

bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XII - N. 3 2005

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

EDITORIALE

- 97 Nasce prima il farmaco o la malattia?

PANORAMI E PERCORSI

- 99 Una nuova banca dati per la "Tracciabilità del farmaco"

AGGIORNAMENTI

- 102 I farmaci anticoagulanti nella fibrillazione atriale

FARMACOVIGILANZA

- 110 La Dichiarazione di Berlino
- 114 Farmaci per la disfunzione erettile: occorre vederci chiaro

FARMACOUTILIZZAZIONE

- 116 Chiamateli "equivalenti"! I generici in Italia nel 2005
- 121 L'uso dei farmaci in Italia nel 2004. Il quinto Rapporto nazionale dell'OsMed

LA GALLERIA

- 126 Comunicare il rischio in medicina, dialogare sul rischio per la salute

FARSI UN'IDEA

- 130 Trasparenza delle sperimentazioni cliniche

ATTIVITÀ EDITORIALI DELL'AIFA

- 131 Sulla scrivania dei medici di famiglia il nuovo *Clinical Evidence*

STRUMENTI DEL MESTIERE

- 133 La presentazione in PowerPoint (II parte)





bollettino d'informazione sui farmaci

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

Direttore responsabile
Nello Martini

Direttore scientifico
Antonio Addis

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

Redazione
Elisabetta Neri
Linda Pierattini
Francesca Rocchi
Carmela Santuccio
Valeria Severi

Segreteria di Redazione
Monica Pirri

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

Progetto grafico
e impaginazione
Doppiosegno snc

Stampa
Istituto Poligrafico
e Zecca dello Stato

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

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

Questo numero è stato chiuso
in luglio 2005.

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

Redazione Bollettino
d'Informazione sui Farmaci
Agenzia Italiana del Farmaco
Ministero della Salute
Via della Sierra Nevada, 60
00144 Roma
Fax 06 59784657
bif@sanita.it
www.ministerosalute.it/medicinali/
informazioneFarmaci/pgHome.jsp

Le comunicazioni relative a variazioni di indirizzo dovranno essere inoltrate utilizzando l'apposita scheda di variazione dei dati anagrafici pubblicata all'interno della rivista.

A questo numero, oltre ai componenti del comitato scientifico e della redazione, hanno contribuito:
P. Amato, W. Bergamaschi, C. Biffoli, L. Bozzini, A. Confente, R. Cuscito, L. De Fiore, E. Donnarumma, P. Dri, R. Joppi, A. Liberati, M.R. Luppino, E. Matarangolo, I. Pagano, P. Rossi, R. Satolli, C. Tomino

EDITORIALE

Nasce prima il farmaco o la malattia?

Chi non va di corpo spontaneamente almeno tre volte la settimana da oltre sei mesi è affetto da stitichezza cronica. Chi l'ha detto? È una delle definizioni che vanno sotto il nome di "criteri di Roma" e che sono opera di vari team di esperti; costoro si riuniscono periodicamente nella città eterna per inquadrare i disturbi funzionali dell'intestino e hanno descritto sinora 21 entità nosologiche su cinque diverse regioni anatomiche del tratto gastroenterico.

La rilevanza di questa impresa si può apprezzare, per esempio, sulla base di uno studio appena pubblicato. Un trial randomizzato e controllato a doppio cieco con placebo ha appurato che il tegaserod (agonista dei recettori della serotonina-4, in commercio negli USA) produce una evacuazione spontanea in più ogni due settimane in chi soffre di stitichezza cronica, al costo di circa 100 \$ per "evento" aggiuntivo. Sulla base di evidenze come questa verrà presto approvato anche in Europa.

Chi sorride, si ricreda. Questo farmaco è un blockbuster, che dovrebbe rendere 1 miliardo di dollari di fatturato l'anno al produttore. Con queste prospettive di mercato, si spiega la generosità con cui molte case farmaceutiche hanno finanziato sin dalla fine degli anni Ottanta i gruppi di specialisti che si riunivano a Roma, come pure le associazioni di pazienti che si sono andate costituendo per condurre azioni di lobby, sino a federarsi nell'International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders, i cui fondi derivano per più del 90% dall'industria.

È un fiume di denaro che da quasi venti anni alimenta e indirizza le attività degli specialisti che stabiliscono le definizioni e gli standard, dei medici che devono applicarli e dei pazienti che promuovono la consapevolezza sui disturbi dell'alvo e sulla loro importanza.

La ricompensa per alcuni degli investitori sembrava già a portata di mano nel 2000, quando la Food and Drug Administration approvò l'alosetron, un farmaco indicato per la sindrome dell'intestino irritabile a prevalenza diarroica. Ma pochi mesi dopo il prodotto venne prima ritirato, per la segnalazione di gravi effetti collaterali tra cui alcuni casi di grave colite

ischemica, e poi riammesso in commercio con severe restrizioni. Ora la storia si ripete, perché anche il tegaserod, indicato invece per la forma a prevalente stitichezza, è bersagliato dalla segnalazione di importanti effetti avversi, tra cui grave diarrea e ischemia.

Strategie per un blockbuster

Intanto, sin dal 2002 sul British Medical Journal erano comparse rivelazioni, tratte da documenti riservati di agenzie di comunicazione, sulle strategie utilizzate dai produttori di farmaci per inculcare nella mente dei medici e dei pazienti la sindrome dell'intestino irritabile "come uno stato di malattia a sé stante e rilevante" e "come una patologia frequente e riconosciuta".

La prima mossa, a livello locale, consiste nel costituire un *advisory board*, nel quale figurino anche opinion leader riconosciuti. Poi si passa a sviluppare "linee-guida di buona pratica", a diffondere tra i medici una newsletter, ad avviare un programma di "sostegno per i pazienti", sino a convincere tutti che la sindrome dell'intestino irritabile è una "malattia seria e credibile".

Riviste specializzate come Pharmaceutical Marketing spiegano che questa strategia è la più adatta per preparare le condizioni necessarie alla creazione di un blockbuster (una molecola capace di creare ricavi per oltre un miliardo di dollari l'anno), obiettivo cui i colossi del farmaco non possono rinunciare, pena la perdita di posizioni. Si tratta propriamente di "vendere" innanzitutto una malattia (*disease mongering* è il crudo termine anglosassone), per creare un mercato potenziale sufficientemente ampio ai prodotti che verranno in seguito lanciati.

Nella vicenda della sindrome dell'intestino irritabile ciò è stato realizzato con il percorso dei "criteri di Roma", in altri contesti si è provveduto all'inserimento di una nuova entità e della sua definizione in repertori come il Diagnostic and Statistical Manual o l'International Classification of Disease. In tutti i casi è necessaria un'azione coordinata sui panel di esperti e sugli opinion leader del settore, che infatti risultano avere legami

molto stretti con le industrie interessate in un'alta percentuale dei casi.

Si arriva così a riformulare diverse esperienze esistenziali in termini funzionali a progetti di marketing, come è stato ben analizzato nel già citato articolo del British Medical Journal, da cui si riportano alcune trasformazioni dimostrative.

- La calvizie: da inconveniente ordinario a problema medico.
- La fobia sociale: da malessere sociale o personale a disturbo psichico.
- La disfunzione erettile: da difficoltà occasionale a patologia frequente e diffusa.
- I disturbi dell'alvo: da fastidi leggeri a sintomi di malattie gravi.
- La rarefazione dell'osso: da fattore di rischio a malattia.

Da problema a malattia

Sono molti gli esempi di farmaci in cerca di malattia, come personaggi pirandelliani.

Il meccanismo è ormai ben oliato e non comporta che una entità nosologica venga inventata di sana pianta. Anzi, la cosa fila meglio se si parte da un problema reale, ma lo si ridefinisce opportunamente. L'osteoporosi è un processo fisiologico legato all'età, e rappresenta realmente uno dei tanti fattori di rischio di fratture. La si reinterpreta prima come malattia e se ne dà poi una definizione su base strumentale che conferisce alla diagnosi un elemento di obiettività, stabilendo una soglia quantitativa necessariamente arbitraria. In questo modo risulta facile raggiungere tre obiettivi, tutti importanti per il mercato:


- si riconduce la prevenzione delle fratture (vero obiettivo di salute) al solo rinsaldamento delle ossa;
- si riduce la molteplicità di possibili interventi per rendere salde le ossa ai soli farmaci;
- si aumenta il numero di soggetti da trattare per scongiurare una singola frattura.

Questo ultimo elemento, che costituisce una misura del "mercato potenziale", può essere poi ciclicamente incrementato attraverso proposte di riduzione della soglia oltre la quale si ritiene indicato il trattamento. Poiché la funzione di rischio è in genere di tipo continuo, è sempre possibile formulare due affermazioni comunque vere:

- esiste un rischio anche sotto la soglia;
- anche se questo rischio è minore, riguarda un più alto numero di casi che si potrebbero prevenire.

Un esempio importante in cui fattori di rischio sono stati concettualizzati come malattie, e poi definiti sulla base di soglie quantitative, che vengono periodicamente rivedute al ribasso sulla base delle affermazioni suddette, è quello degli incidenti cardiovascolari: per colesterolo, pressione arteriosa e glicemia negli ultimi venti anni sono stati proposti numerosi livelli di intervento, capaci di coinvolgere di volta in volta popolazioni da trattare sempre più ampie.

Anche per questi processi di definizione "quantitativa" di malattie, l'intervento dell'industria è stato costante e capillare.

I sociologi e gli antropologi sono arrivati negli ultimi decenni a dimostrare che i concetti di malattia e le relative definizioni sono costrutti sociali, e come tali storicamente ed etnicamente variabili; si assiste però oggi al fenomeno inedito della costruzione industriale della malattia, in genere su scala globale e con finalità commerciali. 

Bibliografia

- 1 Rome II: diagnostic criteria for the functional gastrointestinal disorders. www.romecriteria.org/history.htm
- 2 Kamm MA, Muller-Lissner S, Talley NJ, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double blind, placebo controlled multinational study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 362-72.
- 3 Kassirer JP. On the take. How medicine's complicity with big business can endanger your health. Oxford: University Press; 2005: 95-6.
- 4 Woollorton E. Tegaserod (Zelnorm) for irritable bowel syndrome: reports of serious diarrhea and intestinal ischemia. *CMAJ* 2004; 170: 1908.
- 5 Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886-90.
- 6 Cook J. Practical guide to medical education. *Pharmaceutical Marketing* 2001; 6: 14-22.
- 7 Tombesi M. La prevenzione nella pratica clinica. Torino: UTET, in press.
- 8 Chobanian A, Bakris GL, Black HL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- 9 Grundy SM. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227. <http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep.htm>
- 10 Good B. Medicine, rationality and experience. Cambridge: University Press; 1994: 52-62.

PANORAMI E PERCORSI

Una nuova banca dati per la "Tracciabilità del farmaco"

Il progetto

Al fine di monitorare nell'intero ciclo distributivo i medicinali immessi in commercio in Italia, il Ministero della Salute ha attivato il progetto "Tracciabilità del farmaco" che prevede l'istituzione, presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), di una banca dati centrale (BDC) a cui ciascun attore della filiera è tenuto a trasmettere, dopo averle archiviate, le informazioni sulle movimentazioni delle confezioni di prodotti medicinali.

Formalmente avviato nel gennaio 2005, con la pubblicazione sulla G.U. del Decreto del Ministero della Salute (D.M.) del 15 luglio 2004, il progetto si prefigge di localizzare in tempo reale la presenza di ogni singola confezione sul territorio nazionale e di tracciare i suoi percorsi nel sistema produttivo, distributivo e di smaltimento, attraverso il "tracking" del bollino numerato che i produttori hanno l'obbligo di applicare su tutte le confezioni di medicinali.

Il bollino riporta le informazioni identificative della confezione, quali il codice dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), il nome commerciale del farmaco, il titolare dell'AIC e il numero progressivo univoco.

Il progetto si colloca nell'ambito dell'applicazione delle disposizioni previste dalla Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio. Tale direttiva costituisce il primo atto normativo rilevante ai fini della tracciabilità del farmaco recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano che, al punto 35 dell'introduzione, recita: "È opportuno esercitare un controllo su tutta la catena di distribuzione dei medicinali, dalla loro fabbricazione o importazione nella Comunità fino alla fornitura al pubblico, così da garantire che i medicinali stessi siano conservati, trasportati e manipolati in condizioni adeguate; le disposizioni, la cui adozione risulta opportuna a tale scopo, agevoleranno notevolmente il ritiro dal mercato dei

prodotti difettosi e consentiranno di lottare in modo più efficace contro le contraffazioni".

L'Italia è il primo paese che si è adeguato emanando una serie di norme coerenti con lo spirito della Direttiva (box).

Le fasi di attuazione

L'ambito di applicazione del D.M. 15 luglio 2004 include tutti i medicinali (classi A, C, H, OTC e SOP) e tutti i soggetti coinvolti nel ciclo di vita del bollino, dalla stampa alla dispensazione o smaltimento: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, produttori, depositari, grossisti, smaltitori, farmacie aperte al pubblico, centri sanitari autorizzati.

Al fine di introdurre il progetto in modo sostenibile da parte dei diversi attori coinvolti, il Ministero della Salute, in collaborazione con l'AIFA, ha messo a punto un programma di attuazione in fasi successive, ognuna delle quali caratterizzata da un graduale processo di completamento. Ciò per garantire i primi risultati in tempi brevi e una riduzione dell'impatto del sistema sui diversi soggetti.

Per consentire a tutte le aziende di aderire al progetto in modo completo, il Ministero della Salute e l'AIFA hanno condotto numerosi incontri con i rappresentanti delle associazioni di produttori e distributori, convenendo che la fase di prima attuazione, avviata il 1 giugno 2005, sia a sua volta distinta in due sottofasi, da concludersi rispettivamente il 30 giugno e 30 settembre 2005 (figura 1).

In particolare, l'approccio seguito per la fase di prima attuazione si basa sul presupposto di risultare poco invasivo rispetto alle attività già svolte dai diversi soggetti, attraverso la richiesta di informazioni attualmente gestite dagli stessi. Pertanto, nella sottofase 1, sono state previste in alcuni casi delle modalità operative semplificate o delle specifiche deroghe rispetto a quella che

sarà la successiva fase a regime.

In questa sottofase le informazioni da comunicare in relazione alle movimentazioni dei medicinali sono le seguenti:

- identificativo del mittente e del destinatario;
- identificativo del tipo di movimentazione;
- lotto di produzione e data di scadenza;
- valore economico delle forniture dei medicinali alle strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o private accreditate, con esclusione delle farmacie aperte al pubblico;
- altre informazioni utili all'identificazione della singola trasmissione alla BDC.

Il dettaglio dei dati da trasmettere è riportato nella documentazione che illustra le specifiche tecniche dei tracciati, disponibile all'indirizzo www.ministerosalute.it/nsis/nsis.jsp, nella sezione "formato elettronico della trasmissione".

Sullo stesso sito Internet sono pubblicate anche tutte le informazioni relative alle modalità di adempimento delle operazioni da parte dei soggetti coinvolti.

Inoltre, per la gestione delle numerose richieste di chiarimenti che continuano a pervenire all'AIFA e al Ministero della Salute, sono stati messi a disposizione degli utenti il numero verde del servizio Farmaci-line e la casella di posta elettronica traccia.farmaco@sanita.it

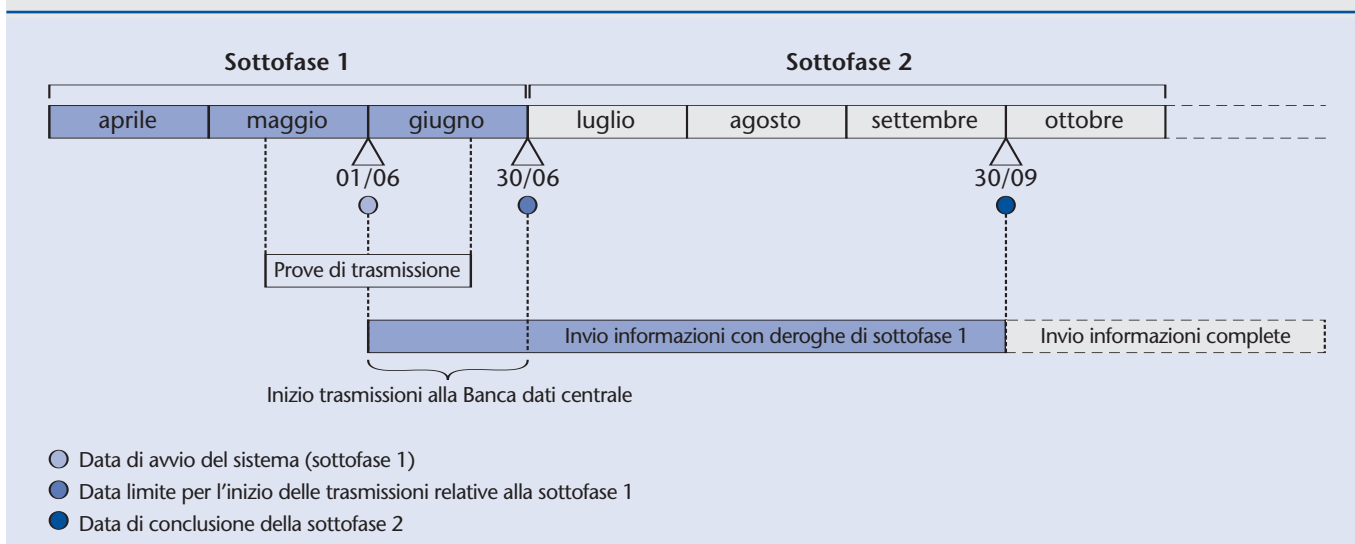
Le risposte alle domande più frequenti sono state pubblicate nella sezione FAQ, in modo da consentirne una più ampia diffusione.

Conclusioni

L'efficienza e il successo del progetto di "Tracciabilità del farmaco" sono legati ad alcuni principi di fondo su cui si basa la strategia che Ministero della Salute e AIFA hanno adottato e continueranno a perseguire per rendere operativo il sistema complessivo:

- **Adozione di un approccio a stadi con rilasci successivi**, finalizzato a favorire il graduale raggiungimento degli obiettivi finali del sistema.
- **Definizione di una modalità condivisa per il passaggio dalla fase transitoria alla fase a regime**: tutti gli attori che fanno parte della filiera distributiva parteciperanno all'attività di monitoraggio della fase di prima attuazione e di messa a punto della soluzione definitiva, per il pieno raggiungimento dell'obiettivo finale.
- **Collocazione del sistema di tracciabilità all'interno del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS)**: vista l'applicazione del sistema di tracciabilità a tutte le confezioni in commercio, si potrà disporre di una base dati grazie alla quale sarà possibile analizzare le dinamiche di spesa, di consumo, di appropriatezza d'uso e di prescrizione. La nuova banca dati permetterà di

Figura 1 – Le fasi di attuazione.



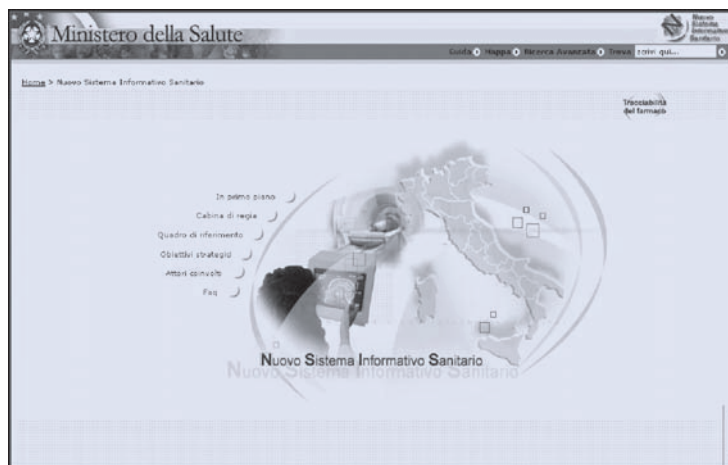


Figura 2 – Home page sviluppata dal Nuovo Sistema Informativo Sanitario per la “Tracciabilità del farmaco”.

valutare i diversi fenomeni distributivi e svolgere funzioni di salute pubblica.

L’obiettivo che ha ispirato l’intervento è, infatti, il rafforzamento delle misure per il contrasto delle possibili frodi nel commercio dei farmaci. Tuttavia, questo nuovo flusso di dati consentirà la disponibilità di informazioni sul mercato ospedaliero, sulla distribuzione diretta, ecc., dati che diventano fondamentali per gli attori interessati ed il raggiungimento dei relativi obiettivi perseguiti. Il NSIS metterà così a disposizione del livello nazionale:

- un’anagrafe unica dei medicinali;
 - un sistema di monitoraggio del “ciclo di vita” dei medicinali;
 - un sistema di analisi dell’impiego dei medicinali (con particolare focus alle strutture sanitarie).
- **Apertura alla sperimentazione di modalità innovative**, ponendo la massima attenzione alle nuove tecnologie (es. radio frequency identification – RFID) che, attraverso sperimentazioni, dovessero rivelarsi delle valide soluzioni alternative al bollino. **bif**

BOX RIFERIMENTI NORMATIVI

■ D.M. 15 luglio 2004

Istituzione, presso l’Agenzia Italiana del Farmaco, di una banca dati centrale finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all’interno del sistema distributivo (G.U. n. 2 del 04.01.2005).

■ L. 1° marzo 2002, n. 39

Disposizioni per l’adempimento di obblighi derivanti dall’appartenenza dell’Italia alla Comunità europea (Legge comunitaria

2001. G.U. n. 72 del 26.03.2002, Suppl. Ordinario n. 54). Art. 40: modifica al decreto legislativo 30.12.1992, n. 540, in materia di etichettatura dei medicinali per uso umano.

■ D.M. 2 agosto 2001

Numerazione progressiva dei bollini apposti sulle confezioni dei medicinali erogabili dal Servizio Sanitario Nazionale (G.U. n. 270 del 20.11.2001).

■ L. 23 dicembre 1998, n. 448

Art. 68, commi 7-11: istituzione dell’Osservatorio nazionale sull’impiego dei medicinali (G.U. n. 302 del 29.12.1998 - Suppl. Ordinario n. 210).

■ D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 540

Attuazione della direttiva 92/27/CEE concernente l’etichettatura ed il foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano (G.U. n. 7 dell’11.01.1993, Suppl. Ordinario n. 5).

AGGIORNAMENTI

I farmaci anticoagulanti nella fibrillazione atriale

Riassunto

Introduzione. La fibrillazione atriale (FA) è la più comune fra le aritmie cardiache, con una prevalenza compresa fra 5-8% nei soggetti con più di 69 anni. Il tromboembolismo venoso e l'ictus in particolare rappresentano la maggiore causa (13%) di morbi-mortalità associate alla FA.

Obiettivi. Il presente articolo offre una revisione delle evidenze relative all'efficacia della terapia anticoagulante nella prevenzione dell'ictus in soggetti affetti da FA e un'analisi dei principali problemi legati al suo impiego. Viene inoltre presentata una breve panoramica degli studi già pubblicati e di quelli attualmente in corso relativi ai nuovi anticoagulanti.

Metodi. È stata condotta una ricerca bibliografica consultando PubMed, la Cochrane Library e la banca dati R&D Insight. Per la ricerca degli studi attualmente in corso sono stati consultati l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (AIFA) e i principali registri internazionali.

Risultati. Dall'analisi della letteratura emerge che warfarin rispetto al placebo riduce il rischio di ictus del 70%, a fronte di un incremento del rischio di 2,4 volte, mentre ASA riduce il rischio di ictus del 26% senza incrementare il rischio di emorragia. Nonostante le evidenze cliniche siano a favore dell'impiego di warfarin, il trattamento rimane ancora subottimale, soprattutto per il timore di insorgenza di emorragie. Per superare tale difficoltà sono attualmente in studio strategie di auto-misurazione dell'INR, fattore chiave per il monitoraggio di una corretta terapia anticoagulante.

Sono stati recentemente sviluppati farmaci alternativi quali indobufene e ximelagatran, che però non sono risultati particolarmente promettenti sul piano dell'efficacia. Attualmente sono in corso due studi clinici vs warfarin: il primo valuta l'efficacia di idraparinux, il secondo quella di clopidogrel in associazione con ASA nel ridurre l'incidenza di ictus.

Conclusioni. Nonostante il warfarin rappresenti la terapia di prima scelta, il trattamento

dei pazienti a rischio rimane subottimale. Un aiuto per ottimizzare la gestione della terapia anticoagulante orale potrebbe venire dagli studi che si ripropongono lo sviluppo di strategie di auto-misurazione dell'INR.

Di estremo interesse risulta anche lo sviluppo di nuovi farmaci. Tuttavia la scelta del disegno di non inferiorità adottata per verificare l'efficacia di questi nuovi prodotti rispetto a warfarin pone un importante interrogativo etico: possiamo ragionevolmente accettare un incremento del 20-50% di ictus ed affermare che il nuovo trattamento non è peggiore di warfarin?

Abstract

Background. Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice and affects from 5% to 8% of patients over 69 years. Thromboembolism and stroke are the major cause of morbidity and mortality associated with AF. The rate of stroke in AF may be as high as 13%/year.

Objectives. Aims of this article are to review the evidence supporting anticoagulation therapy for prevention of thromboembolism in AF, to point out the problems related to anticoagulation therapy in AF; to summarise the already existing evidence of new anticoagulants and to give an overview of the ongoing trials new anticoagulation therapies in AF.

Methods. We searched PubMed, the Cochrane Library, the Cochrane Controlled trials Registry, the R&D Insight database, the Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (AIFA) and The Clinical Trials Registry.

Results. Pooled data from trials comparing antithrombotic treatment with placebo have shown that warfarin reduces the risk of stroke by 70% and mortality by 10%, while the risk of major haemorrhage increases by a factor of 2.4. ASA reduces stroke risk by 26% possibly without major bleeding. Despite its efficacy, warfarin is still under-prescribed, particularly because increased risk of haemorrhagic complications. In order to improve the quality of anticoagulation therapy studies comparing self INR-monitoring

regimen at home with conventional anticoagulation monitoring at clinics have been set up.

At the same time the limitations of warfarin treatment have prompted the development of new anticoagulants, indobufen and ximelagatran, which have not shown to be much promising.

Currently two clinical trials comparing idraparinux vs warfarin and clopidogrel plus ASA vs warfarin in stroke prevention are ongoing.

Conclusions. *Anticoagulation remains the established approach for reducing thrombotic complications but seems to be suboptimal in many cases. Studies evaluating self monitoring strategies of INR at home may improve the quality of anticoagulation therapy.*

Potentially interesting is the development of new anticoagulants. However the adoption of a non inferiority design to assess the efficacy of new products vs warfarin rises an important ethical question: can we reasonably accept a 20-50% excess of stroke to define the new drug as not worse than warfarin?

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta la più comune delle aritmie cardiache, con una frequenza che aumenta all'aumentare dell'età. Si stima che la prevalenza sia inferiore allo 0,5% fra i 25 e i 35 anni, mentre è compresa fra 5-8% nei soggetti con più di 69 anni^{1,2}.

La FA è causata da una serie di onde elettriche rientranti che originano da focolai, generalmente localizzati sulla superficie del miocardio, e si estendono poi all'atrio sinistro fino alla porzione prossimale della vena polmonare (5-6 cm). Più raramente essa origina da altre zone dell'atrio destro o sinistro in prossimità della vena cava superiore. Una volta instauratesi, il tessuto atriale sostiene queste onde e favorisce fenomeni di rientro, facilitando la persistenza dell'aritmia. In un secondo tempo ha inizio il fenomeno del rimodellamento atriale, che induce delle modificazioni elettrofisiologiche ("rimodellamento elettrico"), cui fa seguito una modificazione strutturale ("rimodellamento strutturale")³.

Se la FA è associata ad uno scarso controllo della frequenza cardiaca, il rimodellamento elettrico e quello strutturale inducono una dilatazione ventricolare con conseguente compromissione della funzione sistolica, definita tachicardiomiopia³.

Le cause che inducono l'insorgenza di FA possono essere di tipo cardiovascolare (l'ischemia

cardiaca, l'ipertensione, la stenosi mitrale sono le più frequenti) e non cardiovascolare (per es. metaboliche quali ipertiroidismo o respiratorie quali polmonite). Talvolta la FA si può manifestare in soggetti con meno di 60 anni e senza alcuna causa apparente³.

L'ictus e il tromboembolismo rappresentano le maggiori cause di morbi-mortalità associate alla FA. La fisiopatologia che sta alla base di questa condizione è rappresentata da uno stato protrombotico o di ipercoagulabilità, associato sia ad anomalie del flusso sanguigno (stasi atriale) sia a danni endoteliali e dell'endocardio⁴. Lo studio Framingham ha dimostrato che l'ictus ischemico si manifesta con frequenza significativamente maggiore (5,6 volte) nei pazienti con FA, rispetto ai soggetti in ritmo sinusale⁵. L'incidenza di ictus in pazienti affetti da FA può raggiungere il 13% per anno⁶. È evidente la necessità di trattare tali pazienti per ridurre il rischio di insorgenza di ictus.

Gli obiettivi di questo lavoro possono essere riassunti come segue:

- presentare un revisione delle evidenze relative all'efficacia della terapia anticoagulante orale nella FA per la prevenzione dell'ictus;
- analizzare i principali problemi causati dalla terapia anticoagulante orale con particolare riferimento alla compliance e alla gestione connessa con il monitoraggio dell'International Normalised Ratio (INR);
- illustrare le possibili alternative riportate in letteratura per migliorare la compliance dei pazienti nei confronti della terapia anticoagulante (in particolare rispetto a modelli organizzativi e a nuovi farmaci);
- offrire una panoramica degli studi attualmente in corso a livello nazionale e internazionale circa l'impiego di nuove terapie anticoagulanti nei pazienti affetti da FA.

Materiali e metodi

È stata condotta una ricerca bibliografica, consultando PubMed, la Cochrane Library (archivio delle revisioni sistematiche e il registro degli RCT) e la banca dati R&D Insight. Gli studi attualmente in corso sono stati rinvenuti consultando l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dell'AIFA (<http://oss-sper-clin.sanita.it>) e i principali Registri internazionali (<http://www.clinicaltrial.gov>).

Efficacia e sicurezza

Nel 2001 la Cochrane ha pubblicato una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare le evidenze disponibili su efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante e antiaggregante nella FA⁶. La revisione riporta i risultati di 14 RCT, che hanno sostanzialmente previsto l'impiego di warfarin e aspirina per la prevenzione di eventi cardioembolici. I risultati della revisione sistematica, espressi in termini di riduzione dell'incidenza di ictus, sono riassunti nelle tabelle I-IV.

L'impiego di warfarin nei soggetti con FA evita circa 6 ictus ogni 100 pazienti trattati rispetto a coloro che ricevono placebo (range 5-7 eventi evitati). D'altra parte il rischio di emorragie maggiori risulta aumentato di circa 2,4 volte nei trattati con l'anticoagulante orale rispetto a coloro che ricevono placebo.

Gli studi che hanno valutato l'efficacia di ASA vs placebo non hanno portato ad alcun risultato definitivo, come emerge dall'intervallo di confidenza (95% IC: 0,62-1,03) relativo all'odds ratio (OR) cumulativo (OR = 0,80) che attraversa la

linea di equivalenza (OR = 1).

Dal confronto warfarin vs aspirina, è risultato che con warfarin si evitano 2 ictus ogni 100 trattati rispetto all'impiego di aspirina, con un modestissimo incremento del rischio di emorragie maggiori: ARI (Absolute Risk Increase) = 0,58% (95% IC: 0,28-0,90).

Il trattamento con warfarin a dosaggio aggiustato ha permesso di evitare 5 ictus ogni 100 trattati rispetto al trattamento con ASA associata a basse dosi di warfarin (range 4-6 eventi). L'incidenza di emorragie maggiori è risultata sostanzialmente sovrapponibile nei due bracci di trattamento.

In sintesi i risultati della revisione sistematica indicano che assumendo un rischio di base pari a 45 ictus per 1000 pazienti con FA/anno, l'impiego di warfarin può prevenire 30 ictus, inducendo 6 eventi emorragici maggiori, mentre ASA può prevenire 17 ictus, senza tuttavia incrementare il rischio di emorragia.

Pertanto si può concludere che nei soggetti ad alto rischio (inclusi gli anziani) la riduzione del rischio di ictus utilizzando warfarin è superiore all'aumentato rischio di emorragia,

Tabella I – Studi che hanno valutato warfarin vs placebo.

Studio	Warfarin	Placebo	Odds Ratio	95% IC
	n. eventi/N trattati	n. eventi/N trattati		
AFASAK	5/335	16/336	0,34	0,14-0,81
BAATAF	2/212	13/208	0,21	0,08-0,60
CAFA	6/187	9/191	0,67	0,24-1,89
EAFT	20/225	50/214	0,34	0,20-0,57
SPAF I-gruppo 1	6/210	17/211	0,37	0,16-0,85
SPINAF	4/260	19/265	0,26	0,11-0,60
Totale	43/1429	124/1425	0,34	0,25-0,46

Tabella II – Studi che hanno valutato ASA vs placebo.

Studio	ASA	Placebo	Odds Ratio	95% IC
	n. eventi/N trattati	n. eventi/N trattati		
AFASAK	15/336	16/336	0,93	0,45-1,92
EAFT	88/404	90/378	0,89	0,64-1,24
Posada	4/104	3/91	1,17	0,26-5,29
SPAF I-gruppo 1	1/206	18/211	0,16	0,06-0,40
SPAF I-gruppo 2	25/346	28/357	0,92	0,52-1,60
Totale	133/1396	155/1373	0,80	0,62-1,03

Tabella III – Studi che hanno valutato warfarin vs ASA.

Studio	Warfarin	ASA	Odds Ratio	95% IC
	n. eventi/N trattati	n. eventi/N trattati		
AFASAK	5/335	15/336	0,36	0,15-0,87
AFASAK II	9/170	81/169	1,12	0,42-2,98
Hellemons	3/131	4/141	0,80	0,18-3,60
SPAF II < 75 anni	13/358	19/357	0,67	0,33-1,37
SPAF II > 75 anni	13/197	18/188	0,67	0,32-1,39
Totale	43/1191	64/1191	0,65	0,45-0,97

Tabella IV – Studi che hanno valutato warfarin vs ASA in associazione con warfarin basse dosi.

Studio	Warfarin	ASA + Warfarin b.d.	Odds Ratio	95% IC
	n. eventi/N trattati	n. eventi/N trattati		
AFASAK II	9/170	11/171	0,81	0,33-2,01
SPAF III	11/523	43/521	0,29	0,17-0,49
Totale	20/693	54/692	0,38	0,24-0,60

mentre i soggetti a basso rischio potrebbero beneficiare dall'assunzione di aspirina, anche se al momento le evidenze non sono conclusive.

Purtroppo, nonostante siano chiare le evidenze circa l'efficacia di warfarin nella prevenzione di ictus in pazienti con FA, la prescrizione continua ad essere subottimale. Si stima che soltanto un terzo dei pazienti con FA assuma effettivamente warfarin⁷⁻¹⁰. In particolare i pazienti più anziani (età > 75 anni), che potrebbero trarre i maggiori benefici dalla terapia anticoagulante, spesso non vengono trattati per il timore dell'insorgenza di emorragie. A tale proposito è opportuno sottolineare che alcuni studi osservazionali hanno permesso di identificare la terapia anticoagulante come il più importante fattore di rischio di insorgenza di emorragie¹¹. Altri fattori di rischio comprendono: precedenti episodi emorragici (comprese le emorragie gastrointestinali), pregressi eventi cerebrovascolari, insufficienza renale, ipertensione e abuso di alcool^{11,12}. Sulla base degli studi e delle linee-guida pubblicati sono stati elaborati alcuni algoritmi, di cui riportiamo in figura 1 quello sviluppato da Iqbal et al.³ per la scelta della corretta terapia anticoagulante^{3,11,12}.

Il monitoraggio dell'INR

L'aspetto più critico per il successo della terapia con anticoagulanti orali, in particolare di quella con warfarin, è rappresentato dal controllo dell'INR. Da un'analisi retrospettiva condotta sui partecipanti allo studio EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) sono risultati ottimali valori compresi fra 2,0 e 3,9¹³. In un altro studio di prevenzione secondaria è emerso che un INR compreso fra 2,2 e 3,5 determinava un incremento del rischio di emorragia senza peraltro ridurre in maniera significativa l'incidenza di ictus¹⁴. Allo stato attuale delle conoscenze viene considerato ottimale un range di INR compreso fra 2,0 e 3,0.

È evidente che il corretto dosaggio del trattamento anticoagulante e la compliance del paziente risultano essenziali per raggiungere l'efficacia terapeutica. All'inizio di quest'anno è stato pubblicato uno studio che ha confrontato l'autogestione della terapia anticoagulante da parte dei pazienti vs il management condotto dal clinico a livello ambulatoriale: su un totale di 737 pazienti, 310 sono stati randomizzati al self-management della terapia con acenocumarolo, dopo un adeguato corso di formazione, e 369 al convenzionale controllo clinico. I pazienti del gruppo di autogestione presentavano valori di INR entro i

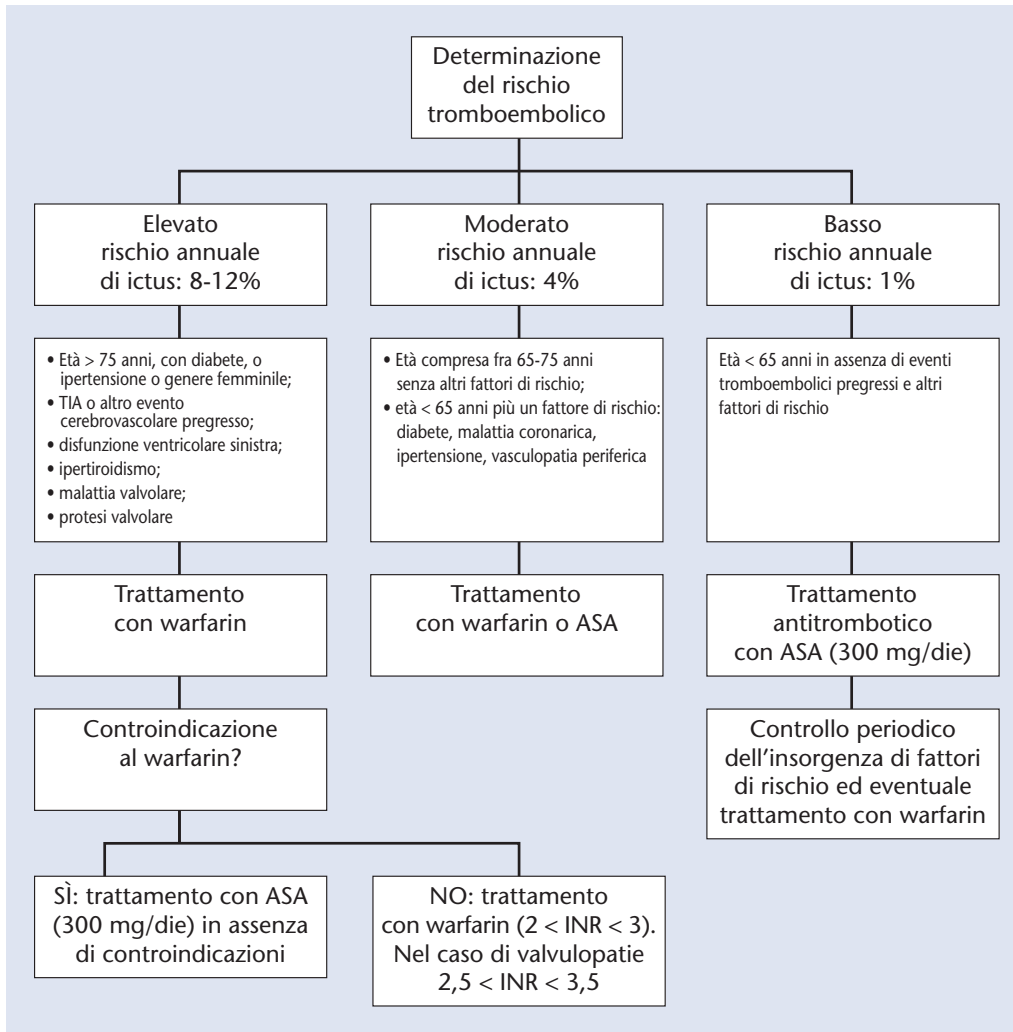


Figura 1 – Algoritmo per la scelta della corretta terapia anticoagulante sviluppato da Iqbal³.

range normali più frequentemente rispetto a quelli assegnati al controllo convenzionale (58,6% vs 55,6%, differenza percentuale = 3,0%; 95% IC: 0,4-5,4). Inoltre il gruppo di self-management ha presentato un numero inferiore di complicazioni maggiori correlate al trattamento anticoagulante: la differenza di rischio è risultata pari al 5,1% (IC: 95% 1,7-8,5) a favore di quest'ultimo¹⁵.

È attualmente in corso un secondo studio (HOME INR) su 3200 pazienti sempre con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'autogestione della terapia anticoagulante vs il controllo convenzionale¹⁶.

I nuovi farmaci

Per superare le difficoltà poste dall'impiego di warfarin sono stati sviluppati nuovi farmaci ad attività anticoagulante/antiaggregante, che presentano un range terapeutico più ampio e minori problemi di interazione con altri farmaci e/o con il cibo.

Indobufene

L'unico trial, di confronto indobufene vs warfarin, condotto in prevenzione secondaria su 916 pazienti con FA, ha dimostrato un trend a favore di quest'ultimo (OR = 0,55, 95% IC: 0,24-1,14). Il numero di emorragie nei trattati con warfarin è risultato maggiore, ma tale differenza non si è rivelata statisticamente significativa⁶.

Ximelagatran

Ximelagatran è un nuovo farmaco ad attività anticoagulante la cui efficacia è stata valutata in due RCT vs warfarin. Nello studio SPORTIF III, studio in aperto condotto su 3410 pazienti ad elevato rischio di ictus, ximelagatran si è dimostrato non inferiore a warfarin nella prevenzione di ictus, determinando una riduzione del rischio assoluto dello 0,7%, riduzione che non è risultata significativa (95% IC: -0,1; -0,4). L'incidenza di emorragie maggiori è stata inferiore nei trattati con ximelagatran (29,8% vs 25,8%; p = 0,007), anche se non viene riportato il dato relativo al

numero degli stroke emorragici.

Nello studio SPORTIF V, condotto in doppio cieco su 3992 soggetti, è stata evidenziata una riduzione del rischio assoluto dello 0,7 % in favore di warfarin. Anche in questo caso la riduzione non è risultata significativa ($p = 0,13$).

Alla luce dei dati sopra riportati è quindi possibile affermare che ximelagatran si è dimostrato complessivamente più sicuro di warfarin, mentre nulla si può dire circa la sua efficacia. Sul fronte della tollerabilità è opportuno sottolineare l'incremento dei valori di transaminasi nel 6% dei soggetti trattati con il nuovo farmaco che richiede pertanto un monitoraggio della funzionalità epatica^{17,18}.

Eparine a basso peso molecolare

Attualmente risulta pubblicato un unico studio che ha valutato l'efficacia di una eparina a basso peso molecolare (CY 216) nel ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici in soggetti con FA di età > 55 anni. Dei 75 pazienti arruolati nello studio, 35 sono stati randomizzati ad eparina e 40 non hanno ricevuto alcun trattamento (gruppo di controllo). Al termine dei 6 mesi di osservazione, l'incidenza di eventi tromboembolici è risultata pari all'8,6% nel gruppo trattato vs 20% nel gruppo di controllo¹⁹, con una riduzione di un fattore pari a 2,5 nei soggetti trattati rispetto ai non trattati. Lo studio è di piccole dimensioni e necessita di ulteriori conferme.

Studi attualmente in corso

Sono in corso due trial per valutare l'efficacia e la sicurezza di nuovi agenti anticoagulanti.

Lo studio AMADEUS, trial multicentrico in aperto, ha l'obiettivo di saggiare la non inferiorità di idraparinux somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana rispetto a warfarin nella prevenzione di eventi tromboembolici in soggetti con FA. Idraparinux verrà considerato non inferiore a warfarin anche se determinerà un aumento fino al 46% degli eventi tromboembolici rispetto a quelli osservati con la somministrazione di warfarin.

Lo studio ACTIVE, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, ha l'obiettivo di valutare se la terapia con clopidogrel in associazione con ASA è superiore alla terapia con ASA da sola e non inferiore alla terapia con warfarin nel prevenire gli eventi vascolari in soggetti con FA e ad alto rischio di eventi vascolari^{16,20}. In questo caso l'efficacia dell'associazione clopidogrel + ASA verrà considerata non inferiore rispetto a quella di warfarin se riesce

a conservare il 50% dell'effetto di quest'ultimo, anche se ciò può comportare un aumento fino al 20% nel numero degli eventi vascolari osservati con l'anticoagulante orale.

Conclusioni

La FA rappresenta una delle patologie cardiovascolari più frequenti ed è associata ad un elevato rischio di gravi eventi tromboembolici. Dai dati attualmente disponibili emerge che la terapia anticoagulante con warfarin è in grado di ridurre l'incidenza di ictus del 70% e la mortalità del 26%, a fronte però di un incremento del rischio di emorragia di 2,4 volte. Al contrario tale rischio non è aumentato dal trattamento con ASA che tuttavia riduce l'incidenza di ictus solamente del 26% e la mortalità del 10%.

Nonostante il warfarin rappresenti la terapia di prima scelta, il trattamento dei pazienti a rischio rimane subottimale soprattutto a causa del timore dell'insorgenza di emorragie. Uno dei fattori fondamentali per ridurre il rischio di emorragie nei trattati con warfarin è un attento monitoraggio dell'INR. A tale proposito sono in corso di valutazione delle strategie di autogestione della terapia anticoagulante che sembrerebbero promettenti, determinando un miglioramento del controllo dell'INR e una riduzione delle complicazioni associate alla terapia.

Inoltre, nel tentativo di superare le difficoltà legate al trattamento con warfarin, sono stati sviluppati nuovi farmaci (ximelagatran) o nuove indicazioni (indobufene), che non hanno comportato un incremento del rischio di emorragie, ma dei quali non è possibile stabilire l'efficacia comparativa rispetto a warfarin.

Attualmente sono in corso ulteriori studi per valutare l'efficacia di idraparinux e dell'associazione clopidogrel + ASA, sempre vs warfarin, nel ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici in soggetti con FA. Da sottolineare è il tipo di disegno scelto per questi studi, cioè la non inferiorità, che espone i pazienti al rischio di non evitare il 20-50% degli eventi vascolari evitabili assumendo il *comparator*. Ciò pone importanti interrogativi di tipo etico. Infatti il prezzo richiesto sembra difficilmente compensato dalla riduzione degli eventi avversi, da una migliore tollerabilità del trattamento, da una migliore fedeltà ad esso e da una riduzione dei costi e del peso legati al monitoraggio della terapia anticoagulante orale. bif

Bibliografia

1. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
2. NHLBI Working group on atrial fibrillation. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1830-4.
3. Iqbal MB, Taneja AK, Lip GYH, Flather M. Recent development in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330: 238-43.
4. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1313-4.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas E Jr, Kannel WB. Epidemiological assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-7.
6. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter (Review). The Cochrane database for systematic reviews 2001; 1: CD001938. DOI: 10.1002/14651858.CD001938.
7. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2537-41.
8. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JD, Mathur D, Radford M. Warfarin use following ischemic stroke among medicare patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2093-100.
9. Albers GW, Yim JM, Belew KM, et al. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2311-6.
10. Manschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation. Practice patterns in community and tertiary-care hospitals. *Stroke* 1997; 28: 72-6.
11. Merli G, Weitz HH. The decision to anticoagulate: assessing whether benefits outweigh the risk for patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2004; 27: 313-20.
12. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 929-35.
13. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 5-10.
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1996; 335: 540-6.
15. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1-10.
16. ClinicalTrials.gov. www.clinicaltrials.gov
17. Donnan G, Dewey H, Chambers B. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era. *Lancet Neurol* 2004; 3: 305-8.
18. Waldo A. New possibilities in anticoagulant management of atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: S30-S8.
19. Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, et al. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19-S1: 116-21.
20. Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica: <http://oss-sper-clin.sanita.it>

a proposito di...

Coleus forskolii

Sono stati quattro i casi di intossicazione acuta atropinosimile (agitazione, confusione, allucinazioni, tachicardia, midriasi, amnesia retrograda) segnalati alla Farmacovigilanza Nazionale, legati all'ingestione di preparati contenenti Coleus forskolii, una sostanza vegetale appartenente alla famiglia delle Labiatae.

Due casi sono avvenuti in seguito all'assunzione di preparazioni magistrali eseguite su prescrizione medica; altri due casi si sono verificati in lavoratori di un'erboristeria che hanno ingerito la sostanza durante la fase di preparazione di un prodotto che la conteneva. Gli accertamenti, tempestivamente attivati nel sospetto di una contaminazione dei lotti interessati, hanno chiarito che la partita di Coleus coinvolta era di provenienza indiana. Ulteriori segnalazioni sono pervenute mentre venivano ricostruite le fasi di distribuzione del Coleus indiano, con attivazione del sequestro sul territorio nazionale e diffusione dei "rapid alert" internazionali. Sono stati sequestrati con provvedimento simile anche alcuni integratori alimentari contenenti la stessa pianta.

Si ricorda che nel caso di sostanze di origine vegetale, soprattutto se provenienti da paesi con norme e regole diverse dalle nostre, l'esecuzione di controlli di qualità può non essere sufficiente a evidenziare fenomeni di contaminazione o adulterazione.

a proposito di...

Nafazolina

Nel numero 2/2005 del BIF è stato pubblicato il risultato di uno studio clinico multicentrico coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità sulla "Sorveglianza degli eventi avversi ai farmaci in pediatria". Tale studio ha messo in evidenza un incremento del rischio di insorgenza di problemi neurologici nei bambini dopo la somministrazione di nafazolina e ha anche evidenziato che l'età dei bambini coinvolti era inferiore a quella autorizzata per tale molecola.

Sulla base dei risultati ottenuti da questo studio è stato fatto un richiamo sull'appropriatezza d'uso della nafazolina con una Nota Informativa Importante per medici e farmacisti pubblicata già dal 2004 sul sito Web del Ministero della Salute www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/notainfo.jsp?id=8

Farmaci e gravidanza

L'unica Guida all'uso dei farmaci in gravidanza prodotta da un organismo sanitario pubblico in Europa, per una valutazione del rischio teratogeno da farmaci basata sulle prove di efficacia.

Una Guida aggiornata e completa, corredata da un'ampia bibliografia, in un settore dove le informazioni sono spesso di non facile reperimento, talvolta contraddittorie e di difficile interpretazione sul piano pratico.

740 pagine in 285.000 copie destinate a medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, specialisti ospedalieri, farmacisti e ostetriche.

L'opera è stata realizzata da un gruppo di autori qualificati per esperienza e competenza scientifica con il coordinamento dell'AIFA.

In distribuzione da aprile 2005.



FARMACOVIGILANZA

La Dichiarazione di Berlino

Viene di seguito pubblicata una sintesi della Dichiarazione di Berlino, un documento redatto dalla Sezione Europea della Società dei Bollettini Indipendenti di informazione sui Farmaci (ISDB EU).

Si tratta di un testo critico e propositivo che, partendo dall'analisi delle debolezze del sistema europeo di farmacovigilanza, indica alcune misure che, secondo gli autori, ne potrebbero permettere l'ottimizzazione.

Dichiarazione dell'ISDB EU sulla farmacovigilanza

Le reazioni avverse da farmaci (ADR - *Adverse Drug Reaction*) compromettono la qualità di vita dei pazienti, ne prolungano l'ospedalizzazione e ne aumentano la mortalità con conseguente incremento dei costi dei servizi sanitari.

I sistemi di farmacovigilanza non hanno ancora raggiunto un livello di organizzazione tale da fornire informazioni complete e facilmente accessibili sia agli operatori sanitari sia ai pazienti. Se ancora oggi non si è in grado di fornire ai pazienti informazioni facilmente accessibili e soprattutto indipendenti dagli interessi delle industrie, parte delle responsabilità è da attribuire a tutti gli attori coinvolti nelle attività di farmacovigilanza (autorità regolatorie, industrie farmaceutiche, operatori sanitari).

I membri della Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti Europei (*International Society of Drug Bulletins* - ISDB) si sono confrontati sull'efficacia dei sistemi di farmacovigilanza nazionali e sopranazionali e su come raggiungere un più sicuro impiego dei farmaci. Dall'incontro è nata la *Berlin Declaration on Pharmacovigilance*, in cui vengono analizzati i principali ostacoli che incontra l'attività di farmacovigilanza e vengono avanzate delle proposte concrete per migliorare la situazione attuale. La versione integrale della dichiarazione è disponibile, dal gennaio 2005, sul sito Web dell'ISDB (www.isdbweb.dspace.it/pag.index.php).

Limiti degli studi clinici nella determinazione della sicurezza dei farmaci

Al momento della registrazione di un farmaco, le conoscenze sul suo profilo di sicurezza sono incomplete in quanto lo sviluppo clinico è teso a dimostrare soprattutto l'efficacia e non a comparare sia i benefici sia i rischi di un certo trattamento con le alternative terapeutiche esistenti.

I clinical trial randomizzati presentati alle autorità regolatorie sono spesso a breve termine anche per farmaci indicati in condizioni croniche o nella profilassi, inoltre la popolazione studiata è spesso scarsamente numerosa e altamente selezionata (esclusione di particolari gruppi etnici, selezione per età, sesso, presenza di patologie concomitanti, ecc.). I dati clinici riportano i più comuni eventi avversi correlati al farmaco verificatisi durante gli studi, ma le informazioni sui rischi derivanti dall'impiego in condizioni di pratica clinica sono molto limitate. In genere, i protocolli dei clinical trial randomizzati vengono disegnati da clinici, senza il coinvolgimento di esperti in farmacovigilanza. Ciò, spesso, determina una descrizione inappropriata delle ADR ed inoltre può accadere che se il clinico "ritiene" che un certo evento non sia correlato al trattamento, non viene neanche menzionato.

La definizione della sicurezza durante lo sviluppo clinico viene ulteriormente ostacolata non soltanto dalle limitazioni intrinseche dei protocolli degli studi clinici, ma anche dalle pressioni dell'industria farmaceutica sulle autorità regolatorie per accorciare i tempi di approvazione di nuovi farmaci. Quanto più breve è il periodo in cui viene approvato un farmaco tanto maggiore diventa il rischio, dopo il lancio sul mercato, di esposizione ad ADR inaspettate.

Il crescente numero di farmaci "me-too", il cui vantaggio terapeutico rispetto alle alternative già esistenti non è stato dimostrato, mira a sostituire principi attivi il cui rapporto beneficio/rischio è invece maggiormente conosciuto, esponendo milioni di pazienti a principi attivi poco studiati e privi di reali benefici.

Ancora oggi non è possibile accedere liberamente ai registri che raccolgono i clinical trial, nonostante ne esistano più di 300. A livello europeo, dal maggio 2004, esiste l'European Clinical Trials Database che registra tutti i clinical trial dei prodotti medicinali che vengono commercializzati negli stati membri, consultabile solo dalle autorità regolatorie e dalle industrie farmaceutiche.

Gli ostacoli nel post-marketing

Una volta che il farmaco entra in commercio il ruolo della farmacovigilanza diventa preminente, soprattutto attraverso il sistema della segnalazione spontanea delle sospette ADR da parte degli operatori sanitari. In Europa, il livello di segnalazione spontanea è ancora basso, generando il fenomeno della sotto-segnalazione non solo per i farmaci impiegati per le indicazioni registrate ma anche per quelli somministrati ad uso compassionevole, per i quali sono disponibili evidenze ancora più limitate. Oltre alla segnalazione spontanea che, comunque, fornisce solo delle risposte preliminari sulla sicurezza di un farmaco, particolare importanza rivestono gli studi epidemiologici di caso-controllo o di coorte che, coinvolgendo un'ampia popolazione, mediante l'incrocio dei dati di prescrizione, danno una reale percezione dell'incidenza di un evento avverso. Le industrie farmaceutiche non hanno alcun interesse a finanziare costosi studi epidemiologici che valutino nel lungo termine il profilo di sicurezza di un loro prodotto. Solo poco più della metà degli studi post-marketing, che le compagnie si sono impegnate a condurre come condizione per l'approvazione di un farmaco, è stato effettivamente completato.

Mancanza di trasparenza

La globalizzazione del mercato consente di commercializzare, simultaneamente e con aggressive strategie di marketing, uno stesso farmaco in più paesi contemporaneamente. Tuttavia, ciò non si accompagna a un sistema globalizzato di monitoraggio delle ADR. Il risultato è l'aumento del numero di soggetti potenzialmente esposti ad ADR che non sono state evidenziate nel corso dello sviluppo clinico, reazioni per le quali i sistemi di farmacovigilanza non hanno avuto il

tempo di compiere i passi necessari a minimizzare il rischio. Sono infatti necessari parecchi anni di farmacovigilanza attiva per definire un quadro chiaro delle ADR da nuovi farmaci, nuove associazioni di principi attivi o nuove indicazioni.

Nonostante le ripetute richieste di maggiore trasparenza inoltrate alle autorità regolatorie dai bollettini indipendenti, le informazioni sulle ADR rimangono inadeguate poiché, spesso, anche se viene specificato il numero degli eventi avversi correlati ad un certo prodotto medicinale, i dati di prescrizione, essenziali per definirne l'incidenza, non sono di pubblico dominio. Ciò è particolarmente evidente per i farmaci impiegati nelle strutture ospedaliere e per i farmaci da banco senza obbligo di prescrizione. L'Agenzia europea dei medicinali (EMA), che dipende direttamente dal Dipartimento Generale dell'Industria, continua a proteggere i cosiddetti diritti di proprietà intellettuale delle compagnie farmaceutiche, piuttosto che andare incontro alle esigenze di trasparenza dei pazienti e degli operatori sanitari. Nella nuova regolamentazione 726/2004/EC, art. 26, si legge infatti che "serie reazioni avverse e altri dati di farmacovigilanza... saranno pubblicamente accessibili, se rilevanti, dopo essere stati valutati".

Anche nel caso venga disposto il ritiro dal mercato di un farmaco o la restrizione delle indicazioni per problemi di sicurezza, autorità regolatorie come l'EMA si limitano ad emettere comunicati stampa in cui non vengono fornite delle spiegazioni dettagliate sui dati che hanno determinato le azioni regolatorie. Ciò svela un intrinseco conflitto di interesse dovuto al fatto che è lo stesso organo regolatorio ad essere responsabile, nel contempo, dell'approvazione di un farmaco e, contestualmente, di monitorarne la sicurezza nel post-marketing.

Le proposte concrete della Dichiarazione dell'ISDB EU

Un sistema di farmacovigilanza efficiente, basato sulla trasparenza, sull'integrazione e sullo scambio di informazioni tra le autorità regolatorie internazionali e nazionali e sulla semplificazione delle modalità di accesso ai dati rilevanti, è essenziale per garantire un corretto e sicuro impiego dei farmaci. Ora più che mai è importante rivedere le procedure che sottendono all'attività di farmacovigilanza, accelerare l'implementazione delle Direttive Europee nei sistemi legislativi na-

Box 1

LE PRINCIPALI PROPOSTE DELLA *BERLIN DECLARATION ON PHARMACOVIGILANCE*

■ Accessibilità totale ai dati pre-clinici e clinici

I protocolli ed i risultati degli studi pre-clinici e clinici dovrebbero essere riportati in un unico registro mondiale, liberamente accessibile, utilizzando un solo sistema di numerazione internazionale. I dati completi, dalla prima commercializzazione del farmaco in poi, dovrebbero essere pubblici, sia per le procedure centralizzate europee sia per le nazionali.

Le reazioni e gli eventi avversi osservati durante i clinical trial dovrebbero essere descritti dettagliatamente, così come il numero e le motivazioni dei drop-out.

■ Autorità regolatorie e trasparenza

L'EMA dovrebbe essere sotto il controllo del Direttorato Generale dei Consumatori e della Salute pubblica e non del Direttorato Generale dell'Industria.

Le attività correlate alla farmacovigilanza dovrebbero ricevere adeguati fondi pubblici (art. 67-4, Regulation 726/2004/EC). Dovrebbero essere promosse, sia a livello centrale sia nazionale, unità di monitoraggio post-marketing della sicurezza dei farmaci, indipendenti dall'Agenzia europea.

I dati di farmacovigilanza dovrebbero essere continuamente integrati in un unico database europeo pubblico ed implementati con quelli provenienti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dai paesi non appartenenti all'Unione Europea; occorrerebbe incoraggiare la conduzione di studi epidemiologici mirati e di altre attività di farmacovigilanza attiva, coinvolgendo i centri ad essa preposti.

■ Industria farmaceutica e trasparenza

Ogni fase dello sviluppo clinico di un farmaco deve vedere il coinvolgimento di esperti in farmacovigilanza indipendenti.

I dati di prescrizione dovrebbero essere pubblici, in modo da potere condurre delle valutazioni indipendenti sull'incidenza di eventuali ADR, così come i rapporti periodici di sicurezza (PSURs - Periodic Safety Update Reports) che le ditte, periodicamente, hanno l'obbligo di inoltrare alle autorità regolatorie.

■ Le responsabilità degli operatori sanitari

Tutti gli operatori sanitari (medici, far-

macisti, infermieri, ecc.) devono essere consapevoli che la segnalazione delle ADR fa parte delle loro responsabilità professionali. Dovrebbero essere aggiornati degli idonei programmi formativi rivolti anche ai membri dei comitati etici, ai medici ospedalieri giovandosi delle competenze dei farmacisti ospedalieri, opportunamente addestrati.

■ Adeguate informazioni ai pazienti

All'inizio di qualunque terapia farmacologica, compresi i trattamenti per uso compassionevole, bisognerebbe informare i pazienti, sulla base di evidenze indipendenti, dei potenziali rischi e benefici cui vanno incontro ed aiutati a riconoscere e a segnalare all'operatore sanitario una sospetta ADR.

■ Verifica dell'efficienza della farmacovigilanza

L'efficienza della farmacovigilanza, intesa come capacità di individuare le ADR rilevanti e di proteggere il paziente da un impiego inappropriato del farmaco, va valutata da ricerche indipendenti che ne misurino l'impatto sulla salute pubblica.

zionali e promuovere la nascita di strutture satellite funzionali in modo da rafforzare nell'opinione comune la consapevolezza che la farmacovigilanza è una questione di salute pubblica.

Le strategie proposte nella Dichiarazione dell'ISDB per migliorare i sistemi di farmacovigilanza (box 1) implicano una revisione delle modalità di gestione della sicurezza dei farmaci da parte di tutti i soggetti coinvolti, a partire dai processi relativi allo sviluppo del farmaco.

Commento

L'ottimizzazione delle attività di raccolta, valutazione, comprensione e prevenzione degli eventi avversi correlati ad un farmaco, in una parola la farmacovigilanza, costituisce il tema

centrale della Dichiarazione di Berlino.

La Dichiarazione può essere suddivisa in tre parti:

- la prima consiste nella disamina degli aspetti scientifici/regolatori dello sviluppo di un farmaco, fase durante la quale è oggettivamente improbabile delineare con certezza il profilo di sicurezza di un medicinale, soprattutto a causa dei limiti intrinseci agli studi clinici stessi;
- la seconda parte entra nel merito delle responsabilità proprie degli attori coinvolti nelle attività di farmacovigilanza (autorità regolatorie, industrie farmaceutiche, operatori sanitari) e delle motivazioni della mancata efficienza dei sistemi di farmacovigilanza;
- nella terza parte, infine, vengono esplicitate le proposte avanzate dal gruppo dell'ISDB EU finalizzate ad un processo di revisione

globale, cioè non solo strettamente connesso alle attività post-marketing ma che coinvolga più in generale la comunicazione fra agenzie regolatorie, operatori sanitari e pazienti.

La Dichiarazione mette in evidenza l'urgenza di una revisione radicale dei sistemi di farmacovigilanza nazionali e sopranazionali ma ci si chiede, anche alla luce degli ultimi avvenimenti in materia di sicurezza d'uso dei farmaci (coxib, antidepressivi negli adolescenti, ecc.), come sia possibile migliorare ciò di cui già si dispone.

Tra le proposte contenute nella Dichiarazione viene dato grande rilievo al ruolo degli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri) dai quali proviene lo strumento fondamentale della farmacovigilanza cioè la segnalazione spontanea. Tuttavia, in Europa, il livello di segnalazione spontanea è ancora relativamente basso. Il grande punto debole della segnalazione spontanea, inoltre, è la limitata capacità, da parte degli operatori sanitari, di riconoscere eventi avversi sconosciuti e inattesi che, quindi, non vengono riportati. È stato stimato* che i medici non riportano il 95-98% delle ADR e ciò avviene per diverse ragioni (box 2).

Uno degli aspetti cruciali rilevati dalla Dichiarazione di Berlino è la mancanza di un feedback, di un'informazione di ritorno, da parte del sistema di farmacovigilanza cui l'operatore sanitario fa riferimento. L'ottimizzazione di questa modalità di

comunicazione potrebbe essere implementata nell'immediato attraverso una migliore collaborazione e la condivisione di progetti comuni tra le realtà locali e quella centrale. Auspicabile, poi, la costituzione di un unico database europeo in cui far confluire i dati di farmacovigilanza implementati con quelli provenienti dall'OMS e da paesi non appartenenti all'UE. La presenza di una banca dati cui l'operatore sanitario può liberamente accedere costituirebbe non solo un incentivo a segnalare, ma un utile strumento da impiegare nella pratica clinica quotidiana.

Oltre alla segnalazione spontanea, che è sì uno strumento importante ma comunque preliminare alla valutazione globale della sicurezza di un singolo principio attivo oppure di un'intera classe terapeutica, sarebbe invece auspicabile la promozione di ampi studi epidemiologici indipendenti. Studi di caso-controllo o di coorte, che coinvolgano un'ampia popolazione della quale si abbiano a disposizione i dati di prescrizione, darebbero una migliore percezione dell'incidenza di un evento avverso.

Il ruolo attivo della farmacovigilanza potrebbe configurarsi proprio nel contesto di questo tipo di studi che fornirebbe un'informazione di ritorno scientificamente significativa. **bif**

**The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: the importance of pharmacovigilance, 2002.*

Box 2

PERCHÉ IL MEDICO NON SEGNA? ALCUNI ESEMPI:

- Non ha ricevuto un'adeguata formazione in materia di farmacovigilanza.
- Non ha tempo.
- Vorrebbe un feedback da parte delle autorità regolatorie.
- Pensa che l'ADR sia già stata segnalata da un collega.
- Teme che segnalando rischia di subire azioni disciplinari.
- Programma di raccogliere e pubblicare una serie personale di casi.
- Si aspetta un compenso pecuniario per il tempo impiegato.

Farmaci per la disfunzione erettile: occorre vederli chiaro

La somministrazione degli inibitori selettivi della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) sildenafil, tadalafil e vardenafil, in pazienti che presentano condizioni di comorbidità, quali diabete, ipertensione, dislipidemie, sembra associata a neuropatia ottica anteriore ischemica non arteritica (NAION). È quanto si evince da un comunicato¹ della Food and Drug Administration, del 27 maggio 2005, che ha ricevuto un totale di 43 segnalazioni post-marketing delle quali la maggior parte è relativa al sildenafil (38 report), mentre per tadalafil e vardenafil le segnalazioni sono rispettivamente 4 e 1.

L'Agenzia statunitense, attualmente, sta valutando il rapporto di casualità fra il grave evento avverso e la somministrazione degli inibitori della PDE5 e, intanto, precisa che la NAION non è una patologia infrequente in soggetti con fattori predisponenti aterosclerotici che assumono questo tipo di farmaci¹. Tra gli effetti indesiderati riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), i disturbi di tipo oculare sono descritti come lievi e transitori e comprendono principalmente alterazioni della percezione cromatica (nella gamma del blu/verde e nel porpora), offuscamento della vista, maggiore brillantezza della

Tabella I – Controindicazioni ed effetti indesiderati riportati in RCP.

Principio attivo	Specialità medicinale	Indicazione autorizzata	Controindicazioni	Effetti indesiderati
Sildenafil	Viagra®	Trattamento della disfunzione erettile	Co-somministrazione di nitrati e di α -bloccanti, ipotensione, grave insufficienza epatica o renale, storia recente di ictus o infarto, retinite pigmentosa .	Cefalea, vampate di calore al volto, dispepsia, congestione nasale, vomito, disturbi della visione, dolore/inflamazione oculare .
Tadalafil	Cialis®		Co-somministrazione di nitrati e di α -bloccanti, insufficienza epatica, storia recente di ictus o infarto.	Cefalea, dispepsia, vampate di calore al volto, vertigini, congestione nasale, diarrea, mal di schiena, mialgia, dolore oculare, iperemia congiuntivale .
Vardenafil	Levitra® Vivanza®		Co-somministrazione di nitrati e di α -bloccanti, ipotensione; grave insufficienza epatica, storia recente di ictus e infarto, retinite pigmentosa .	Dispepsia, nausea, senso di instabilità, arrossamento, rinite, ipertensione, cefalea, reazioni di fotosensibilità, visione alterata .

Box MECCANISMO DI AZIONE DEI FARMACI PER LA DISFUNZIONE ERETTILE

■ Gli eventi avversi a livello oculare, più o meno severi, causati dai tre principi attivi, potrebbero ricondursi al loro stesso meccanismo di azione. Infatti, l'effetto farmacologico atteso deriva dalla inibizione reversibile della PDE5, enzima presente in elevata concentrazione nella muscolatura liscia dei corpi cavernosi del pene dove favorisce

la degradazione della guanosina monofosfato ciclica (GMP-c). L'aumento della concentrazione di GMP-c determina rilascio delle cellule muscolari lisce e vasodilazione che si traduce in un maggiore flusso di sangue nei corpi cavernosi. Il profilo farmacodinamico e farmacocinetico di sildenafil e di vardenafil sono sostan-

zialmente simili in quanto non sono selettivi per la PDE5 ma agiscono anche sulla PDE6, altra isoforma presente in elevata concentrazione a livello delle cellule della retina, coinvolta nella trasmissione della luce. Tadalafil, invece, *in vitro* dimostra una minore attività nei confronti della PDE6 e sembra più selettivo per la PDE di tipo 5.

luce, dolore oculare. Sia sildenafil sia vardenafil sono controindicati nei soggetti con retinite pigmentosa, mentre per il tadalafil tale controindicazione non viene menzionata (tabella I).

Nel database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità² sono presenti 892 segnalazioni di eventi avversi oculari di diversa natura associati ai tre principi attivi: per alcune reazioni avverse il rapporto di casualità viene definito certo (alterazione della percezione cromatica e della luminosità, offuscamento della vista, iperemia congiuntivale, dolore oculare, fotofobia) per altre, tra cui 20 casi di neuropatia ottica ischemica, il nesso di casualità è ritenuto possibile (midriasi, emorragia subcongiuntivale, eventi vascolari a livello della retina). Tra tutte le segnalazioni fino ad ora registrate vi sono 82 casi di cecità correlati al sildenafil.

In letteratura³ sono riportati isolati case report di neuropatia ottica su base ischemica associata soprattutto al sildenafil in soggetti con un profilo

di rischio aterosclerotico. Le più recenti segnalazioni riferiscono di sette pazienti (età 50-69 anni) che hanno manifestato la sintomatologia tipica della NAION entro 36 ore dall'assunzione di sildenafil; in sei soggetti la perdita della visione si è verificata entro 24 ore dall'impiego del farmaco, con coinvolgimento di entrambi gli occhi in un solo caso. Tutti i pazienti presentavano pre-esistente ipertensione, diabete, elevati livelli di colesterolo o iperlipidemia. **bif**

Bibliografia

1. Medscape alert: www.medscape.com/viewarticle/505682 (accesso verificato il 03/06/2005).
2. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2005; 2: 13.
3. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (viagra): a report of seven new cases. J Neuroophthalmol 2005; 25: 9-13.

a proposito di...

aggiornamento EMEA sui COXIB

A giugno 2005 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso il processo di revisione della classe di farmaci cox-2 inibitori e ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione alla commercializzazione della specialità medicinale Bextra (valdecoxib) e l'introduzione di nuove controindicazioni e avvertenze per gli altri farmaci appartenenti alla classe dei cox-2 inibitori che rimangono disponibili nell'Unione Europea.

Le informazioni che la commissione tecnico scientifica dell'EMA, il CHMP, raccomanda di inserire negli stampati che accompagnano queste specialità medicinali (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – RCP e Foglio Illustrativo) sono le seguenti:

- nel paragrafo "Controindicazioni" deve essere riportato che i cox-2 inibitori non devono essere somministrati a pazienti affetti da malattia cardiaca ischemica e/o da malattie cerebrovascolari (stroke), né a pazienti con malattia arteriosa periferica.
- Il paragrafo "Avvertenze" deve essere rinforzato per ricordare ai medici di usare la massima cautela nella prescrizione dei cox-2 inibitori a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache quali ipertensione, iperlipidemia (alti livelli di colesterolo), diabete e abitudine al fumo.
- A causa dell'associazione tra rischio cardiovascolare ed esposizione ai cox-2 inibitori, i medici sono invitati a somministrare la più bassa dose efficace e per la durata di trattamento più breve possibile.
- Ulteriori avvertenze o rafforzamenti a quelli già presenti, per i medici e per i pazienti, si riferiscono alla possibile occorrenza di reazioni di ipersensibilità e di rare, ma gravi e talvolta fatali, reazioni cutanee.

Nella maggior parte dei casi queste si presentano nel primo mese di trattamento; e i medici devono considerare che i pazienti con storia clinica di allergia ai farmaci possono presentare un rischio maggiore.

Attualmente non è chiaro se i rischi evidenziati per i cox-2 inibitori si possano estendere anche ai FANS convenzionali. In attesa di qualsiasi raccomandazione futura, i medici ed i pazienti dovrebbero rispettare attentamente le informazioni presenti (RCP e Foglio Illustrativo) che già accompagnano i FANS convenzionali (sia quelli ottenibili solo dopo presentazione di ricetta medica, sia quelli acquistabili in farmacia senza prescrizione, o prodotti da banco) e i cox-2 inibitori.

FARMACOUTILIZZAZIONE

Chiamateli “equivalenti”!

I generici in Italia nel 2005

Introduzione

Sono passati quattro anni da quando è entrata a pieno regime^{1,2} la normativa sui farmaci generici che consente al farmacista di sostituire al farmaco di marca, prescritto dal medico, un farmaco generico, o meglio, un **farmaco equivalente**. Nonostante il poco tempo trascorso, in Italia il mercato di questi prodotti potrebbe offrire molto di più. Il nostro paese è infatti all'ultimo posto in Europa per consumo di generici: il 30% degli italiani non li conosce e solo il 10% del mercato è coperto da tali medicinali³.

I motivi di questo stato di cose sono molteplici: innanzitutto la denominazione di “generico” e il criterio di informazione basato essenzialmente sul concetto di risparmio, piuttosto che su un uso sicuro e consolidato nel tempo dei medicinali equivalenti, hanno giocato un ruolo determinante nel loro scarso successo. Il medico inoltre non è ancora abituato a prescrivere i farmaci in base al principio attivo; soprattutto è particolarmente preoccupato che ne sia garantita la qualità e che questa sia assicurata dalle aziende produttrici. Risulta pertanto fondamentale la richiesta di garanzie e il fatto che la motivazione del risparmio non prevalga sulla qualità. Quanto ai pazienti, molti sono ancora gli italiani che non sanno cosa siano i farmaci equivalenti. Dal punto di vista normativo la Legge 405/2001 non ha sempre aiutato il decollo immediato dei farmaci equivalenti, tant'è che le modalità di rimborso dei medicinali non coperti da brevetto sono risultate piuttosto disomogenee tra le regioni, per effetto delle diverse interpretazioni della normativa di riferimento: definizione di specialità medicinale e generico, copertura brevettuale, equivalenze delle forme farmaceutiche e delle diverse salificazioni sono alcuni dei temi che hanno creato confusione in merito.

Tuttavia, nonostante permangano alcune differenze nelle liste regionali, a partire dal 2002 il comportamento è andato via via uniformandosi, sulla base dei seguenti principi, definiti a livello normativo:

- ai fini della tutela brevettuale, sono considerati validi solo i brevetti sul principio attivo;
- tutti i medicinali a base dello stesso principio attivo, con uguale via di somministrazione, forma farmaceutica e dosaggio unitario, siano essi a denominazione comune o a denominazione di fantasia, alla scadenza della tutela brevettuale sono considerati equiparabili;
- il prezzo minimo tra i medicinali di cui sopra costituisce il prezzo massimo di rimborso; la differenza tra il prezzo massimo di rimborso e quello del medicinale erogato è a carico dei pazienti (ad eccezione degli invalidi di guerra titolari di pensione vitalizia);
- è data facoltà alle regioni di adottare disposizioni idonee sulla base della disponibilità dei generici nel circuito distributivo regionale.

Di fronte a questo scenario, obiettivo dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è quello di raggiungere nei prossimi 3 anni il 20% del mercato farmaceutico. Per promuovere quindi la diffusione dei farmaci equivalenti l'Agenzia insieme agli Ordini dei medici, a Federfarma, alle associazioni di consumatori e al Tribunale dei diritti del malato ha deciso di realizzare una nuova campagna informativa.

I dati OsMed

Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) relativi all'anno 2004³, il mercato dei farmaci equivalenti ha rappresentato il 10,1% della spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed il 21,7% delle prescrizioni totali. Distinguendo tra generici di marca e generici puri, questi ultimi rappresentano una percentuale ancora modesta ma in crescita rispetto al 2003, in particolare se si tiene conto che la normativa sul prezzo di riferimento è entrata a pieno regime solo alla fine del 2001 (figura 1).

In termini di spesa, negli ultimi quattro anni, il mercato del farmaco equivalente è passato dallo 0,5%-1% nel 2001 al 10,1% nel 2004 e le prescrizioni sono passate dal 2,1% al 21,7% (figura 2). Il ricorso a farmaci a brevetto scaduto risulta sostanzialmente stabile, passando dal 20,8% delle DDD (dosi definite die) consumate del 2003 alle 21,7 DDD del 2004. Va tenuto presente che i maggiori consumi di medicinali equivalenti non sono necessariamente attribuibili ad un incremento delle prescrizioni in quanto tali, ma ad un aumento dei principi attivi con brevetto scaduto e al loro inserimento nelle liste regionali.

Come già anticipato, i dati 2004 sottolineano una certa variabilità regionale nel consumo di farmaci equivalenti; nel 2004 dieci regioni presentano una spesa pro capite per equivalenti su-

periore alla media nazionale (21,9 €), prima fra tutte la Toscana con una spesa pro capite di 27,4 €.

Considerando la percentuale che il mercato del generico rappresenta sulla spesa a carico del SSN di ciascuna regione, si osserva un massimo per la Toscana, con il 15%, ed un minimo per Puglia e Liguria, dove le percentuali sono inferiori al 9%.

Tra i primi venti principi attivi generici a maggiore spesa vi sono molecole, quali enalapril, ceftriaxone e il gabapentin, il cui brevetto è scaduto recentemente e che per questo non hanno ancora manifestato appieno la loro efficacia sul contenimento della spesa farmaceutica (tabella I).

Fra i farmaci cardiovascolari va segnalata la perdita di brevetto per il carvedilolo che ha portato ad una riduzione del 9,7% del costo

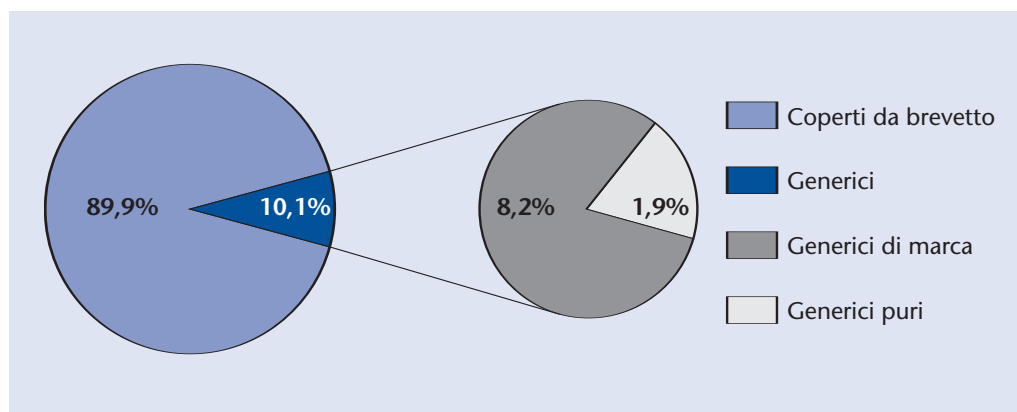


Figura 1 – Mercato dei prodotti rimborsati dal SSN* (spesa netta).

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dalle regioni nel corso del 2003.

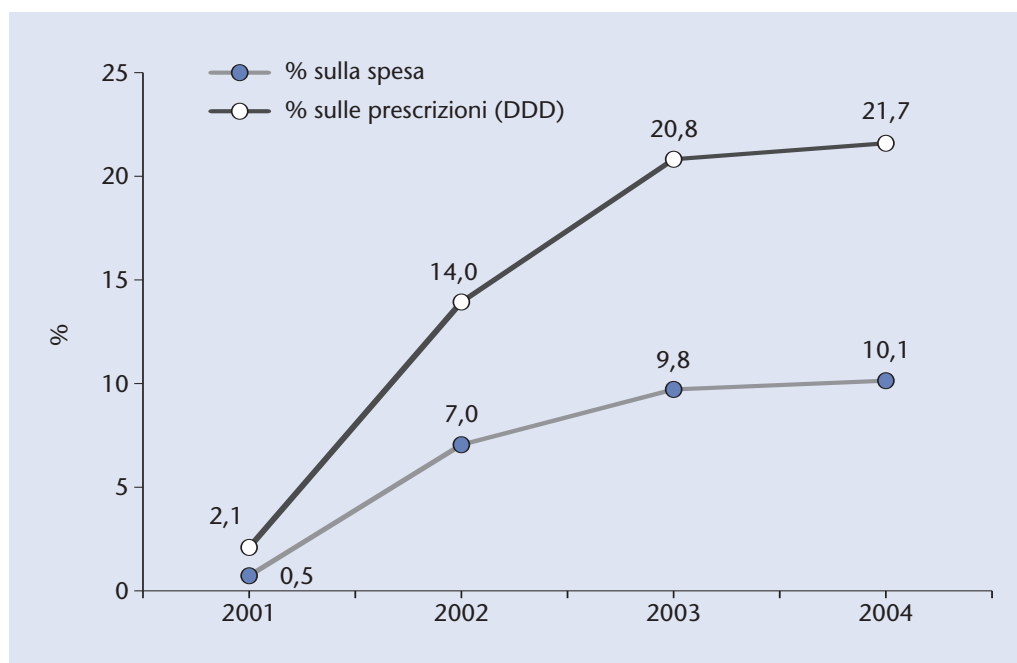


Figura 2 – Evoluzione del mercato dei generici.

Tabella I – Primi 20 principi attivi per spesa.

ATC	Principio attivo	Spesa lorda (milioni)	% unbranded	DDD/1000 abitanti die	Variazione % 04/03	
					DDD	Costo medio DDD
C	enalapril*	173	0,1	20,6	-1,6	-8,4
C	nitroglicerina	168	0	20,7	-1,6	-0,3
J	ceftriaxone*	126	2,3	0,2	0,8	-12,7
N	paroxetina	109	8,1	6,6	5,6	-14,6
N	citalopram*	99	2,4	5,1	-7,8	-13,3
R	beclometasone	98	0	6,6	4,1	0,7
N	gabapentin*	83	25,6	1	13,2	-14,9
C	carvedilolo*	83	0,9	3,8	13,1	-9,7
C	nifedipina	69	5,9	6,7	-5,6	-1,9
A	mesalazina	66	4,5	2	10,4	-1,8
R	flunisolide	56	1,8	2,8	-3,1	-10,6
C	diltiazem	45	22,7	3,5	-4,8	-2,2
A	ranitidina	45	45,8	2,5	-6,6	-10,3
M	nimesulide	43	26,3	7,8	-0,8	-4,9
R	budesonide*	43	0,1	1,6	-5,4	-1,6
A	metformina	41	5,2	6,9	30,1	-1,3
C	atenololo	38	32,6	11,8	7,1	-8,3
J	amoxicillina	38	23,6	3,9	-1,8	-2,4
C	isosorbide mononitrato	38	19,2	8	-3,9	-2,2
B	ticlopidina	37	62	4,9	14,4	-17,2

* Il brevetto è scaduto nel corso del 2004.

medio DDD per tale farmaco. Per quanto riguarda i calcioantagonisti a brevetto scaduto (nifedipina e diltiazem), al contrario di quelli ancora dotati di brevetto, si osserva un calo nella prescrizione (rispettivamente -6% e -4,8%). Tre dei primi venti principi attivi per spesa con brevetto scaduto sono farmaci per il sistema nervoso centrale (SNC): paroxetina, citalopram e gabapentin. La paroxetina è la molecola più prescritta tra i farmaci del SNC (6,6 DDD), seguita da altri due SSRI, la sertralina e il citalopram. Quest'ultimo mostra un calo nella spesa lorda pro capite, verosimilmente a seguito della perdita del brevetto e della introduzione del generico che occupa il 5° posto in termini di quantità prescritte tra i primi 20 principi attivi.

Tra i medicinali appartenenti al gruppo dei farmaci respiratori, si evidenzia che beclometasone, flunisolide e budesonide, pur comparando tra i primi 20 principi attivi equivalenti a maggior

spesa, vengono prescritti come generici puri per una quota molto limitata.

Una delle condizioni fondamentali ed indispensabili affinché si possa sviluppare la cultura del farmaco equivalente, e quindi un significativo mercato di questi sia presso i medici sia presso i pazienti, è la disponibilità sul mercato di un ampio numero di molecole.

Il brevetto di un farmaco garantisce la facoltà esclusiva di sfruttamento per 20 anni dalla data in cui ne è stata depositata la domanda. Da questa data a quella di rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, possono trascorrere anche numerosi anni che riducono la possibilità di sfruttamento esclusivo del farmaco. A tale proposito la Legge 19 ottobre 1991, n. 349 ha istituito, in Italia, il Certificato Complementare di Protezione (CCP) che consentiva l'estensione del periodo brevettuale, stabilito in 20 anni per i prodotti medicinali, fino ad

Tabella II – Date di scadenza brevettuale in Europa e in Italia per alcune molecole e relativa spesa lorda SSN nel 2004. Potenziali risparmi per molecola su base annua se fosse disponibile il farmaco a brevetto scaduto.

Molecola	Data scadenza Europa	Data scadenza Italia	Spesa lorda in milioni	Spesa lorda in milioni (-20%)	Risparmio su base annua
Omeprazolo	2003	2008	395	316,00	79,00
Simvastatina	2005	2007	320	256,00	64,00
Amlodipina	2007	2008	274	219,20	54,80
Amoxi + clavulanico	2002	2006	213	170,40	42,60
Pravastatina	2004	2007	184	147,20	36,80
Doxasozin	2002	2007	181	144,80	36,20
Claritromicina	2005	2008	167	133,60	33,40
Lisinopril	2004	2007	81	64,80	16,20
Cetirizine	2002	2007	27	21,60	5,40

un massimo di 18 anni oltre la scadenza naturale del brevetto, prolungando in questo modo ad un massimo di 38 anni l'esclusività dello sfruttamento della molecola.

Tali disposizioni a carattere nazionale sono state di fatto abrogate dal Regolamento CEE n. 1768 del 1992, istitutivo del Certificato Protettivo Supplementare (Supplementary Protection Certificate, SPC)⁴. La differenza tra le due normative risiede nella durata massima della estensione concessa che, per il CCP, è non superiore a 18 anni, mentre per il SPC non può superare i 5 anni. Ciononostante l'entrata in vigore del CCP, avvenuta in Italia nel 1991, e quindi prima rispetto a quella del SPC (1993), ha reso possibile che una larga parte dei principi attivi presenti sul mercato italiano, circa l'80%, avesse ottenuto il CCP, trovando così in Italia una copertura notevolmente più lunga rispetto agli altri paesi europei.

Tale normativa ha procrastinato nel tempo i possibili risparmi derivanti dall'utilizzo dei medicinali equivalenti, creando un ritardo del mercato italiano e rendendo di fatto impossibile l'accesso a prodotti già da tempo commercializzati come generici in altri paesi (tabella II).

Nell'ambito dei nuovi assetti normativi tesi a promuovere l'utilizzo del farmaco equivalente, su proposta del Ministro della Salute, il Consiglio dei Ministri ha approvato il 20 maggio 2005 un decreto-legge per il contenimento del prezzo di farmaci a totale carico dell'acquirente⁵ (box).

I farmacisti ai quali viene presentata una ricetta medica contenente la prescrizione di un farmaco di fascia C sono tenuti a fornire informazioni sul-

l'eventuale esistenza di farmaci equivalenti meno costosi, e a consigliare la sostituzione al cittadino, a meno che il medico abbia scritto "farmaco non sostituibile" (finora il farmacista non poteva sostituire i farmaci di fascia C prescritti dal medico con equivalenti meno costosi). La sostituibilità da parte del farmacista è subordinata alla "lista di trasparenza ufficiale" per i farmaci di fascia C, che l'AIFA ha emesso a fine giugno.

Conclusioni

Le criticità e le potenzialità dei farmaci equivalenti dipendono da vari fattori: dinamiche di mercato, assetti normativi, campagne informative. L'attività d'informazione già intrapresa dalla Direzione Generale dei Farmaci ed ora portata avanti dall'AIFA aveva ed ha l'obiettivo di divulgare la conoscenza su questo tipo di farmaci, tanto tra gli operatori sanitari quanto tra i cittadini. Lo sforzo informativo è servito a far conoscere questi medicinali al grande pubblico, ma purtroppo l'equivalente viene troppo spesso associato ad una scelta di risparmio, mentre dovrebbe essere considerato come un generatore di risorse capace di consentire un maggiore accesso alle terapie innovative e un più ampio sviluppo della ricerca farmacologica e sanitaria.

Occorre uno sforzo congiunto, a livello centrale e periferico (Stato-Regioni), affinché l'utilizzo di questi farmaci diventi soprattutto un fenomeno culturale oltre che di contenimento della spesa. **bif**

Box IL NUOVO DECRETO DEI FARMACI IN FASCIA C

■ Il 27 maggio 2005 è stato emanato il Decreto Legge n. 87 recante disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale, ovvero i farmaci di fascia C.

Il punto fondamentale che il Decreto, in vigore dal 31 maggio 2005, si propone di affrontare riguarda il contenimento della spesa dei farmaci appartenenti a questa classe. Le nuove misure introdotte sono le seguenti:

- l'introduzione di una lista di trasparenza dei farmaci di fascia C con obbligo di prescrizione medica;
- il blocco dei prezzi dei farmaci in fascia C fino a gennaio 2007;
- la possibilità da parte del farmacista di effettuare uno sconto fino al 20% sui prodotti da banco (OTC: Over The Counter) e sui farmaci senza obbligo di prescrizione (SOP).

I farmaci presenti in fascia C sono a totale carico dei cittadini e sono utilizzati per patologie di lieve entità o considerate minori, mentre i farmaci in fascia A sono impiegati per patologie gravi, croniche e acute e sono a carico del SSN.

I farmaci in fascia C possono essere soggetti a prescrizione medica o senza obbligo di ricetta; questi ultimi, a loro volta, comprendono gli OTC, utilizzabili senza l'intervento di un medico e oggetto di pubblicità, e i farmaci di automedicazione su consiglio.

Il prezzo dei farmaci di fascia C è stabilito dai titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

Il Decreto in oggetto ha stabilito che il prezzo di questi farmaci può essere modificato in aumento soltanto nel mese di gennaio di ogni anno dispari, pertanto i

prezzi dei farmaci di fascia C rimarranno bloccati fino al gennaio 2007. Fino ad oggi, tale prezzo poteva subire un solo aumento annuale, controllato dall'AIFA. Un'ulteriore novità introdotta dal Decreto è la possibilità da parte del farmacista di effettuare uno sconto fino al 20% su alcune categorie dei farmaci di fascia C. Lo sconto riguarda solo gli OTC e i SOP. La percentuale dello sconto applicabile è variabile, a discrezione della farmacia, fino ad un massimo del 20% rispetto al prezzo imposto dalla ditta titolare di AIC. Quindi, lo sconto potrà variare da farmacia a farmacia e da medicinale a medicinale, ma dovrà essere applicato senza discriminazione a tutti i clienti della farmacia.

Il farmacista non è obbligato dalla normativa ad applicare lo sconto, l'applicazione è facoltativa. Il cittadino potrà informarsi e scegliere la farmacia che applica lo sconto previsto dal Decreto.

Il farmacista è tenuto ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio dei medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali: a tale scopo l'AIFA ha predisposto una lista di trasparenza contenente l'elenco dei farmaci di fascia C con obbligo di ricetta. Pertanto, nella lista non sono compresi i prodotti OTC e SOP ai quali può essere applicato lo sconto fino al 20% secondo quanto previsto dal Decreto in oggetto.

Nell'elenco, per ogni medicinale, in ordine di principio attivo, viene indicato il nome della specialità, l'AIC, la ditta titolare dell'AIC, l'unità posologica, il prezzo

della confezione e il prezzo per unità posologica. Dal momento che il prezzo sarà calcolato per unità posologica e non per confezione, potrà verificarsi che un medicinale con un prezzo per unità posologica minore rispetto ad un altro risulti più costoso (tabella).

Inoltre, nella lista viene indicato in grassetto, per ciascun principio attivo, il generico o la specialità medicinale avente il prezzo più basso mentre viene messa in evidenza la specialità che non possiede analoghi terapeutici in commercio.

La lista deve essere messa a disposizione del pubblico in ciascuna farmacia. Il farmacista è tenuto ad informare il paziente dell'eventuale presenza di medicinali aventi la stessa composizione qualitativa e la stessa forma farmaceutica con un prezzo inferiore. Il farmacista, su richiesta del cliente, è tenuto a sostituire il medicinale prescritto con un equivalente a prezzo inferiore tranne nel caso in cui il medico abbia indicato sulla ricetta la non sostituibilità del medicinale. La lista è stata pubblicata sulla G.U. n°124 del 30 maggio 2005 ed è consultabile anche sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it/documenti/lista_trasparenza_C_280605.pdf). Essa contiene 3953 specialità medicinali e verrà periodicamente aggiornata.

IL PREZZO È CALCOLATO PER UNITÀ POSOLOGICA

Farmaco	X	Y
Prezzo per unità posologica (1 compressa)	€ 0,05	€ 0,10
Numero unità posologiche della confezione (numero totale di compresse)	30	10
Prezzo confezione	€ 1,50	€ 1,00

Bibliografia e riferimenti normativi

1. Legge n.405/2001.
2. Legge n.178/2002.
3. OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2004. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2005.
4. Regolamento CEE n.1768 del 1992, istitutivo del Certificato Protettivo Supplementare (Supplementary Protection Certificate SPC).
5. Decreto Legge n.87 del 27 maggio 2005. Disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale.

L'uso dei farmaci in Italia nel 2004.

Il quinto Rapporto Nazionale dell'OsMed

Introduzione



Nel mese di giugno 2005 è stato pubblicato il quinto Rapporto Nazionale dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed), relativo all'uso dei farmaci in Italia nel 2004.

Il testo completo del rapporto, di cui è riportata qui una sintesi, è disponibile in formato elettronico all'indirizzo www.agenziafarmaco.it

Le novità

Rispetto alle edizioni precedenti, il presente rapporto contiene nuovi approfondimenti grazie all'integrazione dei flussi informativi OsMed con quelli derivanti da Sistemi di Monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche.

Tali sistemi, alcuni dei quali attivati in ambito regionale altri a livello di singole ASL, hanno infatti permesso di ricavare informazioni relative alla popolazione assistita.

Ciò ha consentito di stimare per il 2004 la prevalenza d'uso dei farmaci in una popolazione di oltre 7 milioni di assistibili, prevalentemente dell'area Centro-Nord del paese. Sebbene questa popolazione non possa essere considerata come un "campione" in senso strettamente statistico, i risultati di questo tipo di analisi hanno un indubbio interesse per comprendere il peso di alcuni dei principali fattori che determinano il ricorso ai farmaci.

Inoltre, grazie alla disponibilità della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), che ha realizzato una struttura di rete informatica che collega oltre 500 medici di medicina generale, è stato possibile approfondire gli aspetti relativi alla tipologia dei problemi trattati con alcune categorie di farmaci, fornendo ulteriori spunti di riflessione sull'appropriatezza d'uso dei farmaci nella medicina generale (MG).

La disponibilità di una serie storica di dati su base mensile, a partire dal 2000, ha consentito infine di analizzare, sia in generale sia per singoli gruppi terapeutici, le principali componenti della dinamica temporale delle prescrizioni.

I principali risultati

- L'analisi condotta dall'OsMed evidenzia che la spesa farmaceutica territoriale complessiva, pubblica e privata, ha raggiunto nel 2004 i 19.185 milioni di euro segnando un aumento del 5,5% rispetto al 2003, con una diversa tendenza tra privata (-2,6%) e pubblica (+9%) (tabella I). L'incremento della spesa pubblica è imputabile quasi interamente ad un aumento delle quantità prescritte (+9,8%); minimo è stato lo spostamento della prescrizione verso farmaci più costosi (effetto mix +0,6%), mentre i prezzi sono diminuiti dell'1%. La copertura del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), che nel 2000 era pari al 64% della spesa farmaceutica complessiva, ha raggiunto il 70%.

- Nel 2004 sono stati usati sul territorio italiano circa 1600 milioni di confezioni di farmaci, con una media di 28 confezioni per ogni abitante, di cui 16 rimborsate dal SSN e 12 acquistate privatamente. Il confronto di alcuni macroindicatori relativi al consumo di farmaci nel 2004 con i dati del 2000 mostra che le confezioni di medicinali rimborsati dal SSN sono aumentate del 19,5%, mentre quelle acquistate privatamente dai cittadini sono diminuite del 12,8%. Le dosi di farmaco prescritte a carico del SSN sono state 784 ogni 1000 abitanti, con un aumento del 35% rispetto al 2000.

- La spesa farmaceutica a carico del SSN rappresenta il 14,6% della spesa complessiva del SSN, contro il 13,8% del 2003, con una consistente variabilità tra le regioni.

La prescrizione di farmaci è maggiore nel Centro-Sud rispetto al Nord e mostra andamenti diversi tra le regioni, con un range compreso tra le 947 DDD (dosi definite die) del Lazio e le 659 del Trentino Alto Adige. Gli stessi estremi re-

gionali si osservano per la spesa pro capite. Sicilia e Lazio sono le regioni con il maggiore incremento di spesa netta (rispettivamente +13,7% e +11,2%). Le stesse due regioni mostrano gli scostamenti più elevati rispetto alla spesa media nazionale. Un'ampia variabilità regionale è anche presente in termini di quantità e costo medio delle DDD. Le regioni con il ticket più elevato sono Piemonte, Lombardia e Liguria (circa il 9% della spesa lorda).

- La posizione dell'Italia rispetto alla media dei paesi europei considerati è stata nel 2004 la medesima del 2003 (figura 1). I dati per categoria

ATC (spesa pubblica e privata) mostrano per l'Italia un aumento rispetto al 2003 del peso dei farmaci cardiovascolari, che registrano invece una diminuzione in molte altre nazioni.

- L'analisi delle sostanze rimborsate più prescritte mette in luce che l'acido acetilsalicylico, utilizzato come antiaggregante piastrinico, si conferma la sostanza a maggiore utilizzo in termini di dosi, con 29 DDD ogni mille abitanti. Anche l'amlodipina, il ramipril e la nitroglicerina, sostanze indicate nella terapia antipertensiva, fanno registrare consumi superiori alle 20 DDD ogni mille abitanti.

Tabella I – Spesa farmaceutica territoriale e volume di consumi: confronto 2000-2004.

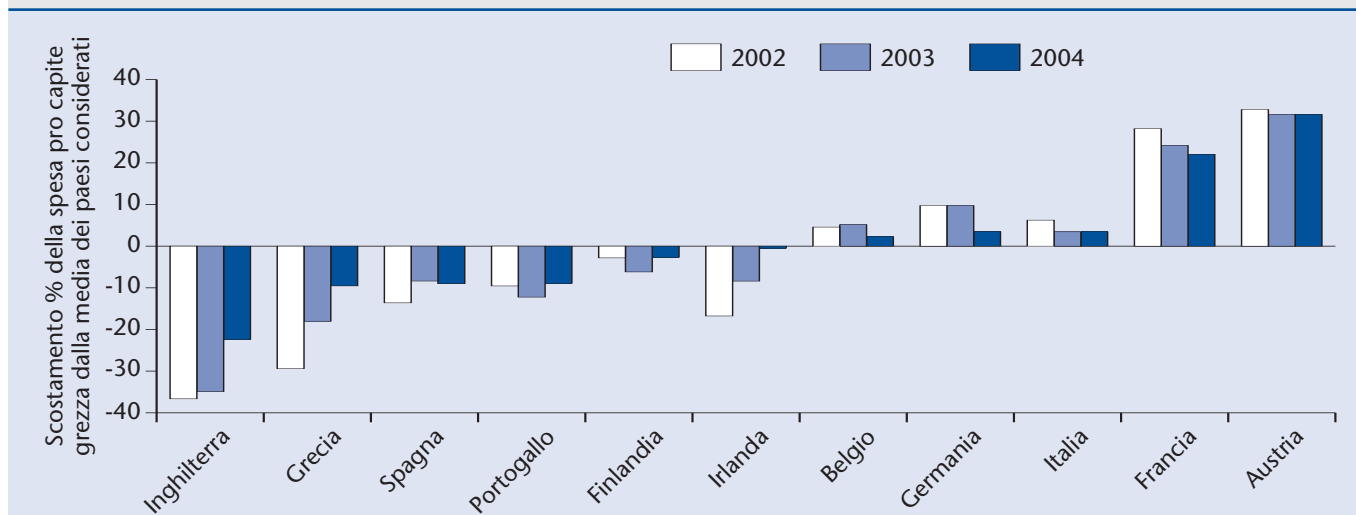
Spesa lorda	2000 (milioni)	2001 (milioni)	2002 (milioni)	2003 (milioni)	2004 (milioni)	Δ% 01/00	Δ% 02/01	Δ% 03/02	Δ% 04/03
1 A carico SSN *	10.041	12.154	12.644	12.354	13.491	21,0	4,0	-2,3	9,2
2 Acquisto privato di farmaci SSN **	1.398	703	569	674	619	-49,7	-19,0	19,2	-8,1
1+2 Totale	11.439	12.857	13.213	13.028	14.110	12,4	2,8	-1,4	8,3
Quota a carico SSN (%)	88	95	96	95	96				
3 Classe C	2.717	2.651	2.738	3.108	3.035	-2,4	3,3	13,5	-2,4
4 Automedicazione (SOP e OTC)	1.569	1.879	1.897	2.067	2.041	19,8	1,0	8,9	-1,3
2+3+4 Totale spesa privata	5.684	5.232	5.204	5.849	5.694	-8,0	-0,5	12,4	-2,6
1+2+3+4 Totale spesa farmaceutica	15.725	17.386	17.846	18.203	19.185	10,6	2,6	2,0	5,5

* Negli anni 2000-2002 in questa voce sono stati ricompresi i farmaci di classe A e B.

** Il dato relativo alla spesa privata di farmaci rimborsabili dal SSN è ricavato per differenza tra la spesa totale (stimata da IMS) e la spesa a carico SSN (ottenuta dai dati OsMed). Alcuni valori degli anni 2001-2002 sono modificati rispetto al Rapporto annuale 2002 per l'aggiornamento della banca dati delle specialità.

Fonte: elaborazione OsMed su dati IMS Health (per i dati di spesa privata).

Figura 1 – Confronti internazionali dell'andamento della spesa farmaceutica totale pro capite grezza nei primi nove mesi del 2002, 2003 e 2004.



I farmaci del sistema cardiovascolare assorbono da soli circa la metà delle dosi prescritte, con un aumento di oltre il 10% rispetto al 2003 e del 140% rispetto al 2000. I farmaci del sistema gastrointestinale si trovano al secondo posto in termini di consumi e rappresentano oltre l'11% delle dosi. Rispetto al 2003 sono aumentati i farmaci per l'apparato respiratorio e quelli per il sistema nervoso centrale (tabella II).

Tra le categorie terapeutiche le statine e gli omega 3, indicati nella terapia ipocolesterolemizzante, fanno registrare importanti aumenti sia in termini di spesa sia di dosi; aumenta anche la

prescrizione dei farmaci per la prevenzione dell'osteoporosi (bifosfonati) e degli analgesici oppiacei utilizzati nella terapia del dolore.

• Il mercato dei farmaci generici risulta sostanzialmente stabile, rappresentando il 10,1% della spesa complessiva a carico del SSN (rispetto al 9,8% del 2003) ed il 21,7% delle prescrizioni totali (il 20,8% nel 2003). Distinguendo, all'interno dei medicinali generici, tra farmaci branded (farmaci a brevetto scaduto con nome di fantasia) e farmaci unbranded (farmaci a brevetto scaduto con nome del principio attivo), è possibile notare come questi ultimi rappresentino

Tabella II – Consumo nazionale SSN per categoria terapeutica (ATC al I livello).

	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
		%	Δ% 04/03		%	Δ% 04/03
C - Cardiovascolare	82,5	35,1	12,8	378,5	48,3	10,4
A - Gastrointestinale e metabolismo	31,3	13,3	13,1	89,2	11,4	10,0
J - Antimicrobici	27,6	11,7	-1,1	23,3	3,0	-0,2
N - SNC	22,0	9,3	9,7	43,7	5,6	11,8
R - Respiratorio	15,4	6,5	16,0	46,0	5,9	20,0
L - Antineoplastici	13,3	5,6	3,3	6,0	0,8	0,9
B - Ematologici	13,0	5,5	7,8	68,5	8,7	11,2
M - Muscolo-scheletrico	11,1	4,7	13,3	41,5	5,3	11,0
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	10,4	4,4	2,6	41,3	5,3	-0,8
H - Ormoni sistemici	3,9	1,7	-3,8	26,0	3,3	9,8
S - Organi di senso	3,2	1,4	11,1	15,7	2,0	4,5
D - Dermatologici	1,1	0,5	2,7	3,1	0,4	-0,2
V - Vari	0,5	0,2	1,4	0,2	0,0	6,8
P - Antiparassitari	0,2	0,1	4,3	0,5	0,1	5,8
	235,4	100	9,2	783,4	100	9,8

Tabella III – Distribuzione per età e sesso della spesa pro capite e delle DDD/1000 abitanti die (2004).

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	41,5	35,7	38,7	67,8	58,0	63,1
5-14	37,5	33,0	35,3	63,2	52,4	58,0
15-24	39,7	40,3	40,0	76,1	117,4	96,3
25-34	48,6	59,3	53,9	111,1	198,0	153,9
35-44	76,1	89,6	82,7	202,1	283,6	242,2
45-54	149,8	151,3	150,6	509,5	549,1	529,3
55-64	304,0	284,2	293,8	1163,5	1061,7	1111,2
65-74	523,1	453,4	485,1	2076,7	1760,9	1904,6
75+	687,0	529,9	585,9	2802,6	2274,7	2463,1

una quota modesta dell'intero mercato (1,9%) (v. anche pag. 116-120).

- L'analisi dell'uso dei farmaci nella popolazione assistita, effettuata sulla base dei dati provenienti da sistemi di monitoraggio relativi a oltre 7 milioni di assistibili, evidenzia che sette persone su dieci hanno ricevuto nel corso del 2004 almeno una prescrizione. La spesa ed il consumo aumentano con l'età: un assistibile con oltre 75 anni di età comporta infatti una spesa di 11 volte superiore a quella di una persona con età compresa tra 25 e 34 anni (tabella III). Analizzando la proporzione di spesa e di dosi nelle fasce di popolazione più anziana, si osserva che gli assistibili con più di 65 anni assorbono il 60% della spesa e delle dosi.

Nella fascia d'età tra i 15 e i 44 anni sono le donne a consumare più farmaci in termini di DDD/1000 ab die, mentre nelle fasce d'età più avanzate il consumo è maggiore tra gli uomini.

La prevalenza d'uso, ossia la percentuale di assistibili che ha ricevuto almeno una prescrizione nel corso dell'anno, è pari complessivamente al 70,3% (64,9% negli uomini e 75,3% nelle donne).

- Il Rapporto 2004 è arricchito dai dati di diagnosi per categoria ATC nella medicina generale. I dati si riferiscono alle prescrizioni effettuate da un campione di 320 medici di medicina generale – MMG (rete di Health Search) ad

una popolazione di 465.200 assistibili nel corso dell'anno 2003.

Le categorie terapeutiche analizzate sono associate ai maggiori livelli di consumo e nel loro insieme danno ragione di oltre il 55% delle DDD complessivamente prescritte a carico del SSN nel 2003. Si tratta delle seguenti categorie: calcio antagonisti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, statine, FANS, inibitori di pompa, penicilline, macrolidi e lincosamidi, SSRI, adrenergici e altri antiasmatici.

Per ognuna di queste categorie sono state analizzate le diagnosi formulate dai MMG al momento della prescrizione; per ciascun ATC sono riportate le categorie diagnostiche (secondo l'ICD9) ordinate in funzione della proporzione di prescrizione rispetto al totale dei medici del campione.

Per meglio comprendere la tipologia e il significato di questo tipo di analisi, in tabella IV è stato riportato l'esempio degli inibitori di pompa protonica.

Nella categoria dei farmaci per l'apparato gastrointestinale sono state analizzate le prescrizioni di inibitori della pompa protonica per un totale superiore alle 137.000 (3,6% di tutte le prescrizioni), corrispondente a circa l'81% delle prescrizioni per l'intera categoria dei gastroprotettori. Il trattamento delle conseguenze del reflusso gastroesofageo rappresenta la più frequente motivazione della prescrizione di questi farmaci (29,3%). La terapia di un'ulcera peptica o di una emorragia gastrointestinale rappresenta la seconda motivazione con un 11,6% di prescrizioni. Il trattamento di disturbi dispeptici non ulcerosi rappresenta una frequente motivazione della prescrizione di questi farmaci (circa l'11% è indirizzata al trattamento di gastroduodeniti). Tra le altre cause di prescrizione emerge la gastroprotezione in pazienti con patologie croniche dell'apparato osteoarticolare (2,5% artrosi, 1,4% artrite reumatoide), o di altri apparati.

Il Rapporto Nazionale 2004, con i nuovi ulteriori approfondimenti rispetto alle analisi condotte negli anni precedenti, rimarca il ruolo dell'OsMed come servizio di informazione di riferimento nazionale sulla prescrizione di farmaci in Italia.


Inoltre, lo sviluppo di metodi di raccolta, di analisi e d'interpretazione dei dati sempre più puntuali rende l'OsMed uno strumento utile alla definizione tempestiva di interventi per il governo delle variazioni che intervengono nell'area farmaceutica. 


Tabella IV – Inibitori di pompa protonica (137.369 prescrizioni), distribuzione delle prescrizioni per diagnosi (2003).

Diagnosi (ICD9)	% prescrizioni	Età media
Malattie dell'esofago	29,3	62,5
Gastroduodenite	10,9	64,6
Ulcera duodenale	6,9	65,1
Altra ernia della cavità addominale	6,2	65,9
Disturbi della funzione gastrica	4,9	64,5
Ulcera gastrica, ulcera peptica	3,3	68,7
Artrosi	2,5	74,0
Cause mal definite di morbosità e mortalità	2,0	64,5
Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	1,7	70,0
Ipertensione essenziale	1,5	73,6
Artrite reumatoide	1,4	66,6
Sintomi relativi all'apparato digerente	1,3	65,4
Altri e non specificati disturbi del dorso (sciatalgia, lombalgia)	1,1	61,1

FARMACOVIGILANZA news

Newsletter
a cura del Ministero della Salute
Agenzia Italiana del Farmaco
n. 12/13 • giugno 2005

FARMACOVIGILANZA news
12/13



Editoriale Si scrive quest'editoriale in un periodo in cui basta entrare in qualsiasi supermercato per vedere esposta l'avvertenza circa la presenza di prodotti vegetali che potrebbero scatenare, in soggetti predisposti, crisi emolitiche acute. Si tratta spesso di indicazioni incomplete o fuorvianti che non aiutano il consumatore a farsi un'idea precisa sui rischi. Ma noi, da bravi addetti ai lavori, disdegnamo tali avvertenze perché tanto sappiamo benissimo di cosa si sta parlando, fa parte del nostro bagaglio culturale. Anzi, lo sanno tutti. Basta perfino andare in Internet, inserire la parola chiave "favismo", ed ecco apparire una lunga lista di informazioni. Tuttavia proviamo un attimo a riflettere su ciò che ad esempio ci dice il primo sito della lista trovata da "Google": "...La crisi è scatenata quando il soggetto fabico assume (o inala i vapori di) fave, piselli, *Verbena hybrida*, altri particolari vegetali, sostanze (naftalina, trinitrotoluene) o alcuni farmaci (antipiretici e analgesici, antimalarici, sulfamidici, salicilici, cloramfenicolo, alcuni chemioterapici, chinidina, menadione, blu di metilene ecc.). Tutte queste sostanze inibiscono l'attività dell'enzima, aggravando una situazione già carente di per sé..."
Ecco che le nostre certezze iniziano ad indebolirsi, soprattutto nel vedere tra le possibili cause scatenanti i piselli (ma non erano solo le fave?) e addirittura la *Verbena hybrida* ed "altri particolari vegetali".
Quanto detto serve ad introdurre due concetti: primo, che una sostanza di origine vegetale può, come qualsiasi altra introdotta nel nostro organismo, determinare la comparsa di effetti diversi da quelli attesi. Secondo, che la conoscenza media della classe medica rispetto a erbe medicinali e principi attivi vegetali è piuttosto scarsa, a causa di un tipo di formazione da questo punto di vista largamente inadeguato.
Purtroppo questi due fattori si inseriscono in un momento storico in cui il ricorso a sostanze di origine vegetale a scopo salutistico è sempre più massiccio, dettato dall'idea, spesso fuorviante, che "naturale" sia sinonimo di innocuo.

segue in ultima pagina

In questo numero:

2 Sorveglianza delle reazioni avverse nei prodotti a base di piante officinali	10 Fitosorveglianza: conoscere le variabili per una segnalazione efficace
6 Reazioni avverse da fitoterapici	13 I fitoterapici in Europa. La nuova Direttiva
8 Interazione tra farmaci e "altri" prodotti	14 Linee guida
	15 Uso dei fitoterapici in gravidanza e durante l'allattamento

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

LA GALLERIA

Sul BIF n. 2/2004, questa rubrica ospitò il primo di una serie di contributi previsti sulla comunicazione del rischio in medicina, lanciando tra l'altro il concorso fotografico "Fotografare il rischio", rivolto ai lettori del Bollettino. Ora il BIF torna a parlare di comunicazione, rischio e medicina. E con l'occasione, a concorso chiuso, pubblica alcune delle foto inviateci dai lettori, prima fra tutte la vincitrice. Sul sito dell'AIFA, prossimamente, la photo gallery completa. Un grazie di cuore ai medici-lettori-fotografi che hanno risposto con entusiasmo a questa iniziativa.

Comunicare il rischio in medicina, dialogare sul rischio per la salute



La foto vincitrice del concorso:
Nicola Gabriele. *La scelta. Ragazzo al mare.*
(Termoli, giugno 2004).

Comunicazione o dialogo sul rischio per la salute?

"Ho paura delle mucche pazze, babbo". "Non aver paura: le abatteranno tutte con pallottole all'uranio impoverito".

Il dialogo tra il padre e il figlio disegnati da Altan ci ricorda, semmai ce ne fosse bisogno, che viviamo in un mondo di persone spaventate. Un libro di quasi dieci anni fa ci descriveva immersi in una "cultura del rischio", ipocondriaci indecisi tra il prendere un'aspirina al giorno per prevenire i disturbi cardiovascolari e l'evitare di assumerla per la paura di danni gastrointestinali¹.

Le nostre paure riguardano ciò che mangiamo, l'aria che respiriamo, l'acqua in cui nuotiamo, le autostrade che percorriamo e le vie che attraversiamo. Preoccupazioni che si amplificano alla vigilia di un viaggio all'estero, al pensiero di recenti inondazioni o epidemie, o di più consolidati flagelli.

Raramente questi nostri timori si traducono in comportamenti più sani e correttamente orientati alla conservazione di uno stato di benessere; in automobile si ha sempre fretta, poche volte si rinuncia ai piaceri della buona tavola e non c'è niente di meglio di una sigaretta a fine pasto; sfidiamo divieti di balneazione e ci esponiamo al sole con imprudenza, sperando in un'abbronzatura più rapida.

Evidentemente, la cosiddetta "comunicazione del rischio" molto spesso si rivela incompleta o comunque poco convincente. Affidata alle istituzioni, si dispiega in campagne informative la cui efficacia non sempre è soddisfacente. Talvolta, questi programmi di informazione finiscono con il mettere in moto consumi ingiustificati di servizi e di prestazioni sanitarie.



La foto con menzione speciale della giuria:
Renato Corradi. *Calma apparente.*



Francesco Barbera. *È andata bene.*

La trincea della persuasione

Anche per questa ragione, può rivelarsi più efficace affidare la comunicazione sulla salute all'esperienza degli operatori sanitari stessi. È così che in questa trincea della persuasione sono in prima linea i farmacisti, gli infermieri, i medici.

Comunicare il rischio per la salute, però, non è cosa banale. Rappresenta uno dei gradini fondamentali, quello conclusivo e forse più importante, della cosiddetta medicina delle prove di efficacia: la grande sfida del trasferimento delle evidenze scientifiche alla realtà quotidiana. Dovrebbe essere un momento di dialogo e non di semplice "comunicazione", dal momento che chiama direttamente in causa i valori e le preferenze dei cittadini.

"Personalmente - ha scritto Luca Aimetti, medico di medicina generale a Villar Perosa, in Piemonte - credo molto nella medicina preventiva e nella discussione con il paziente sui fattori di rischio e in generale sugli stili di vita, però vorrei anche mantenere i piedi per terra. Non vorrei dimenticare che colesterolo significa anche formaggio e mercato o addirittura montagna, mucche, capre e torrenti, e che colesterolo significa anche pane e salame e significa uova, e quando dico uova sento il profumo della frittata di cipolle che si spande per la cucina"². Per essere persuasivi fino in fondo, medici, farmacisti, infermieri dovrebbero poter condividere questi sapori con quanti a loro si rivolgono...

Dialogare sul rischio per la salute, dunque, non è neanche cosa semplice. Come trovare il tempo

per dedicarsi al malato? Chi insegna al medico giovane come rivolgersi al paziente e ai suoi familiari? Che fare quando l'interlocutore è una persona di un'altra cultura o di una religione i cui principi sono diversi da quelli della fede alla quale noi ci sentiamo più vicini? Come gestire il colloquio con gli utenti dei servizi sanitari che non dispongono degli strumenti culturali di base, di quella *basic health literacy* di cui molto si discute nei paesi anglosassoni (e per nulla in Italia)?

Il problema dei numeri e il coinvolgimento nella ricerca

Ancora. Il rischio è quasi sempre legato a cifre, a percentuali, a probabilità statistiche. "Giocare con i numeri" è uno dei passatempi preferiti dei giornalisti³. È un'abitudine... "rischiosa", perché genera dubbi e preoccupazioni infondate o esagerate. "Gran parte di noi - scrivono Joann G Elmore e Gerd Gigerenzer sul *New England* del 21 luglio - non sa interpretare i numeri allo stesso modo delle parole, ed ha difficoltà a comprendere l'espressione numerica del rischio"⁴. Spiegare ad un diabetico che il "suo" rischio di incorrere in un evento cardiovascolare si avvicina al 20 per cento nei successivi cinque anni è differente dal fargli presente che ha otto probabilità su dieci che tale eventualità non si manifesti. "La maggioranza dei medici non è in grado di discutere dei fattori di rischio in una maniera facilmente comprensibile per i malati", proseguono Elmore e Gigerenzer.



Marco Ferrando. *Rischio di caduta materiali.*



Claudio Monaci. *Portafortuna.*

"... Rispetto alla 'polypill', lo strumento finalizzato alla riduzione del rischio da me proposto ha diversi vantaggi: in letteratura non sono descritti effetti indesiderati; non sono segnalate interazioni con farmaci o alimenti; ha un costo contenuto [euro 4,50 sul mercato di Napoli]; è garantita una facile aderenza alla terapia da parte del paziente [è d'uso legarlo alla cintura così da averlo sempre con sé]; è culturalmente bene accettato in ogni ceto sociale [ricorderete come lo strumento fosse sul panciotto di uno dei Fratelli Capone...]..." (dalla lettera di accompagnamento alla foto dell'autore).

La chiave di una possibile soluzione è nella riconsiderazione del processo di trasmissione delle conoscenze. Espedienti a carattere pratico possono rivelarsi utili; l'editoriale del New England prima citato fa delle proposte concrete ed interessanti. Però, per essere davvero protagonisti convincenti dell'attività di corretta informazione, gli operatori della sanità devono essere testimoni/portavoce convinti del messaggio che intendono trasmettere. Dovrebbero essere o sentirsi parte della ricerca volta a determinare i potenziali rischi per la salute. Venendo a mancare tale coinvolgimento attivo, i risultati degli studi epidemiologici saranno sempre considerati distanti dalla propria attività professionale e, come tali, lontani dal setting quotidiano in cui si incontrano i propri pazienti. Medici, farmacisti, infermieri devono guardare alla ricerca come a una parte costitutiva della

propria attività, non suscettibile di delega agli "esperti"; dalla medicina generale a quella ospedaliera, l'ottica da condividere per chi lavora nel servizio sanitario nazionale è quella della medicina di popolazione.

Il successo del Progetto Cuore, che ha portato alla realizzazione della Carta del rischio cardiovascolare, è stato possibile per la partecipazione allo studio di centinaia di cardiologi italiani, gli stessi che oggi sono impegnati nel trasferire i risultati nella clinica quotidiana.

Si guarda con scetticismo al rischio "comunicato" anche da parte dei cittadini. Pure in questo caso, sarebbe bello che le scelte di sanità pubblica fossero viste come espressione della volontà e della decisione della comunità; un risultato della politica, dunque, non un comandamento degli scienziati.

Fino a che punto rischiare è una "scelta"?

C'è ancora un altro aspetto da non trascurare: può essere convincente, e quanto, la proposta di una via di uscita individuale a rischi che per lo più sono la conseguenza di programmi sociali o economici nazionali o sovranazionali? In quale misura un adolescente è pienamente libero di scegliere le proprie abitudini alimentari e di vita? In media, un bambino americano vede 10 mila spot pubblicitari l'anno e, nel corso di soli dodici mesi, il "colosso" delle aziende produttrici di cereali per la prima colazione spende circa 32 milioni di dollari per la promozione dei Sugar Frosted Flakes (i fiocchi arricchiti di zucchero); invece, nei programmi per la salute alimentare dei bambini il governo statunitense investe circa 2.500.000 dollari complessivi⁵. Un lieve aumento del costo delle sigarette avrebbe un effetto di gran lunga superiore della migliore campagna di disassuefazione dal fumo condotta sino ad oggi⁶. Similarmente, ci si è interrogati negli Stati Uniti sull'opportunità di concedere l'apertura di fast food negli ospedali pubblici, mentre si programmano campagne di sensibilizzazione riguardo il sovrappeso e l'alimentazione squilibrata.

È probabile che l'angoscia dei cittadini per i rischi di salute corsi quotidianamente possa trovare sollievo più dal vedersi riconosciuti diritti fondamentali, che dal colloquio con il medico. Diritti essenziali, come quello ad un'aria e ad acque non inquinate, a città più sicure, ad alimenti realmente controllati, a spazi adatti per vivere in maniera salubre il tempo libero e quello lavorativo. Un ambiente proteso verso la prevenzione del pericolo, piuttosto che verso la comunicazione del rischio, sarebbe forse in grado di correggere anche quella "cultura della paura" vissuta dai nostri bambini e adolescenti, "che rischiano di dare per scontato che così vada il mondo, per quanto triste sia"⁷.

Contrastare l'instaurarsi di un rischio, piuttosto che dovere informare le vittime potenziali del livello da esso raggiunto, ridurrebbe anche i possibili con-

flitti tra interessi diversi, politici ed economici. Insieme, una minore esposizione al pericolo e un'informazione più equilibrata sarebbero argini ai consumi sanitari, spesso motivati dall'ingenua convinzione che "quanto prima si arriva a diagnosticare una malattia, tanto più efficace sarà la possibilità di curarla e sicura sarà quindi la guarigione"⁸.

L'orco, il lupo e l'uomonero sono da qualche anno per i bambini paure anacronistiche⁹. I timori più sentiti, dopo la separazione dei genitori, sono gli incidenti stradali e la malattia. Alcuni hanno messo in relazione questa evidenza con la fine dell'abitudine di raccontar favole ai bambini. Probabilmente, è così. La ricerca epidemiologica ci mostra, e non da oggi, che però non tutti i rischi sono uguali. Attenzione dunque all'emergere di un'abitudine nuova, non meno odiosa: quella di raccontar favole ai grandi. **bif**

Ringraziamenti: Luca De Fiore, Direttore generale, Il Pensiero Scientifico Editore.

Bibliografia

1. Furedi F. Culture of fear. Risk taking and the morality of low expectation. London: Cassell, 1997.
2. Aimetti L. Colesterolo vuol dire formaggio, capre, mucche e torrenti. Va' Pensiero 189. Reperibile in www.pensiero.it/attualita/articolo.asp?ID_sezione=13&ID_articolo=138 (accesso verificato il 18/0705). Anche in Aimetti L. Giocolieri, mangiafuoco, saltimbanchi. Acrobazie in un ambulatorio di medicina generale. Torino: Edizioni Change, 2004.
3. Randall G. Giocare con i numeri. Internazionale 597, 1 luglio 2005, p. 17.
4. Elmore JG, Gigerenzer G. Benign breast disease. The risk of communicating risk. N Engl J Med 2005; 353: 297-9.
5. Minkler M. Personal responsibility for health: contexts and controversies. Washington, DC: Georgetown University Press, 2000, p. 10.
6. Farquahar J. Keynote address: how health behavior relates to risk factors. Circulation 1993; 3: 1376-80.
7. Altan F, Forni E. La prospettiva del ranocchio. Lo sguardo dei bambini sul mondo adulto. Torino: Bollati Boringhieri, 2005, p. 25.
8. Domenighetti G. Ben sarebbe folle chi quel che non vorria trovar, cercasse. Occhio clinico 2005; 1: 6-7.
9. Bernardi M, Tromellini P. La tenerezza e la paura. Ascoltare le paure dei bambini. Firenze: Salani, 1996.

La giuria del concorso si è così pronunciata sulle foto partecipanti: "Tutte le foto dimostrano un tentativo di portare su un piano simbolico più o meno accentuato il tema proposto, anche se in alcuni casi un'idea buona ha perso forza a causa della non alta qualità dell'immagine, mentre in altri il nesso con il tema è risultato discutibile pur se le foto appaiono gradevoli e ben composte, o comunque di immediata fruibilità".

La foto prima classificata è *La scelta. Ragazzo al mare* di Nicola Gabriele, in quanto "semplice, ben composta, tecnicamente buona. Ha un nesso non fortissimo, ma leggibile, con il tema proposto". Una menzione speciale va alla foto *Calma apparente* di Renato Corradi.

FARSI UN'IDEA

Trasparenza delle sperimentazioni cliniche



I direttori delle più prestigiose riviste scientifiche hanno lanciato un invito preciso: in un editoriale congiunto^{1,2}, che fa da eco ad una precedente unanime dichiarazione sul bisogno di trasparenza nella ricerca clinica³, richiedono che ricercatori e case farmaceutiche registrino in un database internazionale tutte le sperimentazioni cliniche al momento della loro attivazione. In caso contrario – dicono gli editori – le loro riviste rifiuteranno la pubblicazione dei risultati.

L'appello, apparso sul sito dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)⁴ e sulle singole riviste, ribadisce la necessità di quella trasparenza che tutti i ricercatori e i finanziatori dovrebbero osservare nel condurre una sperimentazione clinica. Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sostiene le richieste degli editori promotori dell'appello; l'OMS ha infatti proposto, lo scorso aprile, gli standard di informazione che gli autori delle ricerche saranno tenuti a comunicare ai registri internazionali dei trial⁵. Inoltre alcuni governi (USA) hanno preso in considerazione l'idea di emanare leggi in materia, proponendo di rendere obbligatoria la registrazione, tramite il Fair Access to Clinical Trials Act (FACT)⁶, sul database gestito dal National Institutes of Health⁷ (www.clinicaltrials.gov).

Come si inserisce l'Italia in questo dibattito internazionale? Il nostro paese, unico tra gli altri paesi europei, già dal 2000 ha attivato l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei

medicinali (OsSC)⁸, presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'OsSC registra un set di informazioni standard sulle sperimentazioni condotte in Italia. Attualmente all'Osservatorio possono accedere, ciascuno per quanto di competenza, l'AIFA, i comitati etici, gli sponsor, le regioni.

Le prospettive sono quelle di una sempre maggiore possibilità di consultazione dei dati dell'OsSC. Un tale clima di apertura contribuisce a configurare l'Osservatorio come uno strumento istituzionale innovativo a livello europeo, capace di armonizzare il difficile rapporto tra regole e cultura, e di fornire al contempo risposte a fondamentali esigenze del sapere biomedico. **bif**

Per approfondire:

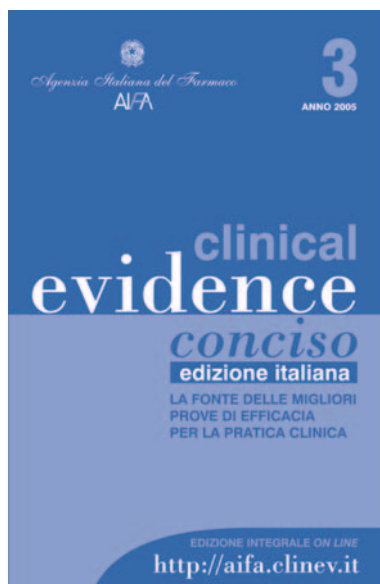
1. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Med J Aust* 2005; 182: 609-10.
2. <http://ottawagroup.ohri.ca/index.html>
3. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration. A statement from the international committee of medical journal editors. *Ann Intern Med* 2004; 141: 477-8.
4. www.icmje.org (ultimo accesso verificato il 06/07/05).
5. www.who.int/ictrp/en/ (ultimo accesso verificato il 06/07/05).
6. Roehr B. Law is introduced in US Congress to give access to details of clinical trials. *BMJ* 2004; 329: 996.
7. www.clinicaltrials.gov (ultimo accesso verificato il 06/07/05).
8. <http://oss-sper-clin.sanita.it/> (ultimo accesso verificato il 06/07/05).

Vengono di seguito riportati indirizzi di siti Web relativi a registri di clinical trial esistenti e di organizzazioni sanitarie:

<http://eudract.emea.eu.int/>
www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html
<http://controlled-trials.com/isrctn/>
<http://rctbank.ucsf.edu/>
www.trialscentral.org/
www.clinicalstudyresults.org/
<http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>

Canadian Institutes of Health Research: www.cihr-irsc.gc.ca/
 The Cochrane Collaboration: www.cochrane.org/index0.htm
 Consumers' Union Prescription for Change Trial Registration Website: www.consumersunion.org/campaigns/prescription/learn.html
 Society for Clinical Trials: <http://www.sctweb.org/>

ATTIVITÀ EDITORIALI DELL'AIFA

Sulla scrivania dei medici di famiglia
il nuovo **Clinical Evidence**

È in distribuzione gratuita a tutti i medici di medicina generale la terza edizione di *Clinical Evidence conciso*. Il volume 2005 segue la tradizione iniziata quattro anni fa con la prima uscita in Italia del libro di *evidence based medicine* ormai divenuto un importante punto di riferimento a livello internazionale.

Anche quest'anno la pubblicazione è stata resa possibile

grazie ai fondi stanziati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'ambito del Programma di informazione indipendente sul farmaco, che vede tra gli altri anelli della collana la *Guida all'uso dei farmaci*, la *Guida all'uso dei farmaci per bambini*, *Emergenze in medicina generale* e da ultimo *Farmaci e gravidanza*. La realizzazione dell'opera, i cui diritti sono stati acquisiti dal BMJ Publishing Group, è stata affidata come per le precedenti edizioni al Centro Cochrane Italiano e all'editore Zadig.

Vista l'accoglienza positiva alla prima e alla seconda edizione italiana (vedi BMC Health Serv Res 2003; 3: 24), il progetto *Clinical Evidence* continua il suo aggiornamento rifacendosi per lo più all'edizione inglese numero 11 uscita nel giugno 2004. Qualche numero può essere utile per dare un'idea della mole di informazioni contenute: sono presenti 22 sezioni (ciascuna delle quali riferita a una specialità), 197 capitoli (ciascuno riferito a una condizione o malattia) all'interno dei quali si possono trovare quasi 500 domande nate dalla pratica clinica e relative all'impiego di quasi 2000 interventi. Il tutto sostenuto da una sterminata bibliografia di ben 8196 voci.

Come per l'anno passato l'edizione italiana avrà due vesti complementari: il volume conciso e il sito Internet.


Il primo raccoglie la sintesi delle prove di letteratura e consente quindi un'agile consultazione (le pagine superano di poco le 250): malattia per malattia si susseguono i quesiti clinici e le relative risposte suddividendo gli interventi sulla base della loro utilità, inutilità o rischio per il malato. La ricerca è resa ancora più rapida da un indice analitico finale di oltre 20 pagine su due livelli.

Per la versione integrale, tutti i medici possono invece accedere al sito di *Clinical Evidence* edizione italiana all'indirizzo <http://aifa.clinev.it>, previa registrazione (tranne per chi è già registrato nel progetto di formazione a distanza ECCE basato appunto su *Clinical Evidence*). Online si possono leggere e stampare tutti i capitoli per esteso e approfondire quindi le proprie conoscenze, anche attraverso un sistema di ricerca che consente di trovare stringhe di testo. È possibile per l'utente avere anche a disposizione gli abstract di Medline, laddove disponibili, grazie a un semplice "click" sulla voce che interessa. È anche possibile attuare una lettura trasversale del volume grazie alle decine di migliaia di link interni che rimandano ad altri capitoli, paragrafi, quesiti, interventi, figure, tabelle e voci di glossario. Inoltre nel sito è presente un'area dove è possibile lasciare commenti e critiche di cui si terrà conto nelle successive edizioni di *Clinical Evidence*.

Rispetto all'edizione italiana 2003 quest'ultimo sforzo editoriale dell'AIFA presenta ben 36 nuovi capitoli per un totale di oltre 2000 pagine nell'edizione online full text. In particolare, meritano attenzione alcuni capitoli su malattie molto diffuse, come la bronchite, la stitichezza, le vene varicose, condizioni nelle quali l'uso dei farmaci deve essere oculato e ben fondato su prove di efficacia. D'altra parte la peculiarità che caratterizza il volume è ormai ben nota: fornire le prove di efficacia disponibili e vagliate dal punto di vista metodologico per consentire al medico di utilizzare queste conoscenze come crede quando deve prendere decisioni durante la pratica clinica quotidiana (tabella I).

Tabella I – Nuovi capitoli di *Clinical Evidence* 2005.

1. Alitosi	19. Gravidanza ectopica
2. Anemia falciforme	20. Insonnia
3. Assenze nei bambini	21. Intossicazione da organofosforici
4. Autolesionismo	22. Ittero neonatale
5. Bronchiectasie	23. Jet lag
6. Bronchite acuta	24. Lebbra
7. Cancro del pancreas	25. Linfoma non Hodgkin
8. Cancro dell'ovaio	26. Mal di montagna
9. Cataratta	27. Otite esterna
10. Colecistite acuta	28. Polmonite da pneumocisti
11. Dengue	29. Raynaud (primario)
12. Depressione post partum	30. Rinite allergica stagionale
13. Disturbo bipolare	31. Sindrome del colon irritabile
14. Emicrania nei bambini	32. Sinusite acuta
15. Epatite B	33. Stitichezza nell'adulto
16. Ernia del disco	34. Varicocele
17. Gomito del tennista	35. Vene varicose
18. Gotta acuta	36. Violenza domestica

Proprio su questa linea *Clinical Evidence* si è ampliato con la realizzazione del progetto sperimentale di formazione a distanza ECCE (<http://aifa.ecce.minsa.it>, vedi box per gli ultimi aggiornamenti e BIF 2005; 1: 13-19). In questo senso chi ha già le password di ingresso a ECCE potrà entrare nel sito di *Clinical Evidence* edizione italiana, e viceversa chi accederà al sito di *Clinical Evidence* con le medesime password potrà cimentarsi con i percorsi formativi di ECCE. 

Box

I primi 4 mesi di attività del progetto di formazione a distanza ECCE

Sono trascorsi quattro mesi dall'inizio del Progetto sperimentale di formazione a distanza ECCE (BIF 2005; 1: 13-19) dell'AIFA e del Ministero della Salute. Online dal primo marzo, sarà disponibile per tutti i medici fino al 31 dicembre 2005 (per iscriversi basta registrarsi nel sito <http://aifa.ecce.minsa.it>, oppure usare le password ottenute con la registrazione

nel sito di *Clinical Evidence* edizione italiana, <http://aifa.clinev.it>). L'alto numero di iscrizioni e di commenti consentono di fare le prime riflessioni sulla sperimentazione, per poter poi disegnare l'evoluzione futura del progetto.

Ecco in sintesi i risultati dei primi 4 mesi di attività del sistema di formazione a distanza basato su *Clinical Evidence*.

RISULTATI PRIMO QUADRIMESTRE PROGETTO ECCE

	1 marzo - 30 giugno 2005
Totale iscritti	11.342
Medici di medicina generale	3077
Percorsi disponibili	68
Percorsi utilizzati	101.800
Crediti erogati	113.948

a proposito di...

Sperimentazioni cliniche

Il 9 aprile 2005 sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 91/13 è stata pubblicata la Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee-guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

La Direttiva pone due principi etico-scientifici a tutela della sperimentazione clinica e della produzione di farmaci sperimentali: la sicurezza e il benessere dei soggetti della sperimentazione, che devono prevalere sugli interessi della scienza e della società; la validazione dal punto di vista scientifico delle sperimentazioni cliniche, che devono essere guidate da principi etici in tutti i loro aspetti.

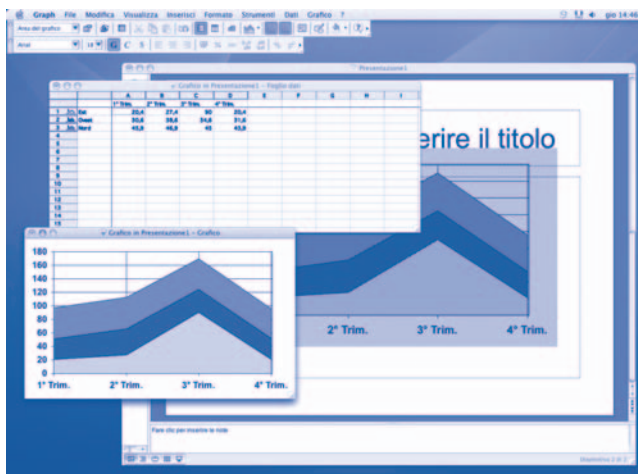
Di fondamentale importanza sarà l'archiviazione della documentazione: almeno 3 anni per quella dei comitati etici e almeno 5 anni per quella degli sperimentatori e delle industrie farmaceutiche a titolo di sponsor.

Un'altra novità concerne le procedure di ispezione che, attivate di norma dalle autorità nazionali competenti, potranno anche essere richieste e coordinate dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA).

STRUMENTI DEL MESTIERE

La rubrica, dedicata alla comunicazione in ambito medico-scientifico, vuole offrire al lettore una serie di consigli e di strumenti utili a tale attività. In questa seconda parte parleremo dell'utilizzo delle immagini in una presentazione in PowerPoint.

La presentazione in PowerPoint (II parte)



► LE IMMAGINI

In merito alle strategie per catturare l'attenzione del pubblico esistono diverse opinioni. Ci sono, ad esempio, coloro che ritengono che le presentazioni acquistino un valore aggiunto con l'introduzione di animazioni personalizzate. Tuttavia, per non provocare uno shock percettivo nella platea, è consigliabile limitarne l'uso. Ai più audaci, però, per personalizzare la presentazione con l'uso di animazioni, da "Presentazione diapositive" possiamo consigliare di selezionare "Animazione personalizzata" oppure cliccare sull'icona nella barra degli strumenti "Effetti animazione". Dalla finestra visualizzata, selezionare un "Intervallo" dove poi inserire gli "Effetti". "Immissione animazione e suono" è un menu all'interno del quale, tra le animazioni consigliate, trovate "A comparsa da destra" e "A comparsa da sinistra", effetti di sobrio, ma sicuro, risultato. Dal menu "Dopo l'animazione" è possibile, invece, intervenire su altri aspetti quali, ad esempio, il colore. Comprovati studi dimostrano in ogni caso come l'incisività di un concetto aumenti con l'uso di immagini. PowerPoint a questo proposito offre diverse possibilità: potete scegliere nella raccolta in linea di ClipArt ed elementi multimediali di Microsoft Office, o selezionare file di immagini presenti sul vostro PC.

► LE COSE DA TENERE A MENTE

Immagine da file

Si tratta di immagini prese da Internet e presenti nell'archivio o contenute su supporto di memoria (floppy disk, CD-Rom) o anche digitalizzate con lo scanner o importate dalla vostra fotocamera digitale.

Per inserire le immagini all'interno della diapositiva, selezionare "Immagine/Da file" dal menu "Inserisci". Poi, nella finestra a disposizione, selezionare il file, verificando il contenuto visualizzato nel riquadro di anteprima laterale e, infine, cliccare sul pulsante "Inserisci". Le immagini di Internet vengono memorizzate automaticamente dal computer, ogni volta che si accede a un sito, e salvate come file temporanei (in formato GIF o JPEG). Per inserire un'immagine dal Web selezionare "Immagine/Da file" dal menu "Inserisci" poi, dal menu "Cerca in", seguire il percorso "C:/Windows/Temporary Internet Files". Nell'ultima cartella sono archiviate le immagini: selezionata quella di interesse, cliccare su "Inserisci". Le immagini possono essere prelevate intenzionalmente dai siti Internet: trovata l'immagine, posizionare il puntatore del mouse su di essa, cliccare poi con il tasto destro del mouse e scegliere dal menu "Salva immagine con nome". Per inserire questa nuova immagine nella presentazione: "Inserisci/Immagine/Da file". Se si possiede uno scanner e si desidera inserire una foto digitalizzata, si può scegliere "Inserisci/Immagine/Da scanner" e digitalizzare la foto. Occorre poi specificare la cartella nella quale inserire l'immagine e fare clic su "Inserisci". È importante ricordare che tutte le immagini digitalizzate con lo scanner devono essere salvate in formato GIF oppure JPEG. Infine è possibile sia incorporare le immagini all'interno della diapositiva, con il vantaggio di vederle apparire quasi immediatamente sullo schermo, sia inserirle tramite collegamento, lasciando cioè i dati del-

l'immagine in un file esterno. In tal caso, se non utilizzate il vostro portatile, ricordate di salvare sempre, sul CD contenente la presentazione, anche la cartella con le immagini.

Immagini da ClipArt

PowerPoint dispone di una propria Raccolta ClipArt con numerose immagini; inoltre, è possibile sceglierle da alcuni siti Web e dalla Raccolta ClipArt in linea sul Web. Per inserire un'immagine dalla Raccolta ClipArt, occorre prima di tutto visualizzare la diapositiva nella quale aggiungere l'oggetto. Se si desidera inserire l'immagine in tutte le diapositive, basta aggiungerla alla diapositiva master. Se invece è stato selezionato un layout con un segnaposto di immagine, basta fare doppio "clic" sul segnaposto. Se non c'è alcun segnaposto nella diapositiva, è sufficiente selezionare "Immagine/ClipArt" dal menu "Inserisci". Per ogni selezione, PowerPoint visualizza l'immagine nella finestra di dialogo ClipArt; dopo aver aggiunto tutte le immagini desiderate, cliccare sul pulsante "Chiudi". L'immagine appare sulla diapositiva e può essere modificata in base alle proprie esigenze. Per cambiare i colori delle immagini selezionarne una e cliccare sul pulsante "Ricolora Immagine" della barra strumenti "Immagine". Scelti i colori, è possibile vedere i cambiamenti nell'anteprima. È possibile modificare o eliminare parti di un'immagine o ruotarla.

Per eseguire queste operazioni è necessario convertire l'immagine in un oggetto di PowerPoint, poi usare gli strumenti da disegno per modificare l'oggetto. Come? Selezionare la forma, posizionarsi sul pulsante "Disegno" in basso a sinistra e scegliere il comando "Separa"; verranno così selezionati i componenti individuali dell'immagine. Selezionare un punto fuori dall'immagine e poi cliccare sui singoli componenti da cambiare o da cancellare. Scegliere quindi il comando "Raggruppa" ed utilizzare gli strumenti per ruotare o capovolgere.

È possibile usare alcuni strumenti di disegno per ritagliare o ricolorare l'immagine, aggiungere un bordo o regolare il contrasto e la luminosità o cambiare la posizione dell'immagine sulla diapositiva.

Per visualizzare la barra degli strumenti "Immagine", basta selezionarla in "Barre degli strumenti" dal menu "Visualizza". Poi:

- Per modificare la dimensione di un'immagine, è necessario selezionarla, posizionare il cursore su uno dei quadratini di ridimensionamento e trascinare i bordi. Tenendo premuto il tasto "Ctrl", mentre si trascina un quadratino, non verrà modificata la posizione corrente dell'oggetto sulla diapositiva; se si tiene premuto il tasto "Maiusc" mentre si trascina, verranno mantenute le proporzioni originali dell'oggetto.
- Per spostare un oggetto, è necessario selezionarlo e trascinarlo nella nuova posizione. È anche possibile formattare l'immagine usando il menu "Formato". Si seleziona l'immagine e si sceglie "Immagine" dal menu "Formato". Nella finestra di dialogo "Formato immagine", si sceglie "Colori e linee" per cambiare i colori delle linee e il colore di riempimento dell'oggetto.
- Per cambiare l'altezza e la larghezza dell'oggetto, cliccare sulla scheda "Dimensioni". Per cambiare la posizione dell'oggetto sulla diapositiva, selezionare la scheda.
- Per ritagliare l'oggetto, regolarne la luminosità o colorare, si seleziona la scheda "Immagine".

Strumenti di disegno

PowerPoint non è un programma di gestione della grafica, tuttavia mette a disposizione strumenti piuttosto versatili per la creazione di disegni.

La barra degli strumenti "Disegno" consente l'inserimento di:

- Forme semplici.
- Linee semplici e composte.
- Connettori, cioè forme particolari: linee che consentono di unire insieme forme diverse e che vengono automaticamente riposizionate rispetto ai movimenti delle forme cui sono collegate. Sono strumenti utili per la creazione di diagrammi.
- Altri elementi (frecce, callout, elementi di diagramma, ecc.).

Per la gestione dei disegni

- Selezionando uno degli strumenti, si può inserire una sola volta la forma scelta. Per un inserimento successivo, è necessario ripetere l'operazione. Tuttavia con un doppio "clic" sull'icona si mantiene attiva la selezione sino a nuova selezione o fino a "Esc".

- Tenete premuto il tasto "Shift" per disegnare una linea perfettamente dritta, un quadrato perfetto o un cerchio. Tenete premuto il tasto "Control" per disegnare una forma dal punto centrale della forma stessa.
 - Se per selezionare una forma basta un "clic", per selezionare più forme ci vuole uno "Shift+Clic";
- "Ctrl+Shift+Drag" (trascinamento) invece per creare la forma partendo dal centro: utile per elaborare forme concentriche.
 - In tutte le forme tracciate nella diapositiva è possibile inserire testo.
 - Tenete premuto il tasto "Control" e fate "clic" trascinando uno dei marcatori per

Box 1 Qualche trucco

Prima di passare al momento della presentazione vera e propria di fronte alla platea, potrà essere utile conoscere alcuni "trucchi" da esperti.

Combinazioni colori. Una particolarità è fornita dal fatto che tramite PowerPoint, anche una volta applicato un modello struttura, è possibile agire globalmente sui colori utilizzati per testo e sfondi, senza per questo dover cambiare modello struttura. Questo approccio è senz'altro più semplice ed efficace che lavorare sulle singole diapositive. È comunque possibile modificare i colori di una singola diapositiva (ad esempio, lo sfondo, applicabile non solo alla diapositiva corrente, ma anche a tutte le diapositive della presentazione).

Le guide. Le guide sono uno strumento indispensabile per allineare correttamente tutti gli oggetti. Per visualizzare velocemente le guide si selezionano dalla tastiera "Control+G" (una nuova selezione della stessa combinazione nasconde le guide). Selezionate e trascinate le guide nelle posizioni più utili. Usate il tasto "Control" per creare una nuova guida mentre cliccate e trascinate. Per rimuovere le guide in più basta trascinarle fuori dai bordi della diapositiva. Nel trascinare una guida si selezionano il tasto "Shift": comincerà a misurare il movimento dalla posizione zero.

Ridurre le dimensioni della presentazione. Nel preparare la presentazione è possibile che siano state incluse immagini, tabelle o qualche video. Immaginate che tutto sia pronto e che, al momento di salvare il lavoro, inaspettatamente, le dimensioni della presenta-

zione risultino esorbitanti. Niente panico: è possibile diminuire, in genere sensibilmente, il peso del file. Una strategia può essere, ad esempio, quella di modificare le dimensioni delle immagini attraverso un programma di grafica, prima di inserirle all'interno della vostra presentazione. Nel fare questa modifica è bene adattare ciascuna immagine alle dimensioni che sono a disposizione prima di inserirle nella diapositiva, piuttosto che farlo quando l'immagine è già all'interno. Un'altra possibilità è quella di non salvare il documento attraverso la semplice funzione di salvataggio ("Salva"), ma di utilizzare l'alternativa "Salva con nome": un misterioso motivo farà pesare il vostro file almeno la metà.

Salvare una presentazione includendo suoni e immagini. Le presentazioni che contengono immagini e suoni sono quelle che più facilmente presentano dei problemi. Se le prove generali fatte sul vostro computer sembravano funzionare alla perfezione, inaspettatamente, la presentazione in platea può non rispondere più alle vostre aspettative. Come evitare figuracce? Assicurarsi che immagini, file audio e tutti gli elementi che costituiscono la presentazione siano inseriti nella stessa cartella dove è contenuta la presentazione.

La selezione di piccoli elementi. Quando all'interno della diapositiva sono contenuti piccoli oggetti e, in particolare quando questi si sovrappongono, diventa difficile riuscire a selezionarli singolarmente per cancellarli o semplicemente spostarli. Provare in questo modo. Nella modalità standard di visualizza-

zione della diapositiva ("Visualizza" poi "Diapositiva") cliccare sul tasto "Esc" da tastiera, per assicurarvi che non vi sia alcun oggetto selezionato. Poi digitare il tasto "Tab" a ripetizione per muovervi tra i vari elementi che costituiscono la diapositiva fino a che l'elemento da spostare o cancellare non risulta selezionato.

Partire con professionalità. Quando aprite una presentazione il vostro computer avvia direttamente PowerPoint, occupa lo schermo e poi apre la presentazione nel formato che vi permette di effettuare delle modifiche. Fin qui tutto bene, ma quando arriva il momento di partire con la presentazione – cioè quando sarete davanti a un pubblico pronto ad ascoltare tutto ciò che avete da dire – sarebbe opportuno aprire la presentazione direttamente dalla prima slide e nel formato più adatto per esporla a una platea. Come?

Dopo essere giunti alla versione finale del documento:

- selezionare, dalla barra degli strumenti, "File";
- poi selezionare, dal menu visualizzato, la funzione "Salva con nome";
- dalla finestra che si aprirà, selezionare la cartella in cui salvare il documento dal menu "Salva in";
- inserire nella casella di testo il "Nome file";
- selezionare dal menu accanto alla voce "Tipo file": presentazione di PowerPoint.

In questo modo quando di fronte alla platea aprirete il vostro documento questo sarà visualizzato come presentazione a schermo intero.

correggere la forma in maniera uniforme dal suo punto centrale. Per spostare facilmente una forma, selezionatela e usate i tasti con le frecce della tastiera. Mantenete premuto contemporaneamente il tasto "Control" per procedere con piccoli spostamenti.

- Per duplicare velocemente una forma, selezionare e premere "Control+D". Nello spostare la copia, premere "Control+D" tutte le volte che serve, la forma verrà ripetuta e la copia sarà spostata con le stesse distanze.

Le prove generali

Conclusa la fase di preparazione della vostra presentazione, iniziano le prove. Cronometrate accuratamente il tempo necessario alla comunicazione: un'ulteriore revisione è necessaria per ottenere la giusta lunghezza d'esposizione, aggiungendo o sacrificando slide. È fondamentale, quindi, lasciar riposare il lavoro per alcuni giorni, per rivedere poi il tutto con occhio più critico. Infine, calcolate quanto tempo volete che ciascuna slide rimanga visibile e l'intervallo che desiderate intercorra tra una diapositiva e l'altra.

Box 2 Qualche scorciatoia

Se c'è una cosa di cui essere certi nel pianificare la vostra presentazione è che non riuscirete mai a tenere sotto controllo le diverse possibilità; un buon motivo questo per conoscere alcune delle scorciatoie (*shortcut*) da tastiera che vi offre PowerPoint, indispensabili affinché la vostra presentazione proceda in modo armonioso. Come tornare al punto esatto cui si era giunti durante la presentazione se si è accidentalmente usciti da questa? Cosa fare quando è tempo di una pausa? Provate a seguire i seguenti consigli mentre la vostra presentazione è in corso. Quando siete nella modalità di presentazione diapositive selezionate F1 per una completa lista di scorciatoie da tastiera.

- Tornare alla slide precedente: "Backspace".
- Aprire direttamente una diapositiva particolare: numero della diapositiva poi "Enter".
- Chiudere la presentazione: "Esc" o segno meno "-".
- Passare alla diapositiva successiva: i due tasti del mouse contemporaneamente per un minuto.
- Selezionare o deselezionare l'opzione dello schermo bianco: "B".
- Selezionare o deselezionare l'opzione

dello schermo nero: "N".

- Tasto destro del mouse "Menu di scelta contestuale", sul quale è possibile trovare molte azioni preziose tra cui quella di fine presentazione.

Gli appunti di presentazione. Se la vostra presentazione è più che altro uno strumento che fa per voi sono gli appunti di presentazione. Tra le diverse funzioni vi è quella di fissare delle attività o dei compiti da eseguire. Se, ad esempio, qualcuno pone una domanda alla quale sarebbe comunque preferibile rispondere successivamente, potete:

- cliccare sul tasto destro del mouse durante la presentazione, si aprirà un menu;
- selezionare "Appunti di presentazione";
- poi "Attività".

A questo punto, nella finestra che si è aperta, inserite la domanda, la persona alla quale è stata assegnata e una data indicativa, poi:

- selezionate il pulsante "Aggiungi", la slide con il promemoria degli interventi e dei compiti verrà inserita alla fine della presentazione;
- selezionando il pulsante "Ok" si può tornare alla presentazione.

Alla fine della presentazione si potranno trasferire gli appunti di presentazione su un documento Word o sulla vostra agenda elettronica per assicurarvi che vengano poi rispettati gli impegni di approfondimento che ciascuno si è preso.

Gli intervalli automatici. Oltre alla modalità di presentazione manuale si può decidere di sfogliare la presentazione in sequenza automatica: selezionare "Presentazione diapositive" dalla barra degli strumenti; andare al menu, "Transizione diapositiva"; dalla finestra nel riquadro "Avanzamento", selezionare la casella "Automaticamente a dopo" e inserire l'intervallo di secondi che si vuole lasciare tra una diapositiva e l'altra; selezionare il pulsante "Applica a tutte" in alto a destra. A questo punto non resta che impostare la vostra presentazione: selezionare "Presentazione diapositive" dalla barra degli strumenti; andare al menu, "Imposta presentazione". Sulla finestra che si aprirà, marcare:

- per il tipo di presentazione, la casella "presentazione continua";
- per la diapositiva, la casella "tutte";
- per l'avanzamento diapositive, la casella "usa gli intervalli salvati se disponibili".
- Selezionare il pulsante "Ok".

Caccia all'errore. Leggete e rileggete tutte le slide per evitare errori di battitura che sminuirebbero il valore anche della più valida delle presentazioni, dando l'idea di un lavoro approssimativo e affrettato. Gli errori, che si annidano sempre nei posti più impensati (titoli, istituzioni, legende, grafici), oltre a dare una sensazione negativa distraggono l'attenzione della platea.

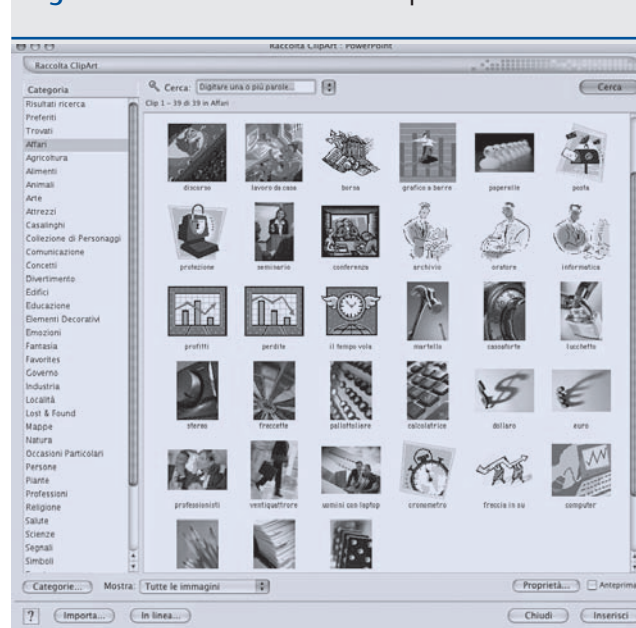
Curare l'esposizione. Un tono di voce variato e non monotono vi aiuterà a destare l'interesse di chi ascolta. È buona educazione, inoltre, non superare mai il tempo assegnato: è fondamentale, in fase di preparazione, cronometrare la durata dell'esposizione. Si eviterà di condensare la fase finale della presentazione, destinata all'esposizione di risultati e conclusioni, e quindi la più importante. E, soprattutto, eventualità ancora più grave, si eviterà il rischio di essere "sfumati" dal *chairman*. Se poi si è tra gli ultimi a parlare, è più probabile che il ritardo si sia accumulato e che quindi il moderatore sia ancor più agguerrito. In fase di prova, quindi, controllate il tempo utile per descrivere ogni singola slide e cercate di immedesimarvi nella platea per valutare il tempo necessario per comprenderne e assimilarne i contenuti. Alcune slide possono sempre essere sacrificate: non dimenticate di valutare quali.

Auditorium. Quando possibile, effettuate un'ispezione preventiva della sala in cui dovrete tenere la vostra esposizione nei minuti che precedono l'inizio della sessione chiedendovi se l'illuminazione è tale da rendere perfettamente leggibili le vostre slide. Controllate inoltre la posizione del podio, se presente: è possibile da questo indicare le slide?

I gesti. Se gesticolare può dare enfasi al parlato, sottolineando i concetti salienti della comunicazione, è bene comunque evitare che l'agitarsi delle vostre braccia rubi l'attenzione della platea, distogliendola dalla comunicazione vera e propria. Alcuni consigli:

- evitate di parlare stando seduti: la posizione eretta facilita il movimento delle mani, permette di dominare la platea e di ottenere una voce che fuoriesce in modo più chiaro, come fanno bene tutti i cantanti.
- Non tenete le mani in tasca e non ponetevi di fronte alla platea a braccia conserte. Tale atteggiamento dà una sensazione di chiusura e diffidenza, assolutamente da evitare.
- Evitate di giocherellare con qualche oggetto, come una penna o la pipa, per scaricare la tensione: è rischioso. La penna potrà finire

Figura 1 – La finestra Raccolta ClipArt di PowerPoint.



per conficcarsi nel palmo della vostra mano; la pipa cadrà prima o poi al suolo.

- Fate attenzione al puntatore laser, evitando di lasciarlo acceso quando non necessario.

Timing. Per ottenere la massima efficacia da una presentazione è fondamentale una sincronizzazione perfetta tra parlato e slide. Ogni frase deve essere pronunciata al momento giusto. In particolare, in quelle conferenze in cui si fa uso della proiezione da computer, sfoggiando animazioni e suoni per ottenere il massimo effetto sulla platea, occorre tener presente l'istante esatto in cui un suono verrà prodotto per evitare l'accavallamento con il discorso dell'oratore.

Quest'ultimo dovrà gestire parlato e pause, per generare il voluto effetto, in sincronia con la diapositiva presentata. Per raggiungere un perfetto sincronismo, non vi resta che provare, provare e provare ancora, sino ad ottenere una profonda e totale percezione dell'esatta temporizzazione da imporre alla vostra comunicazione. La maggior parte dei software per video-presentazione oggi in commercio permette di pilotare avanzamenti di slide, suoni e animazioni con un "clic" del mouse. In questo caso sarete voi a scandire il tempo, riuscendo a ritmare perfettamente la comunicazione. [bif](#)

Consigli di lettura: De Castro P, Guida S, Sagone BM, eds. *Diciamolo chiaramente. Testi, immagini, poster e powerpoint per una comunicazione medico-scientifica efficace*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2004.

progetto

ecce



la formazione a distanza per il medico

E' on line
il progetto
di FAD ECCE
dell'Agencia
Italiana
del Farmaco
con decine
di casi clinici
originati da

Clinical Evidence.

Eroga crediti ECM
ed è del tutto gratuito.

<http://aifa.ecce.minsa.it>

AL MINISTERO DELLA SALUTE
FAX N. 06 85084185**Scheda variazione dati anagrafici**

NUM. ISCRIZIONE ALL'ALBO

COGNOME / NOME/

RAGIONE SOCIALE

VIA/PIAZZA

CAP..... LOCALITÀ.....PROV.

TEL.....FAXCOD. FISCALE/P.IVA

E-MAIL

Dati relativi alla Specializzazione: **Farmacista** **Infermiere** **Medico****Specializzato in:**

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

Luogo e data

Firma



Scheda unica di segnalazione di sospetta **reazione avversa**

(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1	INIZIALI DEL PAZIENTE	2	DATA DI NASCITA	3	SESSO	4	DATA DI INSORGENZA DELLA REAZIONE	5	ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE	
6	DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI*						7 GRAVITÀ DELLA REAZIONE:				
* se il segnalatore è un medico						GRAVE					
						<input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO NON GRAVE					
8	EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti						9 ESITO:				
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19						RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__					
						RISOLUZIONE CON POSTUMI MIGLIORAMENTO REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA DECESSO IL __/__/__ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta NON DISPONIBILE					
10	AZIONI INTRAPRESE (specificare):										
INFORMAZIONI SUL FARMACO											
11	FARMACO (I) SOSPETTO (I) nome della specialità medicinale*										
A) _____			12. LOTTO _____			13. DOSAGGIO/DIE _____					
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____			15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____								
B) _____			12. LOTTO _____			13. DOSAGGIO/DIE _____					
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____			15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____								
C) _____			12. LOTTO _____			13. DOSAGGIO/DIE _____					
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____			15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____								
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e MA della somministrazione											
16. IL FARMACO È STATO SOSPESO?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
18. IL FARMACO È STATO RIPRESO?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
20	INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:										
A: B: C:											
21	FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO										
22	USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):										
23	CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)										
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE											
24	QUALIFICA DEL SEGNALATORE				25 DATI DEL SEGNALATORE						
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA				<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> ALTRO							
				<input type="checkbox"/> NOME E COGNOME <input type="checkbox"/> INDIRIZZO <input type="checkbox"/> TELE FAX <input type="checkbox"/> E-MAIL							
26	DATA DI COMPILAZIONE				27 FIRMA DEL SEGNALATORE						
28	CODICE ASL				29 FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA						



Guida alla compilazione della scheda di segnalazione

Premessa

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

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

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

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

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

Compilazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Una reazione è grave solo se:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suggerimenti relativi alla descrizione di sospetta **reazione avversa a vaccino**

Locale, nel punto di inoculo	Generale
<input type="checkbox"/> reazione locale estesa <input type="checkbox"/> ascesso sterile <input type="checkbox"/> ascesso settico <input type="checkbox"/> necrosi/ulcerazione <input type="checkbox"/> anestesia/parestesia <input type="checkbox"/> altro _____	<input type="checkbox"/> adenopatia <input type="checkbox"/> artralgia <input type="checkbox"/> artrite cronica <input type="checkbox"/> anestesia/parestesia <input type="checkbox"/> convulsioni febbrili <input type="checkbox"/> convulsioni febbrili <input type="checkbox"/> encefalopatia <input type="checkbox"/> iperpiressia $\geq 39,5^\circ \text{C}$ <input type="checkbox"/> ipersensibilità immediata: specificare _____ <input type="checkbox"/> altre manifestazioni ipersensibilità specificare _____
	<input type="checkbox"/> ipotonia - iporesponsività <input type="checkbox"/> meningite/encefalite <input type="checkbox"/> neurite brachiale <input type="checkbox"/> pianto persistente <input type="checkbox"/> paralisi flaccida acuta <input type="checkbox"/> porpora trombocitopenica <input type="checkbox"/> shock anafilattico <input type="checkbox"/> S. di Guillain Barrè/ poliradicoloneurite <input type="checkbox"/> vomito e/o diarrea gravi <input type="checkbox"/> altro _____

DEFINIZIONI DI CASO

Anestesia/parestesia: vanno segnalate le condizioni che perdurino per più di 24 ore.

Artrite cronica: può essere presa in considerazione in un soggetto senza storia di artropatia nei 3 anni precedenti la vaccinazione sulla base di: comparsa di segni di artrite acuta (gonfiore articolare) che sia insorta tra i 7 e i 42 giorni seguenti la vaccinazione antiosolia; persistenza di segni obiettivi di artrite intermittente o continua per più di 6 mesi dopo la vaccinazione; risposta anticorpale al virus della rosolia. L'artralgia o rigidità articolare senza gonfiore non è considerata artrite cronica.

Convulsioni: attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia (es: spasmi infantili, tic di saalam) con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti. A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in: **febbrili** (temperatura $\geq 38^\circ \text{C}$) o **afebbrili**.

Encefalite: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1-4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvano entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione cerebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Encefalopatia: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: (I) convulsioni, (II) alterazione dello stato di coscienza e/o cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, (III) segni neurologici focali che non si risolvano entro 24 ore.

Ipotonia-iporesponsività: nei **bambini di età inferiore a 24 mesi**, episodi che si manifestano con diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, perdurante per almeno 10 minuti, accompagnata da cianosi o pallore, o da mancata risposta agli stimoli ambientali, o da torpore prolungato, o da arresto respiratorio, **in un periodo di tempo compreso tra 0 e 24 ore dalla vaccinazione**. Da non confondere con lipotimia o con stato post-convulsivo.

Manifestazioni ipersensibilità immediata: orticaria, rinite, asma, broncospasmo, edema della glottide, angioedema, che si manifestino entro pochi minuti dalla somministrazione del vaccino, in assenza di stato di shock.

Meningite/Encefalite: quadro clinico di meningite, con insorgenza entro 15 gg dalla somministrazione del vaccino; la sintomatologia può essere sfumata e subdola, oppure molto simile a quella dell'encefalite: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1-4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvano entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione cerebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Neurite brachiale: quadro clinico con insorgenza entro 2-28 giorni dalla somministrazione di vaccini tossoide tetanico caratterizzato da disfunzione limitata all'estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri) senza coinvolgimento di altre strutture del sistema nervoso periferico (radice nervosa o singolo nervo periferico) o centrale (midollo spinale). Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio annuncia di solito la comparsa della condizione. Il dolore è seguito, a distanza di giorni o di settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale. La perdita di sensibilità può accompagnare il deficit motorio, mentre la debolezza è un dato necessario perché sia fatta la diagnosi. La neurite può essere presente sia dallo stesso lato sia dal lato opposto rispetto al punto in cui è stata eseguita l'iniezione; talvolta è bilaterale, colpendo entrambe le radici degli arti superiori.

Paralisi flaccida acuta: paralisi flaccida ad inizio improvviso che si manifesti in un periodo di tempo compreso tra 4 e 30 giorni dalla somministrazione di OPV nel soggetto vaccinato e tra 4 e 75 giorni in un contatto persistente anche dopo 60 giorni dal suo manifestarsi.

Pianto persistente: pianto inconsolabile che si prolunghi **ininterrottamente per un periodo superiore alle 3 ore, durante il quale il bambino non si alimenta e non dorme**, oppure pianto o grido di alta o inconsueta tonalità.

Porpora trombocitopenica: quadro clinico con insorgenza entro 2 mesi dalla somministrazione di vaccini contenenti il virus morbilloso caratterizzato da una conta piastrinica sierica inferiore a 50.000/ml. La porpora trombocitopenica non include casi di trombocitopenia associate ad altre cause come ipersplenismo, disturbi autoimmunitari (compresi alloanticorpi da pregresse trasfusioni), mielodisplasie, malattie linfoproliferative, trombocitopenia congenita o sindrome emolitico-uremica; non include casi di porpora trombocitopenica immune mediata, per esempio, da infezioni virali o fungine, da tossine o da farmaci né casi di trombocitopenia associati a coagulazione intravasale disseminata come si osservano nelle infezioni batteriche o virali.

Reazione locale estesa: area di arrossamento, indurimento, tumefazione con diametro superiore a 5 cm, estesa fino alla radice dell'arto.

Shock anafilattico: reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti **immediatamente dopo l'inoculazione del vaccino**.

Sindrome di Guillain-Barrè/poliradicoloneurite: paralisi flaccida ad inizio acuto, simmetrica, ascendente, rapidamente progressiva, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica. L'associazione a vaccino è ritenuta certa o probabile in caso di Sindrome di Guillain-Barrè insorta entro 60 giorni dalla somministrazione del vaccino.



Glossario

EER (Experimental Event Rate)

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

CER (Control Event Rate)

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

IC 95% (Intervallo di confidenza 95%)

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

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

ARR (Absolute Risk Reduction)

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

NNT (Number Needed to Treat)

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

RR (Relative Risk)

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

RRR (Relative Risk Reduction)

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

OR (Odds Ratio)

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

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

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

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

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

ABI (Absolute Benefit Increase)

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

NNT (Number Needed to Treat)

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

RBI (Relative Benefit Increase)

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

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

ARI (Absolute Risk Increase)

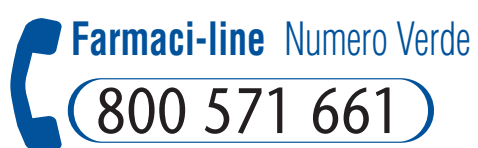
Aumento assoluto del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale rispetto ai controlli. ARI corrisponde alla formula: $[EER - CER]$.

NNH (Number Needed to Harm)

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

RRI (Relative Risk Increase)

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



Il Servizio d'Informazione sul Farmaco
è attivo dal lunedì al venerdì, non festivi,
dalle ore 10.00 alle 13.00 e dalle 14.00 alle 17.00

