e, probabilmente, non sempre giustificata di prodotti di più recente immissione sul mercato^{5,6}, nonché ad una crescita complessiva della spesa farmaceutica⁷. L'elenco di effetti collaterali potrebbe continuare, come leggiamo sulle pagine di alcuni libri utili ed interessanti⁸⁻¹¹.

Un sacco di soldi

Dati statunitensi che sono ormai da aggiornare, adeguandoli ad un contesto ancora più competitivo, indicano in oltre 13 miliardi di dollari l'entità dell'investimento promozionale delle industrie in azioni direttamente rivolte al medico⁸. La crescita costante di questi valori lascerebbe supporre che il denaro investito dall'industria garantisca un buon rendimento. Eppure gran parte dei medici si ritiene non influenzabile da tali attività promozionali^{9,10}. I dubbi, semmai, riguardano la suscettibilità dei colleghi. Studi di psicologia sociale ci dicono che lo scopo prevalente di un regalo è consolidare l'identità del donatore nella mente di chi lo riceve¹¹; questo è probabilmente vero nel caso di gadget di valore modesto, talvolta vistosamente marchiati. Al contrario, omaggi di costo elevato sembrano voler indurre nel medico un “obbligo” a sdebitarsi o a



ricambiare la cortesia. Doni diversi hanno dunque obiettivi almeno in parte differenti. Se è così anche nella percezione di medici e farmacisti che leggono il *Bollettino di informazione sui farmaci* abbiamo provato a scoprirlo chiedendolo ai lettori che avevano risposto all'iniziativa **Tre penne (sponsorizzate) per una penna (del Bif)**.

Proprio dalle penne, allora, conviene partire: nonostante chi ha risposto al sondaggio abbia anche rispedito tre penne all'indirizzo della redazione, a uno su tre (31%) dei lettori le penne "fanno comodo" al punto di tenerle nel taschino del camice; in un quarto dei casi (26%) finiscono nella cartella dei figli; in generale l'oggetto-penna è considerato un dono appropriato da più della metà dei lettori (ricordiamolo: i più intransigenti, forse, quelli che hanno restituito le coloratissime penne sponsorizzate al nostro indirizzo). Una cosa è stata decisamente più sconsigliata della penna: una borsa con il marchio aziendale: nel 70% sembrerebbe da rifiutare, anche se il 5% dei partecipanti al sondaggio l'ha definita addirittura "molto appropriata". Inutile invitare ad una cena "condita" da una conferenza la metà dei "responders": è sicuro che non accetterebbero (l'altra metà sì, però). Aumenta la disponibilità se l'invito riguarda un congresso: il rimborso delle spese è molto o abbastanza appropriato per il 62% dei lettori; eguale percezione di opportunità per il dono di un ricettario o di un altro strumento finalizzato alla clinica.

Il terreno sul quale i lettori non si dividono ma sembrano approdare ad una visione condivisa è quello dell'informazione medico-scientifica: un testo di consultazione collegabile all'attività del medico o del farmacista è giudicato positivamente dal 94% di chi ha risposto (addirittura molto appropriato nel 69% dei casi); anche un reprint da un periodico è adeguato per il 90% dei lettori ("molto" 46%, abbastanza 44%).

Nel 60% dei questionari compilati si sostiene che spesso o molto spesso gli operatori sanitari sono condizionati nelle loro decisioni cliniche dai doni ricevuti; poca attenzione al "valore", però: neanche un quarto dei lettori sottoscrive la frase secondo la quale "un dono che ha valore elevato è sempre sconsigliato" e meno di un quinto condivide l'affermazione per cui "un dono ricevuto da un'industria è sempre sconsigliato perché si traduce in costi maggiori per i cittadini".

Infine: l'81% dei partecipanti al sondaggio non trova imbarazzante farsi vedere con una penna pubblicitaria nella tasca: e se il nostro fosse davvero un mondo a parte? **bif**

Bibliografia

1. Gawande A. Salvo complicazioni. Roma: Fusi orari, 2005.
2. Haayer F. Rational prescribing and sources of information. *Soc Sci Med* 1982;16: 2017-23.
3. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their who requested addition to a hospital formulary. *JAMA* 1994; 271: 684-6.
4. Bower AD, Burkett GL. Family physicians and generic drugs. *J Family Pract* 1987; 24: 612-6.
5. Peay MY, Peay ER. The role of commercial sources in the adoption of a new drug. *Soc Sci Med* 1988; 26: 1183-9.
6. Orlowsky JP, Wateska I. The effects of pharmaceutical firm; cit. Kassirer J. *On the take*. New York: Oxford University Press, 2005.
7. Caudill TS, Johnson MS, Rich EC, et al. Physicians, pharmaceutical sales representatives and the cost of prescribing. *Arch Fam Med* 1996; 5: 201-6.
8. National Institute HealthCare Management. Prescription drugs mass media advertising, www.nihcm.org/pharm.html/
9. Banks J, Mainous A. Attitudes of medical school faculty towards gifts from the pharmaceutical industry. *Academic Medicine* 1992; 69: 610-1.
10. Steinman MA, Shilipack MG, McPhee SJ. On principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotion. *Am J Med* 2001; 110: 551-7.
11. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* 2003; 290: 252-5.

Le penne sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche ricevute con la campagna "Tre penne per una BIF" sono state donate all'Associazione di volontariato PUER di Roma che aiuta e sostiene l'infanzia in difficoltà, per qualsiasi causa, in ogni parte del mondo.

Le penne donate saranno consegnate ad alcuni orfanotrofi della Bielorussia, la nazione più contaminata a seguito del disastro di Chernobyl del 1986. L'Associazione PUER assiste i bambini residenti nelle zone inquinate con diversi progetti in loro favore: soggiorni di risanamento, aiuti agli istituti, costruzione di case famiglia, adozioni a distanza.

È stato scelto di donare le penne ad un paese che utilizza un alfabeto diverso dal nostro, la Bielorussia, in modo che le penne sponsorizzate con i nostri caratteri alfabetici perdano quanto più possibile il loro valore promozionale.