

Bollettino

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

2/09

- 52 La nota 90
- 61 "Deregulation" del trattamento farmacologico del sovrappeso e rischi correlati ai disturbi del comportamento alimentare
- 64 Somministrazione di vaccini contenenti tiomersal e sviluppo neuropsicologico del bambino
- 83 Reazioni di fotosensibilizzazione da ketoprofene





Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore responsabile
e scientifico
Antonio Addis

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

Redazione
Gabriele Angiello
Elisabetta Neri
Linda Pierattini
Francesca Rocchi
Carmela Santuccio
Valeria Severi

Segreteria di Redazione
Monica Pirri

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

Responsabile
Manuela Baroncini

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

© Agenzia Italiana del Farmaco

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

Autorizzazione
del Tribunale di Roma
n. 401 del 20/11/2008.

Questo numero
è stato chiuso
a luglio 2009.

come autore

G. Angiello
F. Firenzuoli
S. Giacomelli
E. Marotta
E. Matarangolo
F. Nonino
I. Pagano
V. Patriarca
L. Pierattini
C. Santuccio
V. Severi
L. Sottosanti
A. Tozzi
M. Venegoni

come collaboratore

M.C. Barbera
M. Cori
M. Delbò
M.P. Lucantonio
F. Mannino

Tra gli autori del n. 1/09 vanno annoverati anche
C. Colombo, S. Donati, A. Liberati, A. Mele, R. Satolli.

L'uso dei farmaci in Italia

Nel 2008 la spesa farmaceutica in Italia è stata pari a circa 24,4 miliardi di euro che, per i due terzi, sono il corrispettivo di medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed erogati, in oltre la metà dei casi, attraverso le farmacie pubbliche e private (figura 1).

I farmaci del sistema cardiovascolare, con oltre 5 miliardi di euro (20,5% del totale), sono in assoluto i medicinali più utilizzati, con una copertura di spesa da parte del SSN di quasi il 93% e sono erogati pressoché esclusivamente dalla rete delle farmacie. Gli altri farmaci che incidono più pesantemente sulla spesa sono quelli appartenenti alle seguenti categorie terapeutiche: gastrointestinali (13%), del sistema nervoso centrale (12,1%), antimicrobici (11%) ed antineoplastici (11%). Questi ultimi sono quasi del tutto a carico del SSN (per il 99,2% della spesa) e sono erogati prevalentemente attraverso le strutture pubbliche (ospedali, ASL, IRCCS, ecc.). I farmaci che invece i cittadini hanno pagato direttamente sono stati, soprattutto, i dermatologici (per l'88% della spesa), i genito-urinari e gli ormoni sessuali (54,5%), e quelli dell'apparato muscolo-scheletrico (54,3%).

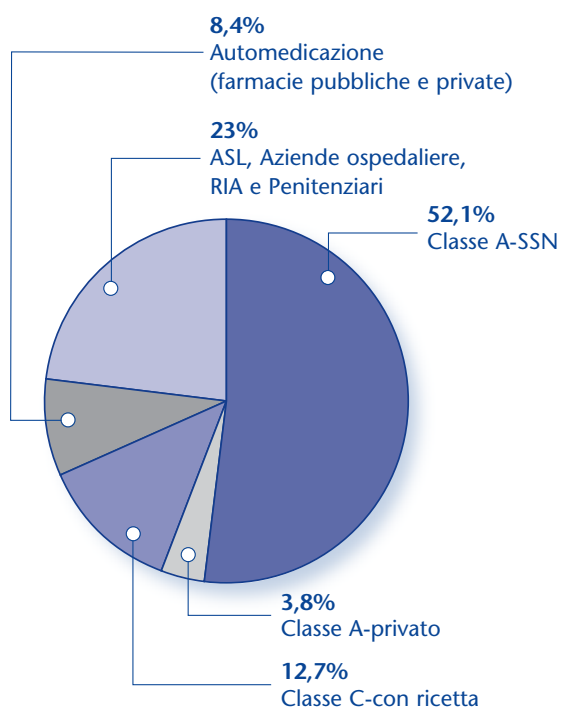
Queste poche cifre spiegano da sole come l'attività di raccolta ed elaborazione dei dati relativi ai consumi e alla spesa sia indispensabile allo sviluppo e all'efficienza dell'intero sistema

I dati relativi ai consumi e alla spesa farmaceutica forniscono informazioni utili alla comprensione delle questioni più controverse e delle scelte che vengono adottate.

Figura 1. Composizione della spesa farmaceutica 2008.

	Spesa*	%
Classe A-SSN	12.724	52,1
Classe A privato	928	3,8
Classe C con ricetta	3.106	12,7
Automedicazione (farmacie pubbliche e private)	2.054	8,4
ASL, Aziende ospedaliere, RIA e Penitenziari	5.614	23,0
Totale	24.426	100,0

*Milioni di euro.
Fonte: OsMed ed elaborazione OsMed su dati IMS Health.



dell'assistenza farmaceutica. Conoscere per capire e per governare: anche quest'anno il contributo fornito dalla pubblicazione del Rapporto nazionale su *L'uso dei Farmaci in Italia* risulterà particolarmente prezioso per tutti i soggetti che si occupano del problema.

Ma anche per i comuni cittadini che potranno derivarne informazioni utili alla comprensione delle questioni più controverse e delle scelte, non sempre facili, che vengono adottate in materia.

Nel Rapporto si è ricomposto un quadro complessivo della spesa per farmaci in Italia grazie alla disponibilità di dati che riguardano sia l'acquisto dalle farmacie (privato e a carico del SSN), sia l'acquisto da parte delle strutture pubbliche (ospedali, ASL, IRCCS, ecc.) sia, infine, i dati di spesa derivanti dalla distribuzione diretta e per conto (questi ultimi per le 14 Regioni che hanno trasmesso centralmente i dati per l'anno 2008 secondo quanto previsto dal DM di fine luglio 2007).

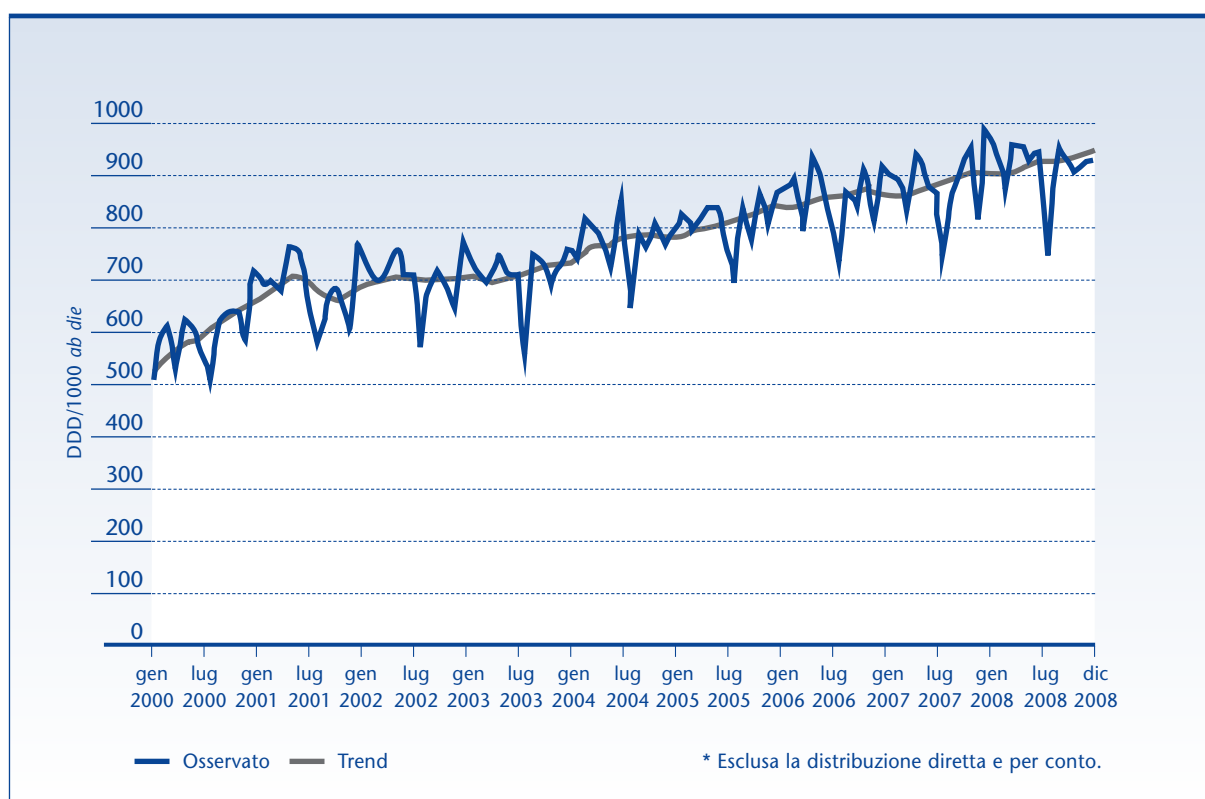
La struttura generale del Rapporto è quella che si è andata consolidando negli anni, organizzata per

argomenti tra loro coerenti: i dati generali di consumo, le categorie terapeutiche e i principi attivi, i farmaci equivalenti, le note AIFA, il consumo privato, la distribuzione diretta e per conto.

È stata ulteriormente strutturata l'analisi degli atteggiamenti prescrittivi della Medicina Generale relativamente alla appropriatezza di trattamento di alcune problematiche cliniche di rilievo (la prevenzione del rischio cardiovascolare, la prevenzione ed il trattamento di eventi tromboembolici, il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo, il trattamento dell'osteoporosi, il ricorso ad antibiotici ad ampio spettro). Questo tipo di valutazioni ha una crescente rilevanza nel contesto del Rapporto, in quanto aspetto fondamentale della qualità assistenziale, fortemente correlato con altre componenti della qualità quali: la sicurezza, l'efficacia, l'equità, la continuità assistenziale, il coinvolgimento del cittadino, l'efficienza.

Per l'insieme dei cinque problemi clinici analizzati quest'anno nel Rapporto, sono stati

Figura 2. Serie storica del totale delle DDD/1000 *ab die* per i farmaci territoriali* di classe A-SSN.



identificati e formalizzati 15 indicatori di appropriatezza mirati a valutare la copertura terapeutica dei pazienti che si presentano con queste problematiche (attraverso la prevalenza d'uso) e/o l'adesione dei pazienti ad un trattamento cronico. La principale finalità di questo tipo di analisi è quella di offrire dei possibili spunti nell'ambito di iniziative di informazione/formazione rivolte ai medici.

La regolarità con la quale sono stati raccolti e validati dall'OsMed i dati negli ultimi 9 anni consente di introdurre nelle analisi una dimensione temporale, sempre più solida, utile a fotografare la dinamica della prescrizione farmaceutica in diversi aspetti quali, per citare un esempio, l'efficacia degli interventi informativi da parte delle Autorità regolatorie quando, per alcuni trattamenti, occorre che i medici adottino delle cautele d'uso.

Dai dati 2008 emerge come l'atto di acquistare-assumere un farmaco sia uno dei più consueti per un cittadino medio italiano il quale consuma, ogni giorno, 1,5 dosi di farmaco con un andamento che è andato crescendo negli anni (dal 2000 l'aumento di

consumo è stato quasi del 60%; figura 2). Siamo evidentemente di fronte ad una crescita di natura strutturale dovuta a molteplici fattori (tra i quali certamente il crescente peso delle patologie croniche legato all'invecchiamento della popolazione, ma anche aspetti di natura più squisitamente socio-culturale) ed è complicato ricercare specifici punti di singolarità in un fenomeno che si presenta con una caratteristica di disarmante regolarità nel tempo.

La diffusione dell'informazione agli operatori sanitari, ai mass media, ai cittadini in generale, nel dare trasparenza ai meccanismi decisionali adottati dalle Autorità regolatorie, costituisce la necessaria premessa ad iniziative tese a promuovere un uso migliore dei farmaci. Ed è questa la logica di lavoro che sottende le molte e complesse analisi che (in continuità con la redazione dei Rapporti degli anni precedenti) compongono il Rapporto 2008; una logica tesa ad offrire in un unico contesto le diverse sfaccettature di un fenomeno complesso, che non può essere ridotto unicamente alla dimensione della contabilità di spesa. **bif**

La nota 90

Nello scorso mese di aprile l'EMA ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio al Relistor, un medicinale a base di metilnaltrexone bromuro.

Relistor è indicato per il *"Trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con malattia avanzata che ricevono cure palliative, nel caso in cui la risposta alla terapia lassativa usuale non sia sufficiente"*. L'impiego del medicinale è attualmente riservato ai pazienti adulti (età superiore a 18 anni), in quanto non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza per i bambini e gli adolescenti.

Come il naltrexone, il metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo del recettore μ per gli oppioidi ma, contrariamente al primo, ha scarsa capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Pertanto, Relistor, bloccando i soli recettori μ intestinali, contrasta in modo efficace la costipazione da oppiacei, spesso resistente ai comuni lassativi, mentre non riduce l'efficacia analgesica degli oppiacei stessi (assenza di azione centrale).

Relistor viene somministrato per via sottocutanea a giorni alterni, fatto che rappresenta un evidente vantaggio rispetto alla somministrazione rettale di clismi o alle fastidiose manovre di svuotamento manuale.

Con la nota 90 l'AIFA ha voluto razionalizzare l'impiego del medicinale nell'ambito dell'indicazione autorizzata, limitandone la prescrivibilità a carico del SSN ai casi in cui il trattamento con oppiacei sia iniziato da almeno 2 settimane e il paziente mostri resistenza ai lassa-

Con la nota 90 l'AIFA ha voluto razionalizzare l'impiego del medicinale limitandone la rimborsabilità ai casi trattati con oppiacei da almeno 2 settimane e con resistenza ai lassativi osmotici da oltre 3 giorni.

Nota 90

metilnaltrexone

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:
 - terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno di 2 settimane;
 - resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni.

tivi osmotici da oltre 3 giorni. Si tratta, per altro, di limitazioni che rispecchiano i criteri di inclusione utilizzati negli studi clinici che hanno consentito l'autorizzazione del medicinale.

Background

L'uso degli oppiacei nel trattamento del dolore moderato-severo è limitato dall'insorgenza di costipazione, effetto secondario sfavorevole del trattamento con questa classe di farmaci. La costipazione riduce notevolmente la qualità della vita di questi pazienti a causa del frequente ricorso a lassativi per via rettale e/o manovre di svuotamento manuale.

Diversi lassativi (osmotici, lubrificanti, da contatto e procinetici) sono stati utilizzati nel trattamento della costipazione da oppiacei ma i loro effetti non sono specifici e molti pazienti non rispondono a tali terapie.

Il metilnaltrexone, amina quaternaria e antagonista dei recettori μ per gli oppioidi, ha una ristretta capacità di attraversare la barriera emato-encefalica limitando i propri

effetti alla periferia. La co-somministrazione del farmaco con gli oppiacei ne ridurrebbe l'effetto costipante, senza interferire con la loro azione a livello del sistema nervoso centrale.

Evidenze disponibili

L'efficacia e la sicurezza del farmaco nel trattamento della costipazione indotta da oppiacei in pazienti che ricevono cure palliative sono state dimostrate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. Gli studi sono stati condotti per un periodo di quattro mesi su un totale di 287 pazienti (età media di 68 anni; 51% donne), con malattia in fase terminale ed un'aspettativa di vita limitata. Per la maggior parte di questi pazienti, la diagnosi primaria era malattia cancerosa.

Prima del trattamento con metilnaltrexone, i pazienti avevano ricevuto oppiacei per almeno 2 settimane ed un regime stabile di lassativi per almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio. L'eleggibilità è stata valutata sulla base di una costipazione definita sia come un numero di evacuazioni inferiore a tre nella settimana precedente all'inizio del trattamento con metilnaltrexone sia come un'evacuazione clinicamente irrilevante (come determinato dall'investigatore) nelle 48 ore precedenti al trattamento. In entrambi gli studi nessuna prova ha suggerito effetti differenti in funzione dell'età o del sesso sulla sicurezza o l'efficacia del farmaco. In questi studi, non è stata

riscontrata alcuna significativa relazione tra le dosi di oppiacei alla valutazione basale e la risposta clinica in pazienti trattati con metilnaltrexone. Inoltre, la dose di oppiacei media giornaliera non variava significativamente da quella al basale sia nei pazienti trattati con metilnaltrexone sia nei pazienti trattati con placebo. Non ci sono state modifiche clinicamente rilevanti dei punteggi del dolore rispetto a quelli rilevati al basale nei pazienti trattati con metilnaltrexone o con placebo.

Gli studi hanno dimostrato che il metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppiacei: l'effetto insorge entro 30 minuti nella metà dei pazienti ed entro un'ora nella maggior parte di questi.

Il trattamento è riservato a pazienti con aspettativa di vita non superiore a 6 mesi.

Il farmaco non deve essere usato in pazienti di età inferiore ai 18 anni poiché non c'è esperienza sul suo uso in tali pazienti (vedi scheda tecnica). **bif**

Bibliografia di riferimento

1. Thomas J, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-43.
2. Slatkin N, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncology* 2009; 7: 39-46.

A proposito di...

Isotretinoina

Il **modulo AIFA**¹ per la prescrizione dell'isotretinoina deve essere consegnato solo alla paziente alla prima prescrizione del dermatologo. In seguito il modulo rimarrà alla paziente che lo dovrà presentare al medico (dermatologo o medico di medicina generale, MMG) alle successive prescrizioni. Il modulo non deve essere compilato in caso di trattamento con isotretinoina per i pazienti di sesso maschile per i quali la prima prescrizione deve essere

comunque effettuata dal dermatologo mentre quelle successive anche dal MMG.

Il dermatologo deve acquisire il consenso informato dei pazienti sia di sesso maschile sia femminile e consegnare la guida alla terapia. Per le pazienti lo specialista deve altresì consegnare la guida alla contraccezione.

Inoltre, il farmacista non deve controllare il modulo all'atto della dispensazione. •

1. Determinazione 12 febbraio 2009. Modifica delle modalità di prescrizione dei medicinali contenenti isotretinoina ad uso sistemico. GU n°43/09.

Il trattamento della degenerazione maculare neovascolare: le regole del gioco

La degenerazione maculare correlata all'età o senile (AMD, *age-related macular degeneration*) è una delle principali cause di perdita della capacità visiva nell'anziano e si manifesta nella forma "secca" o non essudativa e in quella "umida" o essudativa o neovascolare. Il trattamento della AMD essudativa si basa soprattutto sull'uso di farmaci inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (anti-VEGF, *vascular endothelial growth factor*), proteina responsabile della neovascolarizzazione coroidale, che è la principale causa della patologia¹.

Negli ultimi anni, l'armamentario farmacologico utilizzabile in questa malattia angiogenetica retinica si è arricchito di due importanti risorse, specificamente indicate per il "trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD)": il ranibizumab – un anticorpo monoclonale capace di inibire il VEGF legandosi alla sua forma attiva – ed il pegaptanib – un oligonucleotide modificato (pegilato) che, grazie alla sua struttura tridimensionale, è in grado di aderire al VEGF extracellulare impedendone l'interazione con il relativo recettore e permette di sopprimere, quindi, la neovascolarizzazione patologica.

I due corrispondenti prodotti medicinali, Lucentis (ranibizumab) e Macugen (pegaptanib), la cui commercializzazione è stata approvata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) con procedura centralizzata, sono stati recentemente riclassificati, ai fini della rimborsabilità, dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che ne ha stabilito il passaggio dalla classe C alla classe H con la propria determinazione del 4 dicembre 2008².

Il rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è vincolato all'adesione da parte dei centri utilizzatori alle condizioni previste dal "Registro dei farmaci oftalmici sottoposti a monitoraggio", previa registrazione al sito <http://oftalmologici.agenziafarmaco.it/>. In particolare, le schede di arruolamento del Registro identificano i pazienti eleggibili al trattamento con ranibizumab e pegaptanib come soggetti affetti da degenerazione maculare neovascolare attiva con acuità visiva $\geq 2/10$. Il trattamento previsto è per occhio singolo, in pazienti non trattati precedentemente con altri inibitori della neovascolarizzazione per via intravitreale.

Prima dell'inserimento di questi due medicinali nell'e-

lenco dei farmaci erogati dal SSN una ulteriore possibilità terapeutica, per i pazienti affetti da AMD neovascolare, era offerta da un altro anticorpo monoclonale approvato dall'EMA, il bevacizumab, che è però autorizzato solo per l'uso come antineoplastico. Nonostante ciò – grazie al fatto che questo è un anticorpo direttamente correlato al ranibizumab (quest'ultimo, più precisamente, è un frammento anticorpale del bevacizumab, con alcune modifiche nella sequenza aminoacidica che ne aumentano il legame al VEGF) e in virtù della documentata esperienza clinica accumulata con l'impiego off-label del farmaco somministrato per via intravitreale – l'AIFA, con determinazione del 23 maggio 2007³, su richiesta della Società Oftalmologica Italiana, ha inserito il bevacizumab (Avastin) nell'elenco previsto dalla legge 648/96 per l'indicazione "Trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare". In questo modo l'impiego del bevacizumab era a totale carico del SSN per quest'indicazione, con monitoraggio sia a livello clinico che di spesa.

Bevacizumab può essere prescritto, ai sensi della legge 648/96, per il trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età o per il trattamento del glaucoma neovascolare.

Dopo la riclassificazione di Lucentis (ranibizumab) e Macugen (pegaptanib) – e considerato che un farmaco non può più essere inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per indicazioni per le quali esistono farmaci approvati – è stata recentemente modificata la citata determinazione del 23 maggio 2007 che aveva previsto l'inserimento dell'Avastin in tale elenco.

La determinazione AIFA del 4 marzo 2009 ha quindi stabilito che bevacizumab (Avastin) è ora erogabile, ai sensi della legge 648/96, solo per le seguenti indicazioni,

non riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale⁴:

- trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età;
- trattamento delle maculopatie essudative correlate all'età già in trattamento con bevacizumab;
- trattamento del glaucoma neovascolare.

Le condizioni sopra elencate rappresentano anche i criteri di inclusione per l'accesso al trattamento, mentre costituiscono criteri di esclusione la degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età, le maculopatie non essudative e le patologie oculari non caratterizzate da neovascolarizzazione.

Ai fini del rimborso a carico del SSN è prevista la stesura di un Piano Terapeutico che, in accordo con gli studi pubblicati in letteratura, preveda l'iniezione intravitale di dosaggi dipendenti dalle caratteristiche del paziente e cioè pari a 1,0, 1,25, 1,5, 2,0 o 2,5 mg. Tali quantità sono somministrate a cadenza mensile e con regimi di somministrazione variabili: una o tre iniezioni iniziali e successive iniezioni sulla base di criteri anatomico-funzionali di persistenza o recidiva della lesione neovascolare.

Altre condizioni da osservare ai fini del rimborso a carico del SSN sono il rispetto delle modalità previste dagli articoli 4, 5 e 6 del provvedimento CUF del 20 luglio 2000, e cioè:

- art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento;
- art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale;
- art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Numerose richieste di chiarimenti sono pervenute negli ultimi tempi all'AIFA sia da parte di pazienti che di centri specialistici e sono state generate, in larga misura, da alcune inesattezze contenute nel materiale informativo attinente al trattamento della degenerazione maculare neovascolare recentemente distribuito dalla Società Of-

talmologica Italiana. Ciò rende ragione della pubblicazione di questi brevi cenni sulla situazione regolatoria dei medicinali utilizzabili in questa patologia che, in conclusione, può essere così sintetizzata: il trattamento con pegaptanib e ranibizumab è indicato per i pazienti affetti da degenerazione maculare essudativa correlata all'età, men-

Solo i pazienti che erano già in terapia con bevacizumab prima del 17 marzo 2009 possono proseguire la terapia per le maculopatie essudative correlate all'età con questo farmaco.

tre il bevacizumab può essere prescritto, ai sensi della legge 648/96, per il trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età o per il trattamento del glaucoma neovascolare; mentre solo i pazienti che erano già in terapia con bevacizumab prima del 17 marzo 2009 (data di entrata in vigore della determinazione AIFA del 4 marzo 2009) possono proseguire la terapia per le maculopatie essudative correlate all'età con questo farmaco. **bif**

Bibliografia

1. Anonimo. Terapia della degenerazione maculare correlata all'età. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2007; 14: 103-7.
2. Determinazione AIFA 4 dicembre 2008, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale 18 dicembre 2008, n. 295.
3. Determinazione AIFA 23 maggio 2007, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale 28 maggio 2007, n. 122.
4. Determinazione AIFA 4 marzo 2009, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale 16 marzo 2009, n. 62.

Fibromialgia, controversie e uso off-label

Riassunto

La fibromialgia (FM) è un disordine di eziologia ignota caratterizzato da dolore diffuso, disturbi del sonno, stanchezza e, spesso, problemi psicologici, la cui diagnosi è basata sulla presenza del dolore da almeno 3 mesi e sulla dolorabilità di punti caratteristici. Le conoscenze attuali inducono a considerare la FM un disordine neuropsichiatrico ed orientano la terapia verso i meccanismi coinvolti nella percezione del dolore e verso le condizioni morbose associate. Un'altra caratteristica della FM è la mole di pareri contrastanti espressi da fonti autorevoli ai quali, ultimamente, si è aggiunta la valutazione divergente di FDA ed EMEA riguardo alla terapia con antiepilettici e antidepressivi. Ciò, unitamente alla facilità di accesso alle informazioni e alla promozione di qualche farmaco, può indurre un inappropriato uso off-label di alcuni medicinali non scevro da rischi per i pazienti.

Abstract

Fibromyalgia (FM) is a disorder of unknown aetiology, characterized by chronic widespread pain, sleep disturbances, fatigue and often psychological problems. The clinical diagnosis of FM is based on the presence of a history of pain lasting more than three months and on a painful response to touch in typical points of the body. According to current knowledge FM is a neuropsychiatric disorder and its treatment is mainly aimed at management of the mechanisms involved in pain perception and related morbid conditions. Furthermore, several controversial opinions on FM exist, with regard to the use of antiepileptics and antidepressants expressed by reliable sources, among which also the divergent assessment on this issue made by the FDA and the EMEA. This, together with the easily accessible information and promotion of some drugs, may determine an inappropriate, off-label use of some drugs which may be harmful for patients.

Il quadro clinico

La fibromialgia (FM)^{1,2} è un disordine di eziologia ignota caratterizzato da dolore diffuso, disturbi del

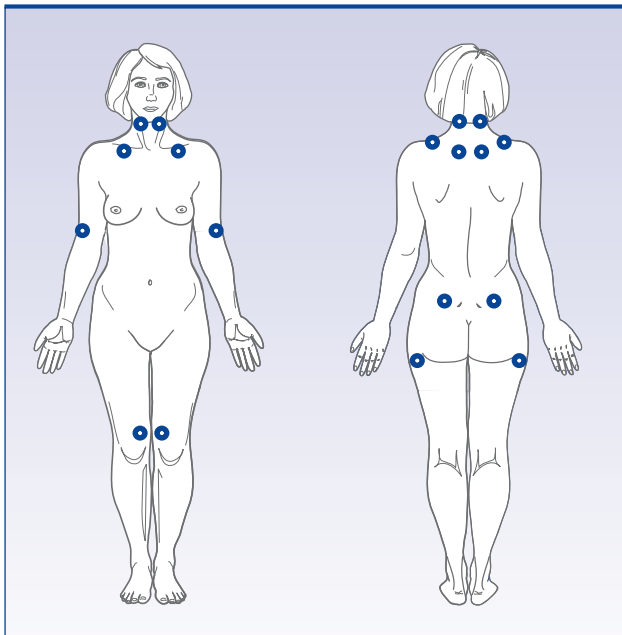
sonno, stanchezza e, spesso, problemi di ordine psicologico. Possono essere presenti anche altri sintomi variamente combinati: rigidità mattutina, formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi, varie forme di cefalea compresa l'emicrania, turbe dell'ideazione o della memoria, dismenorrea. Inoltre, in una elevata percentuale di casi (25-65%), la FM può coesistere con malattie reumatiche quali artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES) e spondilite anchilosante (SA). È comune, però, anche l'associazione con la sindrome dell'intestino irritabile, la sindrome premenstruale, la sindrome *sicca*, la sindrome delle gambe senza riposo oppure con il fenomeno di Raynaud, con il dolore dell'articolazione temporomandibolare o con il dolore toracico non-cardiaco. Nel 1990 l'American College of Rheumatology (ACR) ha definito i criteri necessari alla diagnosi: presenza di dolore diffuso da almeno 3 mesi e dolorabilità alla pressione di almeno 11 di 18 punti caratteristici esattamente localizzati (figura 1). L'obiettività muscoloscheletrica e neurologica è normale e non sono presenti tipiche alterazioni degli esami di laboratorio o della diagnostica strumentale.

Le cause o i fattori di rischio sono sconosciuti ma alcuni eventi sono labilmente correlati con l'esordio della malattia: situazioni stressanti o fatti traumatici (per es. incidenti automobilistici, lesioni o ferite ripetute), malattie intercorrenti (per es. infezioni virali), particolari patologie (per es. AR, LES o sindrome da fatica cronica); né può essere esclusa una predisposizione genetica.

Il decorso è variabile, con un andamento spontaneamente oscillante ("va-e-vieni") in alcuni pazienti mentre, in altri, dolore e stanchezza persistono nonostante il trattamento.

L'epidemiologia e i costi

Negli Stati Uniti², la FM ha una prevalenza di circa il 2% e nel 2005 sono stati stimati 5 milioni di adulti affetti, in maggioranza donne (3,4% vs 0,5%; rapporto femmine:maschi di 7:1). La maggior parte delle diagnosi di FM, che non risparmia i bambini, viene posta durante l'età media e la prevalenza aumenta con l'età (nelle donne tra i 60 e i 79 anni supera il 7%³). La mor-

Figura 1. I 18 punti dolorabili.

talità è stata quantificata approssimativamente in circa 23 decessi/anno nel periodo 1979-1998, con l'imprecisione dovuta alla mancata inclusione della FM tra le cause di morte codificate; "miosite e mialgia, non specificate" (la voce più prossima tra quelle catalogate nelle casistiche ufficiali) è aumentata dagli 8 casi registrati nel 1979 fino ai 45 del 1997, ma risponde solo dello 0,45% (42/9367) di tutti i decessi attribuiti nel 1998 alle patologie reumatiche, anche se è stata responsabile di circa 7500 ricoveri nel 1997. Può essere calcolato, comunque, che i soggetti con FM richiedano una ospedalizzazione ogni 3 anni e 2,2 milioni di visite ambulatoriali l'anno, con un costo medio annuale complessivo stimato in 5945 \$ per persona.

Una entità controversa

Questa descrizione della FM^{1,2}, per quanto sintetica, mette in luce alcuni aspetti rilevanti: quadro clinico multiforme, obiettività limitata alla dolorabilità dei punti caratteristici, assenza di specifici reperti strumentali o di laboratorio, frequenti e molteplici comorbidità, variabilità del decorso, difficoltà di una diagnosi certa. L'insieme di questi elementi ha reso controversa la definizione della FM quale entità nosologica distinta^{4,5} e lo stesso Goldenberg, a distanza di una decade dalla pubblicazione della sua prima revisione, non manca di considerare che: *operational diagnostic criteria for any illness lacking definitive pathophysiological abnormalities can be criticized as being arbitrary. Expert opinion is the diagnostic criterion standard, with the potential of leading to circular reasoning or tautology*⁶.

Oltre agli aspetti clinici, che hanno alimentato la lunga e accesa discussione intorno alla natura della FM, appaiono altrettanto evidenti e rilevanti i dati attinenti alla diffusione e ai costi della FM. Peraltro, la prevalenza nei paesi occidentali è stata calcolata da alcune fonti nella misura limite del 5,8% o del 10%^{3,7,8}. Valori che sono di gran lunga superiori al 2% comunemente considerato e prossimi al 10-12% che è stimato per il dolore cronico diffuso⁹. Inoltre, dopo l'osteoartrite, la FM è il disturbo che più comunemente giunge all'osservazione dei reumatologi, sebbene a questi specialisti si rivolgano meno del 20% dei soggetti con FM^{10,11}.

L'insieme di questi dati lascia intravedere la dimensione del potenziale impatto della FM sul sistema sanitario, previdenziale e assicurativo, sulla spesa assistenziale e sul mercato farmaceutico e suggerisce il dubbio di essere di fronte, almeno in parte, al frutto di interessi che prevalgono su quelli dei pazienti o al risultato di un processo di "medicalizzazione" del disagio sociale e individuale^{12,13}.

Le complesse dinamiche mente-corpo che vengono chiamate in causa suggeriscono un approccio multidisciplinare.

Ipotesi patogenetiche e approccio terapeutico

La patogenesi incerta e la varietà delle manifestazioni che accompagnano i sintomi principali hanno giustificato fino ad oggi una molteplicità di interventi terapeutici¹⁴. Attualmente, i meccanismi ipotizzati per spiegare l'anomala percezione del dolore tipica della FM forniscono un sostegno sempre maggiore al suo inquadramento come disordine neuropsichiatrico, piuttosto che reumatologico¹⁵. Parallelamente, le complesse dinamiche mente-corpo che vengono chiamate in causa suggeriscono un approccio multidisciplinare a questo disturbo e orientano decisamente la terapia verso i meccanismi neuronali coinvolti nella percezione del dolore o verso le condizioni morbose associate; o, più probabilmente, verso entrambe¹⁶.

Secondo la linea guida sulla FM pubblicata dalla *US National Guideline Clearinghouse*, gli obiettivi del trattamento sono¹⁷:

1. recuperare un sonno adeguato;
2. trattare stanchezza e depressione;
3. trattare gli spasmi muscolari;
4. controllare il dolore.

Il diverso punto di vista di EMEA e FDA

Nel 2007 la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato per la prima volta l'inserimento del trattamento della FM tra le indicazioni terapeutiche di un farmaco: l'antiepilettico pregabalin; nel 2008 è stato approvato l'uso dell'antidepressivo duloxetina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SSNRI) e, quindi, nel 2009 è stato il turno del milnacipran, un altro SSNRI¹⁸. A queste scelte della FDA non hanno fatto seguito analoghe decisioni della European Medicines Agency (EMA), anzi: fino ad oggi, l'Agenzia europea non ha espresso alcun giudizio favorevole al riguardo.

Nel 2007 la FDA ha autorizzato l'uso nella fibromialgia del pregabalin e poi di duloxetina e milnacipran; ad oggi l'EMA non ha invece espresso alcun giudizio favorevole.

In particolare, nell'ottobre del 2008, l'EMA ha reso note le ragioni del rifiuto opposto alla richiesta di estensione delle indicazioni al trattamento della FM presentata per due prodotti a base di duloxetina (Cymbalta e Xeristar)¹⁹. Ha destato preoccupazione nel Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA il fatto che l'efficacia della duloxetina nel trattamento della FM non fosse stata sufficientemente dimostrata. È stato considerato che l'effetto del farmaco, negli studi a breve termine, fosse troppo ridotto per essere clinicamente rilevante per i pazienti; inoltre, per il CHMP, non è stata prodotta la chiara dimostrazione del miglioramento dei sintomi ed il modesto effetto osservato potrebbe, in realtà, essere dovuto alla nota capacità della duloxetina di migliorare l'umore del paziente. Il CHMP ha anche ritenuto che i dati a lungo termine non fossero sufficienti per dimostrare l'efficacia del farmaco e che ulteriori studi sono necessari. Nel trattamento della FM, per il CHMP, i benefici della duloxetina non superano i rischi.

Un giudizio sostanzialmente sovrapponibile è stato recentemente espresso nei confronti dell'analogha richiesta presentata per il prodotto "Lyrica", a base di pregabalin²⁰. Anche in questo caso, il beneficio del trattamento non risulta dimostrato né a breve né a lungo termine. In particolare, gli studi a breve termine non

hanno evidenziato un miglioramento del dolore o degli altri sintomi, costante o direttamente correlato alla terapia. Inoltre, l'effetto del farmaco si è rivelato indipendente dal dosaggio somministrato e, negli studi a lungo termine, non è stato possibile verificarne la persistenza nel corso del tempo. Il CHMP ha mostrato preoccupazione, altresì, per il fatto che i dati di sicurezza ed efficacia non fossero relativi a pazienti europei. Come per la duloxetina, il CHMP ha ritenuto che, nel trattamento della FM, i benefici del pregabalin non superano i rischi.

Una metanalisi relativa all'uso degli antidepressivi nella FM, pubblicata successivamente alla decisione dell'EMA, fornisce elementi che possono aiutare a riflettere sulle differenti conclusioni di FDA ed EMA²¹; non è disponibile, naturalmente, una simile revisione condotta successivamente al recentissimo parere espresso sul pregabalin. La metanalisi ha considerato 18 studi clinici randomizzati e controllati (RCT) per un totale di 1427 pazienti, di cui 3 relativi alla duloxetina, con durata media di 8 settimane (range 4-28). Secondo gli autori risultano "forti evidenze" in favore della terapia con antidepressivi, duloxetina compresa, per quanto attiene al dolore, all'umore depresso e alla qualità del sonno.

A fronte di queste conclusioni, tuttavia, l'articolo pone in evidenza numerosi aspetti che meritano di essere tenuti in adeguata considerazione. Innanzitutto, la dimensione dell'effetto del trattamento è, per tutti questi sintomi, "piccola" mentre è "insignificante" per la stanchezza. Inoltre: nessuno degli studi ha previsto una verifica degli outcome dopo la cessazione del trattamento; i livelli sierici degli antidepressivi non sono stati misurati in alcuno degli studi; in tutti, è stata consentita la somministrazione addizionale di paracetamolo che è stato associato, in 8 studi, con acido acetilsalicilico, antinfiammatori non-steroidi o codeina; in nessuno studio, tuttavia, è stato verificato il consumo degli analgesici, il dosaggio utilizzato o i loro effetti indesiderati; la somministrazione addizionale di altri farmaci non è stata controllata in alcuno studio e in nessuno sono state fornite informazioni dettagliate circa eventuali terapie non-farmacologiche o circa gli eventuali controlli sulle stesse, oppure dati sulla presenza di eventuali patologie non-psichiatriche. Ulteriori limiti degli RCT esaminati erano: la dimensione ridotta del campione studiato e la durata contenuta del periodo di osservazione; l'assenza di un follow-up successivo all'interruzione del trattamento e, quindi, di informazioni sugli eventuali benefici a lungo termine e, altresì, la mancanza di dati sui pazienti di età superiore a 65 anni o su quelli affetti da malattie somatiche gravi,

comprese quelle infiammatorie articolari, oppure, infine, sugli individui di sesso maschile. Per quanto attiene specificamente alla duloxetina, gli autori segnalano, inoltre, che: la sequenza di somministrazione utilizzata negli studi (placebo per una settimana seguito dal farmaco attivo) può aver pregiudicato il requisito di cecità; i dati sugli individui di sesso maschile sono presenti ma, in uno studio, non si è avuta alcuna risposta significativa, sia per gli outcome primari che secondari, mentre, in un altro, la riduzione del dolore era simile tra maschi e femmine; l'effetto sul dolore non era differente tra i pazienti affetti da depressione, o meno; in due studi su tre, sono stati esclusi i pazienti giudicati dai ricercatori come refrattari alla terapia e, in questo modo, è stato probabilmente influenzato l'esito in favore del trattamento.

Il rischio di un uso off-label inappropriato

Il punto di vista divergente delle autorità statunitensi ed europee si aggiunge alla già notevole mole dei pareri autorevoli e contrastanti espressi sulla FM e contribuisce ad aumentare i dubbi e le incertezze dei pazienti. Inoltre, poiché ogni tentativo terapeutico ha buone probabilità di risultare deludente per il paziente e frustrante per il medico, non può essere trascurata l'importanza

che può assumere, per chi soffre di FM, la ricerca di un rimedio, qualunque sia.

D'altra parte, la quantità di informazioni offerte, soprattutto attraverso internet, a chiunque desideri documentarsi su un problema di salute che lo riguardi è enorme: digitando "fibromyalgia" su Google si ottengono 7.990.000 risultati, mentre sono ben 1.760.000 i blog che hanno trattato l'argomento. Tali informazioni, peraltro, sono spesso accompagnate da forme più o meno esplicite di pubblicità che possono indurre pazienti sfiduciati a sollecitare la prescrizione di un determinato farmaco (l'argomento è stato trattato nell'editoriale dell'ultimo numero del Bif: *L'informazione sui farmaci definisce un nuovo orizzonte*).

In questa situazione, il ricorso all'uso off-label di pregabalin o duloxetina – farmaci che in Italia non sono utilizzabili nella FM – può apparire come la sola possibilità di alleviare le sofferenze di questi pazienti. Occorre considerare, tuttavia, che in questo caso non possono essere completamente rispettati i criteri che consentono l'uso off-label e, in particolare, come si è visto, manca il consenso unanime e consolidato sulla validità della terapia. Ciò dovrebbe suggerire una prudente valutazione delle possibili conseguenze negative per i pazienti anche alla luce dei gravi rischi che sono stati segnalati in associazione ad antiepilettici e antidepressivi^{22,23}. **bif**

Bibliografia

- Langford CA, Gilliland BC. Fibromyalgia. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
- Centers for Disease Control and Prevention. Fibromyalgia. www.cdc.gov/arthritis/arthritis/fibromyalgia.htm (accesso verificato il 16/04/2009).
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
- Cohen ML. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The disapproving rheumatologist's evidence. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13: 421-5.
- Gordon DA. Fibromyalgia. Real or Imagined? *J Rheumatol* 2003; 30: 1665.
- Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Med* 1999; 159: 777-85.
- Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 547-61.
- Forseth KO, Gran JT. The occurrence of fibromyalgia-like syndromes in a general female population. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 23-7.
- Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol* 1993; 20: 710-3.
- Marder WD, Meenan RF, Felson DT, et al. Editorial: the present and future adequacy of rheumatology manpower: a study of health care needs and physician supply. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1209-17.
- Crofford LJ, Clauw DJ. Fibromyalgia: where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1136-8.
- Ehrlich GE. Fibromyalgia, a virtual disease. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 8-11.
- Hadler NM. "Fibromyalgia" and the medicalization of misery [Editorial]. *J Rheumatol* 2003; 30: 1668-70.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-95.
- Shir Y, Fitzcharles MA. Should rheumatologists retain ownership of fibromyalgia? [Editorial]. *J Rheumatol* 2009; 36: 667-70.
- Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 726-34.

17. National Guideline Clearinghouse. Fibromyalgia treatment guideline. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=7352&nbr=004350&string=fibromyalgia (accesso verificato il 16/04/2009).
18. MedlinePlus. Medical encyclopedia. Fibromyalgia. www.nlm.nih.gov/MEDLINEPLUS/ency/article/000427.htm#Treatment (accesso verificato il 16/04/2009).
19. European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Cymbalta/Xeristar. (London, 23 October 2008) www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/Cymbalta_55118108en.pdf (accesso verificato il 16/04/2009).
20. European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Lyrica. (London, 23 April 2009) http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/LyricaQ&A_23113109en.pdf (accesso verificato il 29/04/2009).
21. Häuser W, Bernardy K, Üceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. A meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 198-209.
22. US Food and Drug Administration. Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs. www.fda.gov/cder/drug/infopage/antiepileptics/default.htm (accesso verificato il 16/04/2009).
23. US Food and Drug Administration. FDA Alert: SSRIs/SNRI/Triptan and Serotonin Syndrome. www.fda.gov/cder/drug/infopage/duloxetine/default.htm (accesso verificato il 16/04/2009).

A proposito di...

Terapia del dolore

In Italia la terapia del dolore è resa difficoltosa dagli obblighi previsti per la prescrizione degli antidolorifici contenenti oppiacei. In attesa di una revisione della legislazione relativa agli stupefacenti, il Vice Ministro Prof. Ferruccio Fazio ha emanato il 16 giugno 2009 una Ordinanza che semplifica, in alcuni casi, l'accesso a questi farmaci.

L'Ordinanza, è vigente dal 20 giugno scorso e rimane tale fino all'entrata in vigore delle disposizioni di revisione del Testo Unico (DPR 309 del 1990) o comunque non oltre i dodici mesi.

In particolare, è stata resa più semplice la prescrizione di alcuni farmaci oppiacei, mediante la loro ricollocazione in una diversa sezione delle tabelle allegate al Testo Unico, consentendo quindi al medico di utilizzare il ricettario normale anziché quello speciale ed eliminando così le difficoltà burocratiche che spesso scoraggiano tali prescrizioni. Le composizioni medicinali, per le quali viene temporaneamente adottata la ricetta semplice, sono tutte composizioni ad uso diverso da quello parenterale, utilizzate nella terapia del dolore grave

di qualsiasi origine e sono specificate nell'Ordinanza stessa. Sono esclusi i medicinali indicati nella terapia della disassuefazione degli stati di tossicodipendenza.

Da tale ricollocazione (dalla sezione A a quella D della tabella II) è inoltre derivato un nuovo regime di fornitura di questi medicinali che è da riportare in etichetta come: *"medicinale iscritto nella tabella II, sezione D del testo unico di cui al D.P.R. 309/90 - da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta"*. La conseguente modifica delle etichette è attuata dalle aziende interessate senza specifica autorizzazione dell'AIFA e ha validità per la durata temporale dell'Ordinanza.

I medicinali già presenti nel canale distributivo al momento dell'entrata in vigore dell'Ordinanza, e quindi con etichette conformi al precedente regime di fornitura, possono essere dispensati dai farmacisti secondo le previsioni dell'Ordinanza stessa, senza necessità di aggiornare le etichette; analogamente procederanno i farmacisti ospedalieri, per quanto riguarda la distribuzione di tali medicinali alle singole unità operative. •

“Deregulation” del trattamento farmacologico del sovrappeso e rischi correlati ai disturbi del comportamento alimentare

Riassunto

I drammatici dati epidemiologici relativi all'anorexia e agli altri disturbi del comportamento alimentare esigono che la società intera ponga attenzione alle innumerevoli sfaccettature del problema. Particolarmente importante appare la necessità di contrastare la diffusione di modelli estetici negativi o di informazioni scorrette su alimentazione, controllo del peso e questioni correlate. Nei giovani, in particolare, strumenti socio-culturali spesso insufficienti si aggiungono ai cambiamenti adolescenziali nel determinare una forte recettività alle suggestioni dei media. Ciò, unitamente all'elevata probabilità di superare facilmente i limiti del proprio peso “idealizzato”, li rende i soggetti maggiormente esposti al rischio di ricevere, attraverso una comunicazione non adeguatamente controllata, messaggi potenzialmente pericolosi per la salute. In questo contesto, preoccupa l'eventualità che anche la pubblicità dei medicinali indicati per il trattamento del sovrappeso possa diventare un possibile veicolo di informazioni facilmente suscettibili di essere non correttamente interpretate, soprattutto dai soggetti più fragili.

Abstract

Epidemiological data concerning anorexia nervosa and other disorders of eating behaviour require that society pays attention to the problem. It is extremely important to contrast the spreading of aesthetic models or incorrect information on diet, weight control, and questions related to the problem. In young people, insufficient socio-cultural tools and adolescent changes often work together to make the young conditioned by media suggestions. It makes young people more exposed to the risk of receiving potential dangerous health messages through uncontrolled communication. Under this respect, the possibility that advertising of products indicated for the treatment of fatness may turn into a vehicle of information susceptible of being incorrectly interpreted, mainly by weaker people, is worrying.

Introduzione

“Ragazze, anoressia e bulimia sono le prime cause di morte” (La Repubblica del 13 marzo 2009); “Anoressia, ora tocca agli uomini. Triplicato il numero di quelli che ne soffrono. Un giovane su quattro è ossessionato dal peso” (Corriere della Sera del 14 febbraio 2009).

Quando i dati epidemiologici compaiono ripetutamente sulle pagine dei giornali è segno che un problema medico ha travalicato i confini della medicina per esigere attenzione dalla società intera. E questo è certamente il caso dei disturbi del comportamento alimentare (DCA).

Le cifre sempre più drammatiche rendono evidente l'urgenza di un intervento efficace e coordinato da parte di tutti i soggetti che sono in qualche modo coinvolti e responsabili. Infatti, se da un lato occorre migliorare le attività assistenziali e di sostegno, dall'altro è necessario contrastare la diffusione di modelli sociali ed estetici negativi, così come è altresì impossibile trascurare l'importanza della divulgazione di informazioni corrette ed adeguate su alimentazione, controllo del peso e questioni correlate. *Binge, dieting* o *vigoressia* non dovrebbero più essere termini sconosciuti per la famiglia, il medico o la scuola. Né dovrebbero rappresentare solo realtà interamente delegate all'intervento specialistico e tutte le componenti sociali, dalle istituzioni alle associazioni di categoria, dovrebbero farsi carico delle innumerevoli sfaccettature del problema.

Alcuni passi in questa direzione, tuttavia, sono già stati fatti e tra le varie iniziative si segnalano quelle che dimostrano l'impegno ed il coinvolgimento diretto delle autorità sanitarie nazionali e che appaiono particolarmente attente agli aspetti legati alla comunicazione e alla promozione di stili di vita salutari e di modelli estetici naturali¹⁻³.

La popolazione maggiormente a rischio: i giovani

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la prevalenza dell'obesità in Europa sta crescendo rapidamente e si prevede che interesserà, entro il 2010, 150 milioni di adulti e 15 milioni di bambini⁴. I dati più allarmanti riguardano i bambini e gli adole-

scenti: il tasso attuale è 10 volte più alto di quello degli anni '70. In Italia, in particolare, il 24% dei bambini della classe terza elementare è in sovrappeso, mentre il 12% può essere già definito obeso². L'obesità, inoltre, è diffusa nel nostro continente soprattutto nelle classi sociali più svantaggiate⁴.

Quindi, strumenti socio-culturali spesso insufficienti si aggiungono ai cambiamenti adolescenziali nel determinare una forte recettività alle suggestioni dei media. Ciò, unitamente all'elevata probabilità di superare facilmente i limiti del proprio peso "idealizzato", contribuisce a fare dei giovani la popolazione più fragile e maggiormente esposta al rischio di ricevere, attraverso una comunicazione non adeguatamente controllata, messaggi potenzialmente pericolosi per la salute.

Trattamento del sovrappeso e dell'obesità: cosa dicono le linee guida

La linea guida NICE sottolinea che la prevenzione ed il trattamento dell'obesità e del sovrappeso sono problemi complessi che non prevedono risposte facili⁵. Per l'OMS⁴, un approccio corretto al sovrappeso-obesità non può prescindere dall'approfondimento diagnostico dei fattori di rischio associati e delle comorbidità, nonché dall'eventuale intervento terapeutico su di essi. Il trattamento dietetico, inoltre, ha un ruolo primario e insostituibile ma, comunque, comporta rischi che, soprattutto nei giovani, comprendono la perdita di massa magra e il possibile peggioramento dei DCA. Infatti, non dovrebbe mai essere sottovalutato che anche un modesto sovrappeso può essere indicativo della presenza di un DCA potenzialmente in grado di evolvere sino agli esiti più gravi, specialmente se gestito in solitudine dal paziente con diete-fai-da-te o ricorrendo all'assunzione non corretta di integratori o di farmaci. Medici e pazienti, viene sottolineato, devono essere consapevoli che il trattamento dell'obesità non si esaurisce nel breve periodo ma che si protrae nel tempo ed è, di fatto, una terapia "cronica" a lungo termine.

Il trattamento del sovrappeso e dell'obesità può prevedere anche il ricorso a farmaci che si sono rivelati efficaci nell'indurre un decremento ponderale; il vantaggio, rispetto al placebo, è però di entità contenuta e limitato nel tempo. Inoltre questi medicinali presentano, come di norma, un certo numero di effetti indesiderati e producono il loro effetto solo se associati alla dieta. Il trattamento farmacologico è da prendere in considerazione solo dopo aver iniziato una dieta adeguata, accompagnata dall'incremento dell'esercizio fisico e dalle necessarie modifiche del comportamento, e dopo averne valutato i risultati a distanza di tempo^{4,5}.

L'orlistat, in particolare, dovrebbe essere prescritto dal medico come parte di uno schema di gestione globale dell'obesità solo in adulti⁵:

- che hanno un indice di massa corporea (BMI, *body mass index*) di 28 kg/m² o superiore e con fattori di rischio associati;
- o che hanno un BMI di 30 kg/m² o più.

Inoltre:

- la terapia dovrebbe essere continuata oltre i 3 mesi solo se il calo ponderale ottenuto dall'inizio della somministrazione del farmaco è pari ad almeno il 5% del peso iniziale;
- la decisione di prolungare il trattamento per più di 12 mesi dovrebbe essere presa dal medico solo dopo aver discusso e valutato con il paziente i potenziali benefici e i limiti della terapia;
- non è raccomandata la co-prescrizione di orlistat con altri farmaci utilizzati per ottenere una riduzione del peso.

Secondo i dati riportati nella linea guida NICE il vantaggio ottenuto con orlistat (più dieta), rispetto al placebo (più dieta), in termini di decremento ponderale è stato di: 3,27 kg dopo 12 mesi e di 3,26 kg dopo 24 mesi, mentre la differenza tra chi aveva assunto orlistat per 48 mesi rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo era di 2,80 kg. Ancora più contenuto il beneficio evidenziato confrontando l'effetto del farmaco e del placebo sul mantenimento del peso: dopo 12 mesi il vantaggio di orlistat (più dieta) vs placebo (più dieta) è pari a 0,19 kg (IC 95% da 0,97 a 0,58)⁵.

La decisione dell'EMA

In questo contesto – e considerato quanto è stabilito dalla direttiva europea che regola la materia (tabella I) – ha fatto discutere la decisione della European Medicines Agency (EMA) di eliminare l'obbligo di ricetta medica per un prodotto medicinale* a base di orlistat⁶. Forti perplessità al riguardo sono state espresse in un editoriale dell'autorevole *Lancet*: "... una migliore accessibilità di orlistat potrebbe non necessariamente essere nell'interesse principale dei cittadini ... l'aver reso questo medicinale accessibile senza ricetta aggiungerà una falsa credibilità alla nozione che basti ingoiare una pillola come facile rimedio per l'obesità invece di affrontare faticosi cambiamenti a lungo termine dello stile di vita ... il mancato controllo medico significa che l'abuso del farmaco potrebbe condurre a deficit nutrizionali non diagnosticati ... c'è un urgente bisogno

*Alli, Glaxo Group Limited.

Tabella I. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 e successive modificazioni.

Articolo 71

- 1.** I medicinali sono soggetti a prescrizione medica in uno dei casi seguenti:
- possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico;
 - sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in condizioni anormali di utilizzazione e ciò rischia di mettere in pericolo direttamente o indirettamente la salute;
 - contengono sostanze o preparazioni a base di tali sostanze, di cui è indispensabile approfondire l'attività e/o gli effetti collaterali negativi;
 - salvo eccezioni, sono prescritti da un medico per essere somministrati per via parenterale.

della dimostrazione che le decisioni relative ai medicinali senza prescrizione sono prese nell'interesse principale dei cittadini"⁷.

Dalla ricetta medica alla pubblicità?

La decisione dell'EMA di classificare come non soggetto a prescrizione questo medicinale è valida in tutta l'Unione Europea e gli stati membri sono tenuti ad implementarla.

I medicinali non soggetti a prescrizione sono defi-

niti, per negazione, come quelli che non rispondono ai criteri che obbligano a classificare un prodotto come soggetto a prescrizione (tabella I). Questi medicinali recano un bollino di riconoscimento che ne permette la chiara individuazione da parte del consumatore e su di essi il farmacista può dare consigli al cliente.

Solo alcuni, però, possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico "se hanno i requisiti stabiliti dalle norme vigenti in materia", ovvero: "possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico i medicinali che, per la loro composizione e il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza intervento di un medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza nel corso del trattamento"⁸. In tal caso, i medicinali sono identificati in etichetta dalla dicitura "medicinale di automedicazione" e sono definiti come "medicinali da banco o di automedicazione" o "farmaci non soggetti a ricetta medica con accesso alla pubblicità al pubblico (OTC)"⁹. Essi possono inoltre essere "oggetto di accesso diretto da parte dei clienti in farmacia e nei punti vendita" autorizzati¹⁰.

La classificazione di un medicinale come non soggetto a prescrizione, quindi, non implica automaticamente la facoltà di pubblicizzarlo presso il pubblico, ma rappresenta semplicemente una delle pre-condizioni perché ciò possa realizzarsi.

Le decisioni in materia competono all'autorità nazionale e non c'è motivo di dubitare che siano assunte dall'Agenzia Italiana del Farmaco nell'interesse principale dei cittadini. *Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica*¹¹. **bif**

Bibliografia

<p>1. Progetto "Le buone pratiche di cura e la prevenzione sociale dei disturbi del comportamento alimentare". www.ministerosalute.it/imgs/C_17_publicazioni_767_allegato.pdf (accesso verificato il 17/03/2009).</p> <p>2. Progetto "Tim Shel, chi si ama, ci segue". www.ministerosalute.it/stiliVita/paginaInternaMenuStiliVita.jsp?id=1220&menu=progetti (accesso verificato il 17/03/2009).</p> <p>3. Pe(n)sa differente. www.pensa-differente.it/home.php (accesso verificato il 17/03/2009).</p> <p>4. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, eds. La sfida dell'obesità nella</p>	<p>Regione europea dell'OMS e le strategie di risposta. Compendio. Organizzazione Mondiale della Sanità, 2007 - Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle malattie (CCM), Ministero della Salute, Italia, 2008.</p> <p>5. Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London, National Institute for Health and Clinical Excellence, December 2006.</p> <p>6. EMA. European Medicines Agency recommends first switch from prescription-only to non-prescription for a centrally authorised medicine.</p>	<p>Press Release. London, 23 October 2008.</p> <p>7. Anonymous. Over-the-counter medicines: in whose best interests? <i>Lancet</i> 2009; 373: 354.</p> <p>8. Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, articoli 96 e 115.</p> <p>9. Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, articolo 87 e Legge 24 dicembre 1993, n. 537, articolo 8, comma 10.</p> <p>10. Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, articolo 96.</p> <p>11. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 e successive modificazioni.</p>
---	--	--

Somministrazione di vaccini contenenti tiomersal e sviluppo neuropsicologico del bambino

Riassunto

In passato è stata espressa preoccupazione circa il possibile effetto neurotossico del tiomersal, un composto del mercurio utilizzato come conservante per i vaccini somministrati durante l'infanzia. Un recente studio ha confrontato lo sviluppo neuropsicologico di due gruppi di bambini che avevano ricevuto differenti quantità di tiomersal attraverso le vaccinazioni durante i primi 12 mesi di vita. È stato selezionato un sottogruppo dei soggetti arruolati originariamente in un clinical trial randomizzato sull'efficacia dei vaccini acellulari contro la pertosse iniziato nel 1992-93. Durante il clinical trial i bambini randomizzati a diversi vaccini risultavano esposti in modo casuale a una dose cumulativa di 62,5 o 137,5 mcg di etilmercurio nel primo anno di vita. È stato confrontato l'outcome di 11 test neuropsicologici standardizzati che venivano somministrati ai bambini durante l'orario scolastico. Sono stati analizzati i punteggi medi dei test neuropsicologici nei domini della memoria e dell'apprendimento, attenzione, funzioni esecutive, funzioni visuo-spaziali, linguaggio e abilità motoria per dosi di esposizione al tiomersal e sesso. Per valutare l'effetto dell'esposizione al tiomersal è stata applicata una regressione lineare multipla e calcolati i coefficienti di regressione standardizzati. Hanno partecipato allo studio 1403 bambini. Solo due degli outcome neuropsicologici esaminati sono risultati associati in modo significativo all'esposizione a tiomersal: le bambine con una esposizione a dosi maggiori di tiomersal avevano punteggi più bassi al test del *finger tapping* e al *Boston naming Test*. Le associazioni significative trovate non sono coerenti con quelle trovate da altri studi e sono comunque relative a piccole differenze. Sulla base dei risultati dello studio l'associazione tra vaccinazioni e deficit neuropsicologici del bambino è improbabile o clinicamente non rilevante.

Abstract

Concern has been expressed on the neurotoxic effect of thiomersal, a mercury compound used as a preservative in vaccines administered during infancy. We compared the neuropsychological performance, 10 years

after vaccination, of 2 groups of children exposed randomly to different amounts of thiomersal through immunization. We selected a subset of children from a cohort of individuals who were enrolled in an efficacy trial of pertussis vaccines in 1992-1993. Children were randomized during the trial to different vaccines resulting in two groups randomized to a ethylmercury exposure of 62.5 or 137.5 mcg in the first year of life. We compared the neuropsychological outcomes of eleven standardized neuropsychological tests which were administered to children during school hours. Mean scores of neuropsychological tests in the domains of memory and learning, attention, executive functions, visuospatial functions, language, and motor skills were compared according to thiomersal exposure and gender. Standard regression coefficients obtained through multivariate linear regression analyses were used as a measure of effect. A total of 1403 children participated in the study. Among the neuropsychological outcomes that were evaluated, only 2 were significantly associated with thiomersal exposure: girls with higher thiomersal intake had lower mean scores in the finger-tapping Test with the dominant hand and in the Boston naming Test. We found two significant associations, in females only, which are not consistent with the results of other studies. The associations found were based on small differences in mean test scores, and their clinical relevance is uncertain and remains to be determined.

Introduzione

Il tiomersal, un conservante utilizzato ampiamente nella preparazione dei vaccini, è un composto organico del mercurio che dopo idrolisi dà luogo ad etilmercurio. Alcuni studi condotti sulla progenie di donne esposte durante la gravidanza a quantità variabili di metilmercurio, attraverso la dieta, avevano suggerito che questa forma organica del mercurio poteva rappresentare un rischio per lo sviluppo neuropsicologico del bambino^{1,2}. Assumendo una similitudine tra i due composti organici del mercurio, sono stati condotti altri studi su bambini esposti a diverse quantità di tiomersal attraverso la somministrazione di vaccini durante

l'infanzia per indagarne il possibile effetto sullo sviluppo neuropsicologico. Nonostante questi studi abbiano raggiunto risultati contrastanti, l'opinione pubblica (quella americana in particolare) è stata colpita dalle conclusioni di alcuni di essi che hanno attribuito al tiomersal contenuto nei vaccini una relazione causale con autismo, tic motori, ritardo mentale, ritardo del linguaggio e sindrome da deficit dell'attenzione ed iperattività³⁻⁷. A seguito del vivace dibattito sviluppatosi, numerose agenzie regolatorie, incluse l'EMA (Agenzia europea dei medicinali) per l'Europa e la FDA (Food and Drug Administration) per gli USA, hanno raccomandato l'eliminazione di questo conservante dalle preparazioni vaccinali come misura precauzionale^{8,9}.

Per il dibattito sviluppatosi, molte agenzie regolatorie, tra cui EMA e FDA, hanno raccomandato l'eliminazione del tiomersal dai vaccini in via precauzionale.

Nel 1992 era stato condotto in Italia uno studio clinico controllato randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza di due vaccini contro difterite, tetano e pertosse acellulari (DTaP)¹⁰. La composizione dei due vaccini era differente per il tipo di conservante utilizzato. Il vaccino DTaP prodotto da Chiron Biocine incluso nello studio conteneva tiomersal, mentre quello prodotto da GlaxoSmithKline conteneva come conservante 2-poli-fenossietanolo. Durante lo studio clinico randomizzato venivano somministrati anche altri vaccini, che contenevano tiomersal, secondo il calendario raccomandato. I bambini che avevano partecipato a questo studio erano quindi stati esposti in modo randomizzato a quantità diverse di tiomersal durante l'infanzia. Approfittando di questa circostanza è stato condotto un ulteriore studio sui bambini originariamente parte del trial di efficacia e sicurezza dei vaccini contro la pertosse, che aveva l'obiettivo di confrontare lo sviluppo neuropsicologico dei bambini 10 anni dopo l'esposizione randomizzata a due differenti quantità di tiomersal.

Metodi

Degli originari 15.601 bambini partecipanti allo studio per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei vaccini contro la pertosse, ne sono stati considerati eleggibili per lo studio 3399 residenti nella Regione

Veneto. La combinazione di vaccini che avevano ricevuto, che comprendeva 3 dosi di vaccino contro epatite B e una dose addizionale di difto-tetano all'età di 11 mesi, entrambi contenenti tiomersal, ha permesso di distinguere due gruppi, uno dei quali era stato esposto ad una dose cumulativa di etilmercurio di 137,5 mcg e l'altro di 62,5 mcg entro i primi 12 mesi di vita. I bambini partecipanti allo studio non hanno ricevuto ulteriori vaccini fino ai 6 anni di vita.

La valutazione neuropsicologica è stata effettuata tra il 2003 e il 2005 quando i bambini che partecipavano originariamente allo studio clinico avevano un'età compresa tra 10 e 12 anni. La valutazione è stata condotta durante l'orario scolastico da psicologi appositamente addestrati. La batteria di test neuropsicologici utilizzata era composta da 11 test, selezionati sulla base dei precedenti studi sulla neurotossicità dei composti del mercurio e della presenza di dati normativi italiani appropriati per la fascia d'età considerata (10-12 anni). Sono stati esaminati i seguenti domini cognitivi:

- a. memoria e apprendimento**, per mezzo del *California Verbal Learning Test for Children*¹¹ e della Memoria di cifre (WISC-R)¹², che richiedono l'apprendimento di liste di parole o numeri;
- b. attenzione**, per mezzo del *Continuous Performance Test*¹³, un test computerizzato che valuta le abilità di attenzione sostenuta e inibizione;
- c. funzioni esecutive**, per mezzo del Test del Cifrario (WISC-R) e del Test di fluenza fonemica¹⁴, che valutano rispettivamente la messa in atto di strategie di ricerca visiva e l'abilità di accedere al lessico attraverso un indizio fonemico;
- d. funzioni visuo-spaziali**, attraverso il Test del Disegno con cubi (WISC-R), che esamina la capacità di ricostruire tridimensionalmente delle immagini bidimensionali;
- e. linguaggio**, per mezzo del Test del Vocabolario e delle Somiglianze (WISC-R), del *Boston Naming Test*¹⁵, e del test di fluenza semantica, che valutano rispettivamente il grado di padronanza lessicale, le funzioni espressive, la capacità di individuare relazioni concettuali, l'abilità di accedere al lessico per mezzo di un cue semantico;
- f. abilità motorie fini**, attraverso il test di velocità di scrittura¹⁶ e il *Finger Tapping Test*¹⁷.

Durante l'esecuzione dei test lo psicologo ha inoltre rilevato la presenza di tic motori e/o vocali. La presenza di disturbi dello spettro autistico è stata indagata durante l'intervista ai genitori e al pediatra di famiglia, sulla base dei criteri del DSM-IV¹⁸.

La dimensione dello studio (700 bambini per

gruppo di esposizione, per un totale di 1400 bambini) è stata determinata assumendo che i bambini nel gruppo di esposizione più basso avessero valori medi e deviazioni standard uguali ai corrispondenti valori di riferimento, per ciascuno dei parametri neuropsicologici esaminati, e con l'obiettivo di individuare in un test a due code una differenza tra i due gruppi di almeno il 5% del valore medio nel gruppo di controllo, con una probabilità di errore di I tipo $\alpha=0,05$ e una potenza del test $1-\beta=0,90$.

Le differenze tra i due gruppi di esposizione per le variabili quantitative sono state valutate con il test di Student, utilizzando il test di Mann-Whitney per validare i risultati. Le differenze per le variabili categoriche sono state analizzate con il test del chi quadrato e il test della probabilità esatta di Fisher.

Per valutare l'effetto dell'esposizione sul valore del singolo parametro neuropsicologico, è stata applicata in analisi separate la regressione lineare multipla, considerando come potenziali confondenti: l'età del bambino al momento del test, il sesso, il peso alla nascita, l'età gestazionale, il tipo di parto, la durata dell'allattamento al seno, la composizione familiare, l'età della madre alla nascita del bambino, il livello di istruzione e la professione dei genitori, la presenza di malattie del SNC o di altre malattie croniche nel bambino, l'assunzione di farmaci antistaminici o antiepilettici al momento del test, la somministrazione di immunoglobuline Rh alla madre durante la gravidanza e l'immunizzazione anti-epatite B al momento del parto. I coefficienti di regressione standardizzati (SRC) sono stati utilizzati come misura dell'effetto. Le stesse analisi sono state poi condotte anche separatamente nei due sessi.

Secondariamente, i punteggi ai test neuropsicologici sono stati categorizzati in "normali"/"anormali", e l'effetto dell'esposizione e dei potenziali confondenti su di essi è stato valutato con la regressione logistica.

L'analisi statistica è stata condotta in cieco: la codifica dei due gruppi è stata resa nota solo ad analisi ultimate. Non è stata applicata alcuna correzione per confronti multipli, per non ridurre la sensibilità dell'analisi.

Risultati

Dei 3399 bambini eleggibili, sono stati invitati 1979 selezionati casualmente. In totale sono stati valutati 1403 bambini (697 esposti al livello più alto di etilmercurio e 706 a quello più basso). La tabella I illustra le caratteristiche sociodemografiche dei due gruppi che appaiono del tutto simili, fatta eccezione per il peso alla nascita, leggermente più basso per il gruppo esposto ad una dose più alta di etilmercurio.

I punteggi medi dei test neuropsicologici erano compresi nei range normali per tutte le valutazioni. All'analisi univariata i bambini esposti a maggiore quantità di etilmercurio avevano una performance peggiore al test del *finger tapping*, anche se la differenza nel punteggio era modesta (differenza media 1,01; IC 95% 0,30 -1,73; $P=0,006$). Non è stata osservata invece alcuna differenza tra i punteggi medi dei test neuropsicologici o nella frequenza dei tic all'analisi multivariata. Nell'analisi multivariata condotta separatamente per sesso, è stata osservata una performance peggiore nel *Boston naming test* (coefficiente di regressione standardizzato: -0,16; $P=0,025$) e nel test del *finger tapping* con la mano dominante (coefficiente di regressione standardizzato: -0,16; $P=0,029$), nelle sole femmine. I risultati dell'analisi multivariata per i test neuropsicologici per sesso e nella popolazione totale sono illustrati nella tabella II (in grassetto le associazioni significative).

La relazione causale tra tiomersal presente nei vaccini e alcuni deficit neuropsicologici appare improbabile.

Tutti i punteggi aumentano con il migliorare della performance, fatta eccezione per il test CPT (attenzione sostenuta) nel quale un punteggio minore corrisponde ad una prova migliore. Un SRC > 0 indica un valore medio del punteggio del test più alto nel gruppo esposto a una maggiore dose di tiomersal in confronto al gruppo esposto ad una dose minore. Un SRC < 0 indica un valore medio del punteggio del test più basso nel gruppo esposto a una maggiore dose di tiomersal in confronto al gruppo esposto ad una dose minore.

L'analisi effettuata categorizzando i punteggi dei test, i valori adeguati al range per l'età e quelli non adeguati non hanno messo in evidenza alcuna associazione significativa con le dosi di tiomersal alle quali i bambini erano stati esposti.

Discussione

La valutazione degli effetti del tiomersal sullo sviluppo neuropsicologico del bambino a grande distanza di tempo dall'esposizione è molto complessa. Negli studi osservazionali è quasi impossibile controllare completamente l'effetto confondente di una serie di variabili e quello di altre distorsioni. Lo studio aveva il vantaggio di osservare un gruppo di bambini randomizzati a di-

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti.

	Minore quantità di tiomersal	Maggiore quantità di tiomersal	Totale	P
	Media (DS) o %	Media (DS) o %	Media (DS) o %	
Età anni	11,76 (0,47)	11,76 (0,46)	11,76 (0,47)	0,9634
Femmine, n (%)	348 (49,29)	345 (49,50%)	693 (49,39%)	0,957
Peso alla nascita, g	3375 (481)	3323 (484)	3349 (483)	0,0414
Età gestazionale, settimane	39,43 (1,48)	39,47 (1,48)	39,45 (1,48)	0,6183
Parto operativo, n (%)	148 (21,20)	159 (22,94)	307 (22,07)	0,439
Durata allattamento al seno, mesi	2,97 (2,60)	2,78 (2,57)	2,88 (2,59)	0,1643
Ordine di nascita	1,57 (0,79)	1,54 (0,72)	1,55 (0,76)	0,5244
Numero di fratelli	2,12 (0,84)	2,06 (0,78)	2,09 (0,81)	0,1748
Genitore single, n (%)	62 (8,78)	57 (8,18)	119 (8,48)	0,702
Scolarità, n (%)				0,268
• Elementare, 4 ^a	4 (0,57)	0 (0,00)	4 (0,29)	
• Elementare, 5 ^a	61 (8,66)	56 (8,05)	117 (8,36)	
• Media inferiore, 1 ^a	444 (63,07)	443 (63,65)	887 (63,36)	
• Media inferiore, 2 ^a	194 (27,56)	197 (28,30)	391 (27,93)	
• Media inferiore, 3 ^a	1 (0,14)	0 (0,00)	1 (0,07)	
Età della madre alla nascita, anni	30,18 (4,58)	30,12 (4,36)	30,15 (4,47)	0,7956
Madri diplomate, n (%)	68 (9,63)	60 (8,62)	128 (9,13)	0,518
Padri diplomati, n (%)	76 (10,81)	65 (9,42)	141 (10,12)	0,424
Malattie del sist. nervoso centrale, n (%)	13 (1,84)	7 (1,00)	20 (1,43)	0,260
Altre malattie croniche, n (%)	35 (4,96)	28 (4,02)	63 (4,49)	0,440
Trattamento con antistaminici, n (%)	14 (1,98)	13 (1,87)	27 (1,92)	1,000
Trattamento con antiepilettici, n (%)	3 (0,42)	1 (0,14)	4 (0,29)	0,624
Immunoglobuline anti Rh in gravidanza, n (%)	85 (12,27)	81 (11,84)	166 (12,06)	0,869
Vaccinazione epatite B alla nascita, n (%)	3 (0,42)	7 (1,00)	10 (0,71)	0,222

verse quantità di tiomersal in una situazione unica in questo tipo di studi. Lo scopo principale era quello di esaminare le differenze relative tra i due gruppi esposti a diverse quantità di tiomersal, e per questo sono stati confrontati i punteggi medi ottenuti ai diversi test attraverso un'analisi multivariata. Con questo approccio i punteggi ottenuti in un test incluso nell'area del linguaggio (*Boston naming Test*), e in uno nell'area della motricità fine (*Finger Tapping Test*) sono risultati lievemente inferiori nei bambini esposti a maggiori quantità di tiomersal solo nel sesso femminile. I risultati ottenuti

non sono tuttavia coerenti con il resto della letteratura disponibile^{5,6,19}.

Nonostante lo studio avesse un elevato livello di validità, il livello di esposizione a etilmercurio dei partecipanti non era elevato quanto si poteva osservare negli USA dove l'uso dei vaccini combinati era modesto, e non era disponibile un gruppo con esposizione al tiomersal uguale a zero. Inoltre lo studio è stato condotto in una popolazione sana in accordo con i criteri di eleggibilità dello studio originario. Per questo motivo la prevalenza di bambini con peso alla nascita inferiore a 2500 g era

Tabella II. Coefficienti standardizzati di regressione (maggiore vs minore dose di tiomersal) e intervallo di confidenza al 95% per i punteggi dei singoli test. Rischio relativo e limiti di confidenza al 95% per i tic motori. Valori osservati per tutta la popolazione e per sesso.

Dominio	Test	Item	Gruppo totale (n = 1344)	Femmine (n = 663)	Maschi (n = 681)
Memoria e apprendimento	California verbal learning	Totale 5 prove	0,0012 (-0,1480 a 0,1504)	0,0138 (-0,1342 a 0,1617)	-0,0123 (-0,1653 a 0,1408)
		Lista interferente	-0,0559 (-0,2068 a 0,0950)	0,0526 (-0,1044 a 0,2095)	-0,0629 (-0,2104 a 0,0846)
		Rievocazione a breve termine	-0,0624 (-0,2113 a 0,0866)	0,0197 (-0,1261 a 0,1655)	-0,0650 (-0,2184 a 0,0885)
		Rievocazione a breve termine con suggerimento semantico	0,0009 (-0,1455 a 0,1473)	0,0822 (-0,0549 a 0,2192)	-0,0181 (-0,1755 a 0,1393)
		Rievocazione a lungo termine	0,0309 (-0,1174 a 0,1792)	0,0127 (-0,1385 a 0,1385)	0,0000 (-0,1460 a 0,1714)
		Rievocazione a lungo termine con suggerimento semantico	0,0068 (-0,1414 a 0,1550)	0,0203 (-0,1160 a 0,1565)	-0,0099 (-0,1708 a 0,1510)
		Riconoscimento	-0,0730 (-0,2223 a 0,0762)	-0,0004 (-0,1301 a 0,1294)	-0,0839 (-0,2505 a 0,0827)
	Digit span	In avanti	-0,0666 (-0,2156 a 0,0825)	-0,0814 (-0,2315 a 0,0688)	-0,0749 (-0,2258 a 0,0760)
		All'indietro	0,0499 (-0,0992 a 0,1990)	0,0307 (-0,1235 a 0,1848)	0,0431 (-0,1037 a 0,1900)
Attenzione	Attenzione sostenuta	Errori di omissione	0,0516 (-0,0984 a 0,2016)	-0,0572 (-0,1772 a 0,0627)	0,0518 (-0,1250 a 0,2285)
		Errori di commissione	-0,0054 (-0,1536 a 0,1428)	0,0432 (-0,1112 a 0,1975)	-0,0045 (-0,1488 a 0,1397)
		Tempo di reazione	-0,0176 (-0,1626 a 0,1274)	-0,0314 (-0,1771 a 0,1143)	-0,0092 (-0,1567 a 0,1384)
Funzioni esecutive	Fluenza verbale	Fonemica	-0,0288 (-0,1718 a 0,1143)	-0,0890 (-0,2419 a 0,0639)	-0,0408 (-0,1764 a 0,0949)
		Semantica	0,0421 (-0,1025 a 0,1868)	-0,0888 (-0,2350 a 0,0575)	0,0269 (-0,1194 a 0,1732)
	Cifrario	0,0550 (-0,0789 a 0,1890)	-0,0319 (-0,1721 a 0,1083)	0,0549 (-0,0757 a 0,1855)	
Funzioni visuo-spaziali	Disegno con cubi		0,0250 (-0,1173 a 0,1673)	-0,0904 (-0,2359 a 0,0550)	0,0243 (-0,1174 a 0,1660)
Linguaggio	Vocabolario		0,0157 (-0,1237 a 0,1552)	-0,0799 (-0,2139 a 0,0541)	0,0075 (-0,1406 a 0,1556)
	Analogie		0,0641 (-0,0796 a 0,2078)	-0,1017 (-0,2522 a 0,0487)	0,0425 (-0,0960 a 0,1810)
	Boston naming		0,0980 (-0,0425 a 0,2385)	-0,1567 (-0,2934 a -0,0201)	0,0940 (-0,0531 a 0,2411)
Abilità motorie fini	Finger tapping	Mano dominante	-0,1043 (-0,2508 a 0,0423)	-0,1631 (-0,3090 a -0,0172)	-0,0985 (-0,2477 a 0,0507)
		Mano non dominante	0,0321 (-0,1104 a 0,1745)	-0,1232 (-0,2667 a 0,0204)	0,0210 (-0,1222 a 0,1643)
	Prassia della scrittura	Numeri	-0,0551 (-0,1977 a 0,0875)	-0,0139 (-0,1552 a 0,1275)	-0,0437 (-0,1901 a 0,1027)
		Uno	-0,0426 (-0,1821 a 0,0969)	-0,0126 (-0,1587 a 0,1335)	-0,0450 (-0,1797 a 0,0897)
		Le	-0,1196 (-0,2655 a 0,0262)	-0,0915 (-0,2332 a 0,0502)	-0,1164 (-0,2674 a 0,0346)
	Tic motori		1,3743	(0,7019 a 2,6910)	

modesta. È anche possibile che alcune famiglie abbiano declinato l'invito a partecipare allo studio per la presenza di problemi cognitivi del bambino senza dichiararlo esplicitamente. Questa circostanza potrebbe aver diminuito la prevalenza di difetti cognitivi ma non vi è ragione di pensare che la loro distribuzione sia stata sbilanciata per gruppo di esposizione al tiomersal. Infine era bassa anche la proporzione di bambini che avevano ricevuto la vaccinazione contro l'epatite B alla nascita.

Questo studio si aggiunge alle evidenze disponibili circa l'effetto del tiomersal contenuto nei vaccini sullo sviluppo neuropsicologico del bambino. La mancata coerenza dei risultati dello studio con quelli degli altri disponibili e le piccole differenze osservate suggeriscono che una relazione causale tra etilmercurio somministrato attraverso le vaccinazioni dell'infanzia e alcuni deficit neuropsicologici del bambino sia improbabile oppure clinicamente non rilevante. **bif**

Bibliografia

1. Grandjean P, Weihe P, White RF, et al. Cognitive deficit in 7-year children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417-28.
2. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* 1998; 280: 701-7.
3. Institute of Medicine. Immunization Safety Review: thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
4. Geier DA, Geier MR. An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of thimerosal from childhood vaccines. *Med Sci Monit* 2006; 12: CR231-CR9.
5. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003; 112: 1039-48.
6. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114: 584-91.
7. Geier D, Geier MR. Neurodevelopmental disorders following thimerosal-containing childhood immunizations: a follow-up analysis. *Int J Toxicol* 2004; 23: 369-76.
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products, July 8, 1999. www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/2096299EN.pdf (accesso verificato il 25/03/2009).
9. Centers for Disease Control and Prevention. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 563-5.
10. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8.
11. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. The California verbal learning test-children version. New York, NY: Psychological Corp; 1994.
12. Wechsler D. WISC-R: scala di intelligenza Wechsler per bambini riveduta: manuale. Firenze: Organizzazioni Speciali; 1998.
13. Conners CK; Multi-Health Systems Staff. Conners' Continuous Performance Test. Toronto, Canada: Multi-Health Systems; 2000.
14. Bisiacchi PS, Cendron M, Gugliotta M, Tressoldi P, Vio C. Batteria di valutazione neuropsicologica per l'età evolutiva. Trento: Erickson; 2005.
15. Kaplan E, Goodglas H, Weintraub S. Boston naming test. Philadelphia, PA: Lea & Febinger; 1983.
16. Tressoldi PE, Cornoldi C. Batteria per la valutazione della scrittura e della competenza ortografica nella scuola dell'obbligo. Firenze: Organizzazioni Speciali; 1991.
17. Nussbaum NL, Bigler ED. Halstead-Reitan neuropsychological test batteries for children. In: Reynolds C, ed. Handbook of clinical child neuropsychology. 2nd ed. New York, NY: Plenum Press; 1997.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
19. Thompson WW, Price C, Goodson B, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007; 357: 1281-92.

Il punto sulle complicanze trombotiche associate all'uso dei contraccettivi estro-progestinici

Riassunto

L'uso di preparati ormonali estro-progestinici a scopo contraccettivo si è dimostrato sicuro ed efficace anche se, naturalmente, non è del tutto esente da rischi. In particolare, la presenza di alcuni tipi di trombofilia e la contemporanea assunzione di preparati anticoncezionali aumenta di molto il rischio di eventi trombotici. La disponibilità di dati scientifici troppo scarsi e imprecisi per consentire comportamenti omogenei e condivisi tra i medici ha fatto sentire la necessità di promuovere una conferenza di consenso durante la quale affrontare gli aspetti più rilevanti di questo tema. Gruppi di esperti invitati dal Comitato Promotore hanno prodotto una sintesi delle prove scientifiche, mettendola a disposizione di una giuria multidisciplinare composta da rappresentanti della comunità scientifica e delle donne. Ogni raccomandazione della giuria è accompagnata – nella versione integrale del documento – da un testo esplicativo consultabile sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità.

La giuria ha concluso che la contraccezione con estro-progestinici è un metodo ampiamente studiato, e il cui bilancio benefici/rischi è decisamente favorevole. Il rischio di trombosi nelle donne in età fertile che assumono la pillola è molto basso, ed è variabile in rapporto a diversi fattori individuali e ambientali. L'esecuzione di test genetici e di test della coagulazione non è raccomandata di routine, mentre è fortemente auspicabile fornire alle donne che intendono assumere la pillola una adeguata informazione riguardo a benefici e rischi.

Abstract

Many large studies showed that the use of contraceptive pill is effective and that adverse events are relatively rare. The most common adverse event that may cause potentially serious consequences on a woman's health is venous thrombosis. Women affected by some thrombophilic syndromes may especially have an increased risk of venous thrombosis if they take the pill. Available data are not robust enough to support consistent behaviours among doctors with respect to this matter, therefore the Istituto Superiore di Sanità promoted a consensus conference about it. Groups of experts in-

vited by the Promoting Committee produced documents summarising available evidence, which were appraised by a multidisciplinary jury including health professionals and women's representatives. Each recommendation comes with an explanatory comment, available on the Istituto Superiore di Sanità website.

The jury's conclusions were that the estroprogestin pill is a widely tested contraceptive method, and its benefit/risk balance is largely favourable. The risk of venous thrombosis among fertile women taking the pill is very low, and may vary depending on individual as well as environmental factors. Routine use of coagulation tests and of genetic testing is not recommended, while it is strongly recommended to provide appropriate information about benefits and risks to women who want to take the contraceptive pill.

L'uso di preparati ormonali estro-progestinici (EP) a scopo contraccettivo viene considerato tra gli interventi di salute pubblica più importanti del ventesimo secolo, tanto che la contraccezione e la pianificazione familiare sono diventate parte integrante della salute della donna.

La contraccezione ormonale si è ripetutamente dimostrata come un intervento dotato di grande costo-efficacia relativamente all'allocazione delle risorse sanitarie¹. Negli ultimi 30 anni vi sono stati significativi progressi nello sviluppo di nuove tecnologie contraccettive efficaci, ottimamente tollerate e con sempre meno rischi per la donna, tra cui una transizione dai contraccettivi orali ad alto dosaggio verso quelli a minore dosaggio ormonale².

I benefici dell'utilizzazione di EP a scopo contraccettivo riguardano non solo le gravidanze indesiderate evitate, ma la salute della donna in generale, in quanto tra i vantaggi non contraccettivi degli EP si annoverano la riduzione dei sintomi associati al ciclo mestruale, della durata del sanguinamento e delle perdite ematiche, e una riduzione del rischio di patologie della sfera riproduttiva¹, oltre che la riduzione della frequenza di neoplasie maligne (45 ogni 100.000 donne/anno nelle donne tra i 50 e i 59 anni)³ e di carcinoma ovarico e dell'endometrio (rispettivamente del 40% e del 50%)⁴.

In Italia circa il 16% delle donne tra i 15 e i 44 anni

(2,2 milioni) assume EP a scopo anticoncezionale e, tra il 1982 e il 2007, parallelamente all'incremento nell'utilizzo di EP (dal 5,2% al 16,1% delle donne in età fertile) si è avuto un decremento delle interruzioni volontarie di gravidanza del 45,9%⁵.

I contraccettivi orali EP sono stati oggetto di valutazioni a lungo termine e sono probabilmente tra i farmaci maggiormente studiati. Le loro tollerabilità e sicurezza sono ampiamente provate, specie in relazione ai rischi connessi con una gravidanza indesiderata. Si può affermare che la contraccezione ormonale combinata può essere ininterrottamente utilizzata senza grossi rischi in donne sane non fumatrici per tutta l'età riproduttiva, fino alla menopausa¹.

I principali rischi associati all'uso cronico di contraccettivi orali consistono in un aumento della frequenza di tumore al seno (3 casi in più ogni mille donne che fanno uso di contraccettivi orali per 8 anni), al collo dell'utero (2 casi per mille in più) e al fegato (0,7 casi per mille in più)⁶. I dati disponibili mostrano, tuttavia, che il rischio di malattie neoplastiche associate all'uso di contraccettivi orali è molto basso, e comunque non condiziona la sopravvivenza delle donne che ne fanno uso rispetto a quelle che non li assumono^{6,7}.

Tra le rare complicanze associate all'uso di EP, la più comune è la trombosi venosa (TV). I dati epidemiologici in nostro possesso per quantificare tale rischio sono tuttavia molto scarsi. Le casistiche a nostra disposizione riguardo alla frequenza naturale della TV tra le donne in età fertile provengono da studi su popolazioni del nord Europa e del nord America, le cui caratteristiche le rendono scarsamente trasferibili alla nostra realtà^{8,9}. Pur essendo noto che l'assunzione di EP aumenta di molto (in termini relativi) il rischio di TV, è difficile stimare con precisione in termini assoluti il numero atteso di eventi trombotici venosi nell'ambito delle donne italiane che assumono EP a scopo contraccettivo, anche in considerazione del fatto che si tratta di un evento molto raro.

Controversie

Un aspetto emergente e controverso legato all'utilizzo di contraccettivi EP riguarda l'utilità di sottoporre le donne in procinto di assumere la pillola anticoncezionale a test diagnostici – anche genetici – con lo scopo di accertare l'eventuale presenza di una anomalia trombofilica, intesa come condizione congenita o acquisita predisponente a trombosi. Se da un lato il rischio assoluto di TV associato all'uso di EP in età riproduttiva è basso, la possibilità di un tale evento in giovane età comporta ricadute non trascurabili in termini di successiva morbilità, oltre alla necessità di eseguire una profilassi antitrombo-

tica in caso di situazioni a rischio nel corso della vita (per esempio una gravidanza). D'altro canto l'opportunità di eseguire uno screening di laboratorio per identificare eventuali anomalie trombofiliche presenta delle incertezze, non essendo chiaro il bilancio tra benefici (riduzione dell'incidenza di TV in corso di terapia con EP, identificazione di soggetti a rischio) e inconvenienti (eccessiva medicalizzazione delle donne, controindicazione ingiustificata all'uso della pillola, oneri economici non proporzionati al risultato). Infine, la disponibilità di test che consentono una diagnosi genetica solleva importanti questioni di carattere etico per le implicazioni che una tale diagnosi comporta per la donna e per i suoi familiari.

Per affrontare una problematica come questa, ricca di implicazioni non limitate solamente a un ambito strettamente scientifico, è stata promossa una Conferenza di consenso, metodo che consiste nella stesura di raccomandazioni da parte di un panel/giuria al termine di un dibattito pubblico, nel corso del quale gruppi di esperti sintetizzano le conoscenze scientifiche disponibili.

La Conferenza Nazionale di Consenso

La Conferenza Nazionale di Consenso "Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeni e progestinici nelle donne in età riproduttiva" si è svolta il 18 e 19 settembre 2008 a Roma, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), promossa dal Sistema Nazionale Linee Guida dell'ISS e dal CeVEAS (Centro per la Valutazione dell'Efficacia della Assistenza Sanitaria) della Azienda USL di Modena. I lavori preparatori della Conferenza sono iniziati nel novembre del 2007 e si sono svolti secondo lo schema riportato in figura 1.

Il documento di consenso si compone di 8 capitoli, corrispondenti alle aree tematiche più rilevanti nell'ambito dell'argomento affrontato, strutturati in forma di domande alle quali fanno seguito gli "statements" della giuria. Al testo di ciascuna raccomandazione qui sotto riportato fa seguito, nella versione integrale del documento, un testo di accompagnamento in cui vengono discusse le prove dalle quali le raccomandazioni sono state ricavate e le problematiche affrontate nelle relazioni degli esperti invitati alla conferenza.

La versione integrale del documento, con bibliografia completa, è scaricabile dal sito del Piano Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità: www.snlg-iss.it

1 Quali sono i rischi associati all'uso di estrogeni e progestinici?

1.1 La contraccezione con EP, utilizzata su scala mondiale da milioni di donne da oltre 40 anni, è efficace e ben tollerata, con bassa frequenza di complicanze.

1.2 Tra le rare complicanze associate alla contraccezione con EP, la più rilevante è la TV. Nelle donne in età fertile si tratta di un evento molto raro. Pur non essendo disponibili dati certi per l'Italia, è stimabile complessivamente attorno a 4-7 casi l'anno ogni 10.000 donne, 1-2 dei quali sono attribuibili alla pillola EP.

1.3 La contraccezione EP produce anche un aumento molto piccolo del rischio di trombosi arteriosa, stimabile tra 0,06 e 0,4 casi/anno ogni 10.000 donne rispetto a un rischio di base di circa 2 casi ogni 10.000 donne in età fertile.

2 Quali sono i fattori che condizionano l'entità del rischio trombotico venoso nelle donne che assumono contraccettivi EP?

2.1 I principali fattori che aumentano il rischio di TV, nelle donne che assumono contraccettivi EP, sono:

fattori individuali: età, precedenti episodi trombotici, familiarità, obesità (BMI, *body mass index* ≥ 30), trombofilia (aumento della tendenza alla trombosi causata da ipercoagulabilità del sangue di origine congenita o acquisita);

fattori intercorrenti: interventi chirurgici, immobilità prolungata, traumi, puerperio (le prime 4-6 settimane).

2.2 Il rischio di TV con i contraccettivi EP di "terza generazione" (contenenti desogestrel o gestodene come progestinico) è circa doppio rispetto a quelli di "seconda generazione" (contenenti levonorgestrel).

2.3 Il rischio di TV associato all'uso di EP è maggiore durante il primo anno in cui una donna inizia per la prima volta ad assumere un qualunque tipo di contraccettivo EP.

3 Quali strategie raccomandare per ridurre le complicanze trombotiche?

3.1 Prima di iniziare una contraccezione con EP si raccomanda:

- la raccolta di una anamnesi personale e familiare con particolare attenzione agli eventi trombotici;
- l'offerta attiva di informazione e la discussione con la donna sul rischio individuale di trombosi e sulla possibilità di ridurlo.

3.2 Non si raccomanda, né prima di prescrivere un contraccettivo EP né durante l'uso, l'esecuzione routinaria di:

- esami ematochimici generici;
- test generici di coagulazione;
- test specifici per trombofilia (compresi i test genetici).

3.3 Anche in presenza di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici, al fine di prescrivere una contraccezione EP, non si raccomanda l'esecuzione dei test specifici per trombofilia.

Figura 1. Attività della Conferenza di Consenso.



3.4 Al momento della prescrizione, si raccomanda un contraccettivo a minor rischio trombotico (progestinico di II generazione con 20-30 mcg di estrogeno)

4 Quali test sono disponibili per l'identificazione del rischio trombotico e con quale validità?

4.1 Rispetto ai più comuni test ematochimici, quelli specifici di trombofilia presentano globalmente una maggiore complessità che si associa a una più alta variabilità dei loro risultati.

Nella pratica corrente è stato riscontrato un elevato tasso di errore diagnostico per ridurre il quale se ne raccomanda l'esecuzione solo in laboratori qualificati.

4.2 In aggiunta a questi limiti, lo scarso valore predittivo dei test di predisposizione genetica o acquisita è il motivo per cui non se ne raccomanda l'uso di routine. In considerazione dell'alta utilizzazione, il più delle volte inappropriata, dei test di predisposizione genetica se ne elencano i tipi e le loro caratteristiche principali.

4.3 I seguenti test identificano una *predisposizione genetica* alla trombosi:

1. mutazione del fattore V Leiden (eterozigote/omozigote);
2. mutazione della protrombina G20210A (eterozigote/omozigote);
3. deficit di proteina C;
4. deficit di proteina S;
5. deficit di antitrombina.

Le prime due alterazioni sono relativamente frequenti nella popolazione generale (3% circa ciascuna) ma aumentano di poco il rischio assoluto di trombosi. Le altre tre alterazioni sono invece molto più rare (prevalenza dallo 0,02% allo 0,5%) ma aumentano più decisamente il rischio assoluto.

Altri test disponibili non identificano condizioni genetiche per le quali sia documentato un aumentato rischio trombotico e sono pertanto in ogni caso sconsigliati.

4.4 I seguenti test identificano una *predisposizione acquisita* alla trombosi:

1. anticoagulante tipo lupico (LAC);
2. anticorpi antifosfolipidi;
3. elevati livelli di fattore VIII;
4. omocisteinemia.

Questi fattori di rischio sono più frequenti di quelli precedenti e comportano un aumento di rischio variabile, maggiore per i primi due e minore per l'ipercisteinemia e il fattore VIII alto.

5 Quali sono le implicazioni cliniche, psicologiche e organizzative in caso di una applicazione su vasta scala dei test per la valutazione del rischio trombotico?

5.1 Sul piano clinico, la loro scarsa predittività li rende a rischio di sovradiagnosi e di eccessiva medicalizzazione, in caso di applicazione su vasta scala.

Un risultato negativo potrebbe essere falsamente rassicurante. Un risultato positivo potrebbe scoraggiare l'uso di contraccezione EP in donne che potrebbero giovarsene.

5.2 In particolare, la mutazione eterozigote del fattore V Leiden o della protrombina (alterazioni che rappresentano le mutazioni più frequenti) e la carenza di proteina C costituiscono un rischio da confrontare coi potenziali benefici della contraccezione EP da valutare caso per caso.

Invece, il deficit congenito di antitrombina, la omozigosi e la doppia eterozigosi (fattore V e protrombina) nonché i difetti multipli costituiscono alterazioni molto rare che comportano un rischio trombotico più alto, tale da sconsigliare l'uso di EP.

Infine, per quanto riguarda la carenza congenita di proteina S, non ci sono informazioni sufficienti per una chiara raccomandazione.

5.3 Sul piano psicologico, l'esecuzione e l'esito positivo dei test sembrano non avere un impatto avverso nella maggioranza delle donne in contesti nei quali era fornito un adeguato counselling pre e post test.

Pertanto, è fortemente raccomandato offrire un counselling adeguato nel momento precedente al test e al momento della comunicazione del risultato.

5.4 Un medico che applicando le raccomandazioni di questa conferenza di consenso prescrive la contraccezione EP senza richiedere l'esecuzione di test di predisposizione genetica segue una buona pratica clinica.

Sul piano organizzativo, l'inappropriata diffusione di questi test comporta costi non giustificati per il SSN e per i cittadini.

6 Che informazione dare alle donne che intendono iniziare una contraccezione EP sul rischio di TV?

6.1 Occorre informare la donna sui seguenti argomenti:

- la TV in età fertile è molto rara;
- la contraccezione EP aumenta il rischio relativo di circa 2 volte ma il rischio assoluto rimane molto piccolo (1-2 casi all'anno ogni 10.000 donne; a titolo di confronto, il rischio di TV in gravidanza è intorno a 6 casi ogni 10.000 gravidanze);
- il rischio non è uguale in tutte le donne;
- il rischio è più elevato durante il primo anno d'uso;
- il rischio non è uguale per tutti i contraccettivi EP;

- interventi chirurgici, traumi e immobilità prolungata aumentano il rischio e richiedono che la donna segnali al medico che sta assumendo EP;
- gli stili di vita salutari riducono il rischio trombotico;
- i test per individuare la predisposizione al rischio sono molto usati ma non sono raccomandati.

6.2 Tutte queste informazioni andrebbero date con l'intento di facilitare una decisione consapevole da parte della donna riguardo alla prescrizione sia di EP che di eventuali test di predisposizione.

7 Quale informazione è necessaria per le donne positive ai test specifici per trombofilia?

7.1 In caso di avvenuta esecuzione di test specifici per trombofilia, occorre informare la donna sui seguenti argomenti:

- complessità, variabilità e possibilità di errore diagnostico;
- scarso valore predittivo;
- rischio di rinuncia alla contraccezione EP;
- possibilità di falsa rassicurazione e di sovradiagnosi;
- misure di prevenzione della trombosi.

7.2 Si raccomanda in ogni caso che tutte le informazioni siano offerte attivamente prima della eventuale esecuzione del test.

8 Quali misure di politica sanitaria sono auspicabili per la prevenzione delle complicanze trombotiche nelle utilizzatrici di EP?

8.1 Considerata la carenza di conoscenze epidemiologiche, in particolare italiane, su molti aspetti affrontati dalla Conferenza di Consenso, si raccomanda l'esecuzione di studi epidemiologici sul rischio trombotico venoso e sui fattori che lo influenzano e in particolare sulla contraccezione EP.

Tali studi dovrebbero rappresentare una delle priorità del sistema sanitario per il finanziamento della ricerca indipendente.

8.2 In considerazione del minor rischio trombotico attribuibile ai contraccettivi EP a basso contenuto estrogenico e contenenti levonorgestrel, si raccomanda la revisione della politica di rimborsabilità con l'inserimento in fascia A dei prodotti a minor rischio.

8.3 In considerazione della grande variabilità dei risultati e del tasso di errore dei test di trombofilia, si raccomanda l'attivazione di politiche di accreditamento e di controllo di qualità dei laboratori a livello regionale.

8.4 È fondamentale che le autorità sanitarie italiane si impegnino in una campagna di comunicazione per informare i professionisti sanitari sulle presenti raccomandazioni, in particolare in relazione all'uso inappropriato dei test specifici di predisposizione genetica e acquisita. **bif**

Comitato promotore

Istituto Superiore di Sanità, Roma;
CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, AUSL di Modena

Comitato scientifico

I. Martinelli (Milano), E. Arisi (Trento),
S. Coccheri (Bologna), V. De Stefano (Roma),
E. Grandone (S. Giovanni Rotondo),
P. Simioni (Padova), F. Facchinetti (Modena)

Gruppo di lavoro

Inquadramento epidemiologico

Relatori: E. Arisi (Trento); I. Martinelli, (Milano).

Coautori: A. Volpe (Modena);

R. Abbate (Firenze); F. Parazzini (Milano);

A. Tosetto (Vicenza); P. Bucciarelli (Milano);

G. Castaman (Vicenza); F. Facchinetti (Modena).

Quali i possibili/auspicabili criteri generali per ridurre l'incidenza di complicanze trombotiche

Relatori: B. Cosmi (Bologna); E. D'Aloia (Cagliari); V. De Stefano (Roma).

Coautori: A.M. Paoletti (Cagliari); E. Grandone

(S. Giovanni Rotondo); F. Nonino (Modena);

M. R. Di Tommaso (Firenze); M. Marietta

(Modena); C. Benedetto (Torino);

G. B. Allais (Torino)

Vantaggi e limiti della diagnostica per trombofilia

Relatori: V. Bruni (Firenze); C. Legnani

(Bologna). **Coautori:** A. Tripodi (Milano);

D. Tormene (Padova); F. Fruzzetti (Pisa);

L. Del Pup (Aviano); A. Cagnacci (Modena);

A. Zambon (Padova); S. Pagliani (Milano)

Implicazioni di una eventuale applicazione su larga scala di diagnostica di laboratorio per trombofilia

Relatori: P.E. Ricci-Bitti (Bologna); S. Panico

(Napoli). **Coautori:** M. Margaglione (Foggia);

T. Frusca (Brescia); P. Simioni (Padova);

P. Martinelli (Napoli); R. Nappi (Pavia);

P. Mandich (Genova); G. Cavalli (Milano);

A. Tranquilli (Ancona).

Giuria

R. Satolli (Presidente, Milano);

S. Coyaud (Milano); P. Crosignani (Milano);

G. Domenighetti (Canton Ticino, CH);

S. Donati (Roma); S. Fargion (Milano);

P. Iaccarino (Napoli); L. Luzzatto (Firenze);

M. Maggini (Roma); N. Magrini (Modena);

P. M. Mannucci (Milano); A.M. Messa (Roma);

R. Michieli (Mestre); G. Palareti (Bologna);

S. Quadrino (Torino)

Bibliografia

1. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 670-84.
2. WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (WHO Third Edition, 2004) World Health Organization, Geneva www.who.int/reproductivehealth/publications/mec/ (accesso verificato il 20/05/2009).
3. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651-8.
4. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S343-8.
5. Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/78) www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_804_allegato.pdf (accesso verificato il 20/05/2009).
6. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4 Suppl): S5-22.
7. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003; 362: 185-91.
8. Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 674-81.
9. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.

A proposito di...

Definizione di medicinale

Una recente sentenza della Corte di giustizia europea ha chiarito ulteriormente quale sia la corretta interpretazione della definizione di medicinale che è stata stabilita dalle direttive comunitarie e poi recepita a livello nazionale nel "Codice sui medicinali".

Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 – Articolo 1, comma 1

a. prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «medicinale»:

1. ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
2. ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

La Corte precisa che:

- la norma di salvaguardia (in caso di dubbio, i prodotti di incerta classificazione sono anch'essi soggetti alla disciplina sui medicinali; vd. d.lgs. 219/06, art. 2, comma2) non si applica ad un prodotto la cui qualità di medicinale per funzione non sia scientificamente dimostrata, pur non potendo essere esclusa;
- i criteri delle modalità d'uso di un prodotto, dell'ampiezza della sua diffusione, della conoscenza che ne hanno i consumatori e dei rischi che possono derivare dalla sua utilizzazione sono ancora rilevanti per stabilire se tale prodotto sia compreso nella definizione di medicinale per funzione;

– esclusi i casi di sostanze o composizioni destinate a stabilire una diagnosi medica, un prodotto non può essere considerato come medicinale ai sensi di tale disposizione quando, tenuto conto della sua composizione – compreso il dosaggio di sostanze attive – e in condizioni normali di uso, non è idoneo a ripristinare, correggere o modificare in modo significativo funzioni fisiologiche dell'uomo, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica.

La sentenza è stata pronunciata a seguito dell'istanza presentata dalla Corte amministrativa federale tedesca al fine di dirimere una controversia relativa ad un prodotto che la ditta titolare intendeva come integratore alimentare e che, viceversa, era stato considerato quale medicinale dalle autorità competenti.

Nel dispositivo della sentenza la Corte rammenta che per stabilire se un prodotto rientri nella definizione di medicinale per funzione ... le autorità nazionali ... devono decidere caso per caso, tenendo conto di tutte le caratteristiche del prodotto, tra le quali, in particolare, la composizione, le proprietà farmacologiche, immunologiche o metaboliche quali risultano allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, le modalità d'uso, l'ampiezza della sua diffusione, la conoscenza che ne hanno i consumatori e i rischi che possono derivare dalla sua utilizzazione mentre da parte dell'Avvocato generale viene sottolineata l'esigenza che le autorità nazionali applichino le disposizioni sui medicinali solo qualora abbiano accertato positivamente, alla luce del rispettivo stato dell'arte in campo scientifico, che il prodotto in questione sia effettivamente un medicinale. •

Bif watch

Effetti renali e retinici di enalapril e losartan nel diabete di tipo 1

La nefropatia e la retinopatia sono importanti complicanze del diabete di tipo 1 (DT1). Non è chiaro tuttavia se la loro progressione sia rallentata dalla somministrazione precoce di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (SRA). Per cercare di rispondere a questa domanda Mauer et al. hanno condotto uno studio multicentrico, controllato verso placebo, su 285 soggetti normotesi con DT1 e normoalbuminuria. I pazienti, assegnati in modo casuale a ricevere losartan (LOS; 100 mg/die), enalapril (ENA; 20 mg/die) o placebo (PLA), sono stati seguiti per 5 anni. Come end point primario per la nefropatia è stata considerata la variazione della frazione di volume glomerulare occupata dal mesangio (FVGM) determinata su campioni bioptici. Per la retinopatia, l'end point è stato la progressione misurata su una scala di gravità di due o più gradi. Le biopsie renali e la raccolta dei reperti retinici sono state completate, rispettivamente, nel 90% e nel 82% dei casi. Le variazioni della FVGM nei 5 anni di follow-up non hanno mostrato differenze significative tra il gruppo PLA (0,016 U) rispetto a quello ENA (0,005 U; $P=0,38$) o LOS (0,026 U; $P=0,26$); né il trattamento ha mostrato benefici per altre variabili della struttura renale prese in considerazione. La microalbuminuria ha avuto un'incidenza cumulativa a 5 anni del 6% nel gruppo PLA mentre è stata superiore nel gruppo LOS (17%; $P=0,01$) ma non in quello ENA (4%; $P=0,96$). La progressione della retinopatia si è invece ridotta, in confronto al placebo, del 65% con ENA (OR 0,35; IC 95% 0,14-0,85) e del 70% con LOS (OR 0,30; IC 95% 0,12-0,73), indipendentemente dal cambiamento dei valori pressori.

Conclusioni. Il blocco precoce del SRA nei pazienti con DT1 rallenta la progressione della retinopatia ma non quella della nefropatia. Nell'editoriale che accompagna l'articolo viene evidenziato come questi dati modifichino una convinzione consolidata (l'effetto favorevole dell'inibizione del SRA in tutti gli stadi della nefropatia diabetica) e siano in netto contrasto rispetto a quanto accade negli stadi avanzati delle complicanze diabetiche; fase in cui l'inibizione del SRA attenua il deterioramento della

funzione renale senza influenzare la progressione della retinopatia. Riguardo alla prevenzione della nefropatia, quindi, i risultati di Mauer et al. dovrebbero sconsigliare il trattamento con farmaci attivi sul SRA nei pazienti con DT1 normotesi e normoalbuminurici. In questi stessi soggetti è possibile ottenere, invece, un effetto favorevole sull'evoluzione delle alterazioni retiniche, se esse sono inizialmente minime o del tutto assenti.

Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.

Perkins BA, Aiello LP, Krolewski AS. Diabetes complications and the renin-angiotensin system. *N Engl J Med* 2009; 361: 83-5.

Valsartan nella prevenzione delle recidive della fibrillazione atriale

Nessuna delle terapie correntemente utilizzate nella fibrillazione atriale (FA) può essere considerata il mezzo ideale per controllare questa che è l'aritmia più comune. Tuttavia, i risultati di alcuni studi suggeriscono che gli inibitori dell'angiotensina II (ARB) potrebbero essere in grado di influenzare il rimodellamento atriale e di prevenire la FA. Per verificare se valsartan, un ARB, possa effettivamente ridurre le recidive di FA è stato condotto lo studio GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation). Nello studio, randomizzato, prospettico, controllato verso placebo e multicentrico, sono stati arruolati 1442 pazienti, in ritmo sinusale, ma con 2 o più episodi di FA nei 6 mesi precedenti o nei quali era stata eseguita, con successo, una cardioversione nelle 2 settimane antecedenti. L'intervallo di tempo che precedeva la prima recidiva e la proporzione di soggetti con più di un episodio di FA nell'arco di 1 anno di osservazione, rappresentavano i due end point primari. I risultati non hanno evidenziato differenze tra i due bracci di trattamento.

Conclusioni. Gli autori concludono che l'uso di valsartan non si associa ad una riduzione dell'incidenza di recidive di FA. L'editoriale di commento allo studio richiama l'attenzione sugli aspetti che possono limitare queste conclusioni, segnalando come particolarmente importante il dubbio relativo alla possibilità che gli ARB riescano a modificare il substrato anatomo-fisio-patologico della FA nel corso del breve periodo di follow-up. Tanto più, alla luce del fatto che circa la metà degli end point primari si verifica entro due mesi dalla randomizzazione. Secondo Gillis, i risultati dello studio sottolineano an-

cora una volta come i percorsi che conducono rapidamente dalle promettenti intuizioni biomediche alla pratica clinica possano essere irti di insidie.

The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-17.

Gillis A. Angiotensin-receptor blockers for prevention of atrial fibrillation. A matter of timing or target? *N Engl J Med* 2009; 360: 1669-71. [Editorial]

Esposizione fetale a farmaci antiepilettici e funzione cognitiva a 3 anni d'età

In modelli animali, la somministrazione di farmaci antiepilettici a dosi più basse di quelle necessarie a determinare malformazioni congenite può produrre alterazioni cognitive; rimane da chiarire l'effetto dell'esposizione fetale di questi farmaci nell'uomo.

Gli autori di questo studio hanno arruolato tra il 1999 e il 2004, in 25 centri degli Stati Uniti e del Regno Unito, 303 donne in gravidanza affette da epilessia che hanno assunto farmaci antiepilettici quali carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o valproato, al fine di confrontare gli esiti neuroevolutivi all'età di 6 anni nei bambini esposti in utero ai differenti farmaci.

Il report pubblicato è un'analisi intermedia, programmata all'età di 3 anni, che ha valutato gli esiti dell'esposizione fetale a farmaci antiepilettici sulla funzione cognitiva di 309 bambini esposti.

Gli autori hanno rilevato che i bambini le cui madri in gravidanza avevano assunto acido valproico mostravano valori di QI (Quoziente Intellettivo) significativamente più bassi di quelli esposti ad altri farmaci antiepilettici. Dopo aggiustamento statistico le analisi hanno rilevato che il QI medio dei bambini esposti alla lamotrigina era di 101, alla fenitoina 99, alla carbamazepina 98 e all'acido valproico 92.

L'associazione tra assunzione di acido valproico e variazione del QI è risultata essere dose-dipendente.

Conclusioni. L'esposizione fetale a valproato rispetto ad altri antiepilettici è associata ad un maggior rischio di alterazioni cognitive nei bambini di tre anni d'età. Gli stessi autori hanno riconosciuto quali limiti dello studio la mancanza della randomizzazione e di un gruppo di controllo e la scarsità dei dati, per cui, come suggerisce l'autore dell'editoriale di accompagnamento, sono necessari ulteriori studi per confermare i dati e affinare le valutazioni sui rischi associati all'assunzione di questi farmaci.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to

antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-605.

Tomson T. Which drug for the pregnant woman with epilepsy? Editorial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1667-9.

Qual è il trattamento migliore per le sindromi coronariche acute?

Nei paesi occidentali milioni di persone sono ricoverate ogni anno per una sindrome coronarica acuta (SCA) manifestatasi come angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto-ST. In questi pazienti è possibile ridurre l'incidenza di decessi, infarto o reinfarto e di recidive ischemiche grazie ai diversi trattamenti che si sono rivelati efficaci e che includono la terapia medica intensiva e l'angiografia coronarica (AC) seguita da rivascolarizzazione, se indicata. D'altra parte la disponibilità di numerose alternative valide può, in alcuni casi, generare incertezza. Due articoli pubblicati sul *New England* forniscono utili indicazioni riguardo al tipo di approccio e alla relativa tempistica. In uno studio, il confronto tra l'intervento invasivo precoce (AC a 14 h [mediana]) e quello ritardato (AC a 50 h [mediana]) non ha mostrato nessuna differenza nei due gruppi di pazienti con SCA, globalmente considerati. Nei soggetti ad alto rischio, però, la strategia precoce ha prodotto esiti migliori mostrando, in particolare, un minore rischio di ischemia refrattaria.

Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa sono usati abitualmente nei pazienti con SCA sottoposti a procedure invasive ma il tempo ottimale di somministrazione è ignoto. Nel secondo studio, l'uso precoce e routinario di eptifibatide non si è dimostrato migliore dell'uso ritardato ed eventuale, risultando peraltro associato ad un maggiore rischio di sanguinamento.

Conclusioni. L'editoriale che accompagna questi due studi sottolinea come il trattamento dei pazienti con SCA possa essere considerato ottimale quando la terapia, per ciascun paziente, viene modulata sulla base del rischio di incorrere in un evento ischemico o in una complicanza iatrogena. Nei soggetti a più alto rischio, il trattamento ottimizzato può produrre una sensibile riduzione dell'incidenza di infarto miocardico e ischemia recidivante (dell'ordine del 20-40%) ed un modesto calo dei decessi (approssimativamente del 10%). L'entità del beneficio è correlata con il livello di rischio del paziente.

Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-75.

Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2176-90.

Hillis LD, Lange RA. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2237-40.

Epidemiologia della farmaco-resistenza antitubercolare, 2002-2007

Il 'Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance' raccoglie dati, a partire dal 1994, sull'estensione, a livello mondiale, della farmaco-resistenza antitubercolare.

I dati di questo studio sulla sensibilità al farmaco sono stati raccolti in 90.726 pazienti di 83 differenti paesi tra il 2002 e il 2007. La raccolta standardizzata dei risultati ha consentito di effettuare confronti sia tra paesi diversi sia all'interno degli stessi paesi. Quando è stato possibile, sono stati ottenuti anche dati sull'eventuale coesistenza di una infezione HIV e sulla resistenza a farmaci di seconda linea. La qualità dei dati di laboratorio è stata garantita dal Supranational Tuberculosis Reference Laboratory Network.

La prevalenza mediana della resistenza a qualsiasi farmaco nei nuovi casi di tubercolosi (TBC) è stata di 11,1% (IQR 7,0-22,3). La prevalenza della resistenza a più farmaci nei nuovi casi di TBC è stata dello 0% in otto paesi, 7% in due province della Cina, 11,1% nelle Isole Marianne del nord (anche se si tratta di solo due casi), e tra il 6,8% e il 22,3% in nove paesi della ex Unione Sovietica, incluso il 19,4% della Moldavia e il 22,3% di Baku, Azerbaijan (mediana per i paesi oggetto dell'indagine 1,6%, IQR 0,6-3,9).

L'analisi dei dati ha rivelato che tra il 1994 e il 2007,

nei nuovi casi sviluppati, la prevalenza di casi di tubercolosi multi-resistente (MDR, *multidrug-resistant*) è aumentata sostanzialmente nella Corea del Sud e nelle regioni russe dell'Oblast' di Tomsk e dell'Oblast' di Orël, ma è rimasta invariata in Estonia e Lettonia.

In generale, la prevalenza di TBC MDR è diminuita a Hong Kong e negli Stati Uniti. Trentasette paesi hanno riportato dati rappresentativi di forme di TBC estremamente resistente ai farmaci (XDR, *extensively drug-resistant*). Cinque paesi, tutti appartenenti alla ex Unione Sovietica, hanno riportato ognuno 25 o più casi di TBC XDR, con una prevalenza tra i casi di TBC MDR che variava dal 6,6% al 23,7%.

Conclusioni. La TBC resistente ai farmaci continua a rappresentare una minaccia per il controllo della TBC in Cina e in diversi paesi della ex Unione Sovietica. I dati sulla resistenza ai farmaci non sono disponibili in molti paesi, soprattutto africani. Ciò evidenzia la necessità di sviluppare metodi più semplici di sorveglianza della farmaco-resistenza nella tubercolosi.

Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. for the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2009; doi: 10.1016/S0140-6736(09)60331-7.

A proposito di...

Medicinali per le terapie avanzate

I medicinali per le terapie avanzate sono prodotti basati sulla terapia genica, sulla terapia cellulare somatica o sull'ingegneria tissutale. La complessità di questi medicinali e la rapidità con cui si sviluppano le conoscenze scientifiche in questo settore spesso provocano incertezze riguardo alla loro classificazione; anche perché, non di rado, questi prodotti sono al confine tra i medicinali ed altre categorie, come ad esempio i dispositivi medici. Per questi motivi **la nuova legislazione europea sulle terapie avanzate** ha previsto una particolare procedura per consentire alle aziende che sviluppano medicinali innovativi di verificare se un proprio prodotto possa essere effettivamente inquadrato in questo ambito. Il *Committee for Advanced Therapies* della *European Medicines Agency*, responsabile del procedimento, ha annunciato il 30 giugno 2009 di aver adottato la sua prima raccomandazione sulla

classificazione di un prodotto medicinale per le terapie avanzate.

Si tratta di un medicinale per la terapia cellulare somatica utilizzabile per il trattamento delle ulcere venose croniche degli arti inferiori composto da fibroblasti e cheratinociti umani allogenei somministrati congiuntamente a fibrina ed altri componenti strutturali.

È opportuno sottolineare che la procedura che porta all'espressione del parere del *Committee for Advanced Therapies* sulla classificazione di un particolare prodotto è facoltativa e preliminare alla presentazione della relativa domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Pertanto, non c'è da attendersi che all'annuncio di questa importante novità in un settore di frontiera quale quello delle terapie avanzate, faccia seguito in tempi brevi la commercializzazione del medicinale. •

Segnalazioni di sospette reazioni avverse in età pediatrica, anno 2008

Riassunto

Nel 2008 sono leggermente aumentate le segnalazioni di sospette reazioni avverse verificatesi in età pediatrica. La maggioranza dei casi segnalati riguarda reazioni non gravi ed eventi insorti dopo somministrazione di vaccini. A fronte di un miglioramento generale delle attività di farmacovigilanza rimane molto limitato il numero delle segnalazioni provenienti dai pediatri di libera scelta.

Abstract

In 2008 the adverse drug reaction reports occurred in children are lightly increased. Most reports concern not serious adverse reactions and events occurred after the administration of vaccines. Even though pharmacovigilance activities are generally improved, the number of reports from pediatricians is still limited.

Nel 2008 è stato registrato un leggero incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse verificatesi in età pediatrica che sono passate da 1894 nel 2007 a 2145.

Considerando complessivamente tutte le fasce di età pediatrica si può notare che la maggior parte dei casi segnalati è stata ritenuta non grave (81%), mentre i casi gravi rappresentano il 16% e nel rimanente 3% la gravità non è stata definita. Analizzando le singole fasce si può notare che la percentuale più bassa di reazioni gravi si ha nella prima infanzia (12,3%), per poi aumentare tra 2 ed 11 anni a 17,1% ed arrivare al 20% negli adolescenti. Va precisato che la maggior parte delle segnalazioni in età pediatrica coinvolge i vaccini, per i quali vige l'obbligo di segnalare qualsiasi reazione anche se attesa e non grave, pertanto questa differenziazione di casi gravi nelle diverse età è una situazione attesa, in quanto nei primi anni di vita sono segnalati soprattutto eventi dopo vaccinazione molto spesso non gravi quali ad esempio le reazioni locali.

Le reazioni sono guarite completamente nel 63% dei casi e nel 16% è stato riportato il miglioramento.

In relazione al sesso le segnalazioni sono state anche

quest'anno più numerose nei maschi nella prima infanzia, mentre a partire dai due anni le segnalazioni relative al sesso femminile sono più numerose in tutte le fasce di età (tabella I).

In relazione alla provenienza, rispetto al 2007 tutte le tipologie di operatori sanitari hanno effettuato più segnalazioni, con l'unica sorprendente eccezione dei pediatri di libera scelta il cui numero di casi segnalati è sceso da 249 a 240 (tabella II).

Tabella I. Distribuzione delle segnalazioni per età e sesso.

Fascia di età	Femmine	Maschi	Totale	%
meno di 2 anni	455	513	968	8,4
da 2 a 11 anni	426	399	825	7,2
da 12 a 17 anni	187	165	352	3,1
da 18 a 64 anni	3132	2300	5432	47,3
da 65 anni	2168	1748	3916	34,1
Totale	6368 (55,4%)	5125 (44,6%)	11.493	100

Tabella II. Distribuzione per fonte delle segnalazioni di reazioni avverse in età pediatrica.

Fonte	Anno 2007	Anno 2008
Altro	427	539
Farmacista	72	113
Infermiere	41	91
Medico di medicina generale	47	51
Medico ospedaliero	517	552
Paziente	6	3
Pediatra di libera scelta	249	240
Specialista	535	558

Il leggero incremento numerico delle segnalazioni è osservabile nella maggior parte delle regioni italiane (figura 1), una contro tendenza con riduzione del numero dei casi segnalati è osservabile in Veneto, Friuli, Piemonte, Lazio, Calabria e Valle d'Aosta, mentre rimangono stazionarie Liguria e Sardegna.

Complessivamente, considerando sia i farmaci che i vaccini, possiamo notare che le reazioni osservate hanno coinvolto principalmente la Classe Sistemico Organica (SOC) delle patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione, seguite dalle reazioni cutanee e poi da quelle del sistema nervoso. Nella tabella III è riportata la distribuzione delle segnalazioni per SOC limitatamente alle classi per le quali sono pervenute più di 10 segnalazioni.

Le reazioni maggiormente segnalate nella classe delle patologie sistemiche sono state la febbre e le reazioni locali, tra le cutanee l'orticaria e l'eritema, la cefalea e l'ipotonia per le reazioni del sistema nervoso, vomito e diarrea tra le gastrointestinali, il termine riportato con più frequenza tra i disordini psichiatrici è il pianto e tra i disturbi vascolari il pallore.

Per quanto riguarda i prodotti sospettati di aver causato le reazioni osservate, vengono di seguito riportati i dati separati per farmaci e per vaccini.

1. Segnalazioni relative a farmaci

I medicinali ritenuti sospetti nelle segnalazioni di reazioni gravi sono principalmente antibiotici ed in

particolare l'amoxicillina/potassio clavulanato, anti-piretici ed antinfiammatori con differenze quantitative (e a volte anche qualitative) in relazione alla diversa classe di età. Nella tabella IV viene riportato il numero delle segnalazioni gravi e totali per i principi attivi per i quali sono state effettuate più di cinque segnalazioni nelle diverse fasce di età.

2. Segnalazioni relative a vaccini

La maggioranza delle segnalazioni è stata effettuata per eventi indesiderati osservati dopo somministrazione di vaccini. Complessivamente il maggior numero di segnalazioni è pervenuto per il vaccino esavalente, seguito dal vaccino anti-pneumococco, dai vaccini trivalenti contro morbillo/parotite/rosolia, dal vaccino contro il meningococco e dai vaccini trivalenti difterite/tetano/pertosse.

Se si analizzano le segnalazioni per fasce di età abbiamo una diversa distribuzione del numero di segnalazioni per tipologia di vaccino in relazione ai prodotti utilizzati per l'età considerata, come mostra la tabella V che riporta il numero di casi segnalati, gravi e per prodotto, limitatamente ai vaccini per i quali sono pervenute cinque o più segnalazioni.

Conclusioni

Le segnalazioni spontanee sono uno strumento importante per l'identificazione di segnali di allerta ed in

Figura 1. Distribuzione per regione delle segnalazioni in età pediatrica.

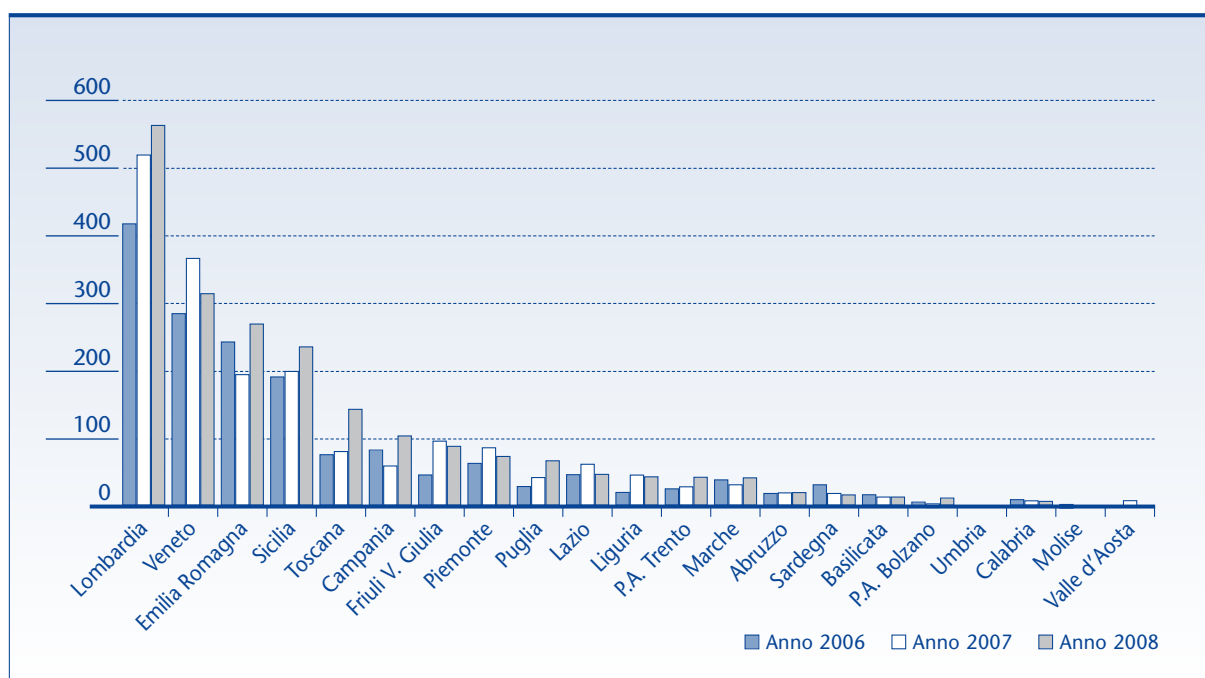


Tabella III. Distribuzione delle segnalazioni per Classe Sistemica Organica.

SOC	Totale segnalazioni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1113
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	731
Patologie del sistema nervoso	360
Patologie gastrointestinali	182
Disturbi psichiatrici	145
Patologie vascolari	106
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	86
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	84
Patologie dell'occhio	51
Patologie del sistema emolinfopoietico	45
Infezioni ed infestazioni	42
Patologie cardiache	36
Esami diagnostici	27
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	25
Patologie dell'orecchio e del labirinto	19
Disturbi del sistema immunitario	17
Patologie renali e urinarie	16
Patologie epatobiliari	11

Tabella IV. Numero di segnalazioni per principio attivo e fascia di età.

Fascia di età	Principio attivo	Gravi	Totali
Da un mese a meno di 2 anni	Amoxicillina Sodica/ Potassio Clavulanato	6	23
	Amoxicillina	1	17
	Palivizumab	0	15
	Paracetamolo	2	12
	Cefacloro	2	6
	Claritromicina	2	6
	Ibuprofene	2	6
Da 2 a 11 anni	Amoxicillina Sodica/ Potassio Clavulanato	14	52
	Amoxicillina	8	37
	Ibuprofene	8	22
	Atomoxetina Cloridrato	6	15
	Cefacloro	3	13
	Paracetamolo	4	12
	Ceftriaxone	7	11
	Azitromicina	3	9
	Ketoprofene	3	9
	Claritromicina	1	7
	Morniflumato	1	6
Deferasirox	1	5	
Montelukast Sodico	0	5	
Da 12 a 17 anni	Amoxicillina Sodica/ Potassio Clavulanato	2	26
	Ketoprofene	5	14
	Amoxicillina	4	13
	Atomoxetina Cloridrato	2	13
	Paracetamolo	3	9
	Claritromicina	4	8
	Azitromicina	2	7
	Ciprofloxacina	1	6
	Ibuprofene	0	5
Nimesulide	4	5	

Tabella V. Segnalazioni per vaccino e per fascia di età.

Fascia di età	Principio attivo	Gravi	Totali
Da un mese a meno di 2 anni	Vaccino difterico/Epatitico B ricombinante/ <i>Haemofilus Influenzae</i> B coniugato e adiuvato/Pertossico acellulare/Poliomielitico inattivato/Tetanico	44	529
	Vaccino Pneumococcico saccaridico coniugato adsorbito	30	326
	Vaccino Morbillo/Parotite/Rosolia	29	160
	Vaccino Meningococcico gruppo C coniugato	9	85
	Vaccino Morbillo/Parotite/Rosolia/Varicella	9	46
	Vaccino Meningococcico Polisaccaridico	1	31
	Vaccino Difterico/Pertossico Acellulare/Tetanico	2	30
	Vaccino Varicella Vivo	3	22
	Vaccino Influenzale	1	5
Da 2 a 11 anni	Vaccino Difterico Adsorbito/Pertossico Adsorbito/Tetanico Adsorbito	12	210
	Vaccino Morbillo/Parotite/Rosolia	19	125
	Vaccino Papillomavirus Umano	8	101
	Vaccino Meningococcico Gruppo C	5	68
	Vaccino Meningococcico Polisaccaridico	2	32
	Vaccino Influenzale	0	17
	Vaccino Varicella Vivo	0	17
	Vaccino Pneumococcico Saccaridico Coniugato Adsorbito	4	15
	Vaccino Difterico/Pertossico/Poliomielitico/Tetanico	2	6
	Vaccino Difterico/Epatitico B Ricombinante/ <i>Haemofilus Influenzae</i> B Coniugato E Adiuvato/Pertossico Acellulare/Poliomielitico Inattivato/Tetanico	1	5
Da 12 a 17 anni	Vaccino Papillomavirus umano	7	56
	Vaccino Meningococcico Gruppo C coniugato con Tossoidi Difterici	3	42
	Vaccino Difterico Adsorbito/Tetanico Adsorbito	1	29
	Vaccino Meningococcico Polisaccaridico	2	28
	Vaccino Difterico Adsorbito/Pertossico Adsorbito/Tetanico Adsorbito	3	27
	Vaccino Morbillo/Parotite/Rosolia	3	23
	Vaccino Varicella Vivo	0	6

ambito pediatrico sono ancora più rilevanti per la limitata disponibilità di informazioni di sicurezza relative ai farmaci usati nei bambini. Infatti è dalle segnalazioni ricevute che, recentemente, si è potuto intervenire con azioni regolatorie sui colliri per la midriasi contenenti fenilefrina, e sull'oxatimide.

Negli ultimi anni le attività di farmacovigilanza sono migliorate nella maggior parte delle regioni italiane:

sono aumentati i segnalatori (in particolare farmacisti ed infermieri), è aumentato il numero di segnalazioni, è migliorata la qualità dei dati forniti, ma purtroppo rimane limitato il numero delle segnalazioni provenienti dai pediatri. Gli operatori sanitari, ed i pediatri in particolare, devono essere maggiormente sensibilizzati sulla necessità di segnalare le reazioni avverse che osservano nei bambini. **bif**

Reazioni di fotosensibilizzazione da ketoprofene

Il segnale

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono comunemente usati per via sistemica nel trattamento del dolore e delle condizioni infiammatorie. Tuttavia il loro uso non è esente da effetti indesiderati soprattutto a livello gastrointestinale e renale. Per questo motivo nelle forme moderate di dolore muscoloscheletrico se ne consiglia l'uso per via topica. I FANS, però, possono anche indurre reazioni di fotosensibilità, definite come reazioni cutanee esagerate o anormali alla luce. Questa tipologia di reazioni sembra essere riportata più comunemente con le formulazioni topiche a causa della più alta concentrazione di farmaco a livello cutaneo.

Tra i FANS, quello con il più alto numero di reazioni di fotosensibilità è il ketoprofene e si stima che la gravità può essere tale da richiedere un ricovero ospedaliero in 1 caso su 10¹.

In seguito a fotoesposizione la struttura chimica del ketoprofene subisce una degradazione che porta alla formazione di radicali e di specie ossigenate reattive responsabili dei fenomeni fototossici.

Le reazioni di fotosensibilizzazione da ketoprofene sono da attribuire alla struttura chimica (funzione carbonilica) che, in seguito a fotoesposizione, subisce una degradazione chimica che porta alla formazione di radicali e di specie ossigenate reattive responsabili dei fenomeni fototossici². Studi di spettroscopia hanno infatti dimostrato che in seguito ad esposizione alla luce il ketoprofene subisce un processo di decarbossilazione, dal quale si originano radicali (il principale è il benzoilfeniletano) che hanno una azione litica a livello delle membrane cellulari e che sono responsabili quindi degli effetti collaterali associati alla somministrazione del ketoprofene, in partico-

lar modo quando questa è accompagnata dall'esposizione ai raggi UV^{2,3}. Questi processi sono scarsamente attivi in condizioni di bassi livelli di luce, ma possono diventare rilevanti con un'alta intensità di luce.

Le reazioni cutanee da ketoprofene possono anche essere di natura fotoallergica, alla base delle quali vi è una risposta di ipersensibilità ritardata mediata da linfociti T. Questo tipo di reazione si verifica in individui precedentemente sensibilizzati e richiede un periodo di latenza. Le lesioni sono polimorfe ed eczematose e, contrariamente alla fototossicità, sono dose indipendenti e possono estendersi anche ad aree non irradiate³.

I risultati di alcuni studi di fotoallergenicità eseguiti su cavie suggeriscono che uno dei fattori importanti per l'induzione della fotoallergia è la struttura chimica del benzofenone cromoforo nella molecola del ketoprofene. Tale ipotesi si basa sul fatto che gli enantiomeri del ketoprofene (loxoprofene e flurbiprofene) non possiedono questa struttura e, di conseguenza, non hanno questo potenziale fotoallergenico⁴.

La durata della risposta all'esposizione alla luce, dopo la sospensione del ketoprofene, varia da poche settimane a diversi mesi, ma sono stati riportati anche casi di persistenza della fotosensibilizzazione superiore a un anno⁵. La reazione può essere limitata al sito di applicazione del farmaco, estendersi anche al sito controlaterale, coinvolgere altre zone del corpo esposte al sole e, in qualche raro caso, anche zone contigue non esposte.

In più studi è stato confermato il ruolo di alcuni eccipienti sulla comparsa delle dermatiti da contatto: sostanze come l'*Aurantii amari floris etheroleum* e la *Lavandulae etheroleum*, presenti in alcuni medicinali a base di ketoprofene, sono stati indicati come agenti scatenanti reazioni fotoallergiche o fototossiche⁶.

I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), dal gennaio del 2001 al marzo del 2009, sono state inserite 206 segnalazioni di sospette reazioni avverse da ketoprofene per uso cutaneo (dall'analisi sono state escluse le segnalazioni di ADR – *adverse drug reactions* – relative ai cerotti transdermici). Il 26% delle segnalazioni ha riguar-

Tabella I. Segnalazioni di sospette reazioni avverse da ketoprofene per uso cutaneo distribuite per livello di gravità e ordinate per frequenza.

Distribuzione delle segnalazioni secondo gravità	%
Non grave	55,8
Grave - ospedalizzazione	19,9
Non definito	18,4
Grave - altro	3,4
Grave - pericolo	1,5
Grave - invalidità	1,0
Totale	100

dato ADR gravi, il 56% ADR non gravi e il 18% ADR con un livello di gravità non definito. La quasi totalità delle segnalazioni ha riguardato ADR a carico della cute. Il dettaglio del livello di gravità delle reazioni avverse è descritto nella tabella I.

Il numero di segnalazioni di sospette ADR da ketoprofene per uso cutaneo ha registrato un trend in aumento fino al 2007, anno in cui si è registrato il picco massimo di segnalazioni, per poi ridursi nel 2008 (figura 1).

Circa l'85% delle segnalazioni si è verificato nei mesi estivi e primaverili lasciando quindi ipotizzare che si tratti di reazioni di fotosensibilizzazione (tabella II e figura 2).

Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei

Tabella II. Distribuzione per mese di insorgenza della ADR.

Mese di comparsa della reazione avversa	Segnalazioni	
	n=	%
Gennaio	3	1,5
Febbraio	3	1,5
Marzo	3	1,5
Aprile	18	8,7
Maggio	24	11,7
Giugno	40	19,4
Luglio	36	17,5
Agosto	37	18,0
Settembre	21	10,2
Ottobre	13	6,3
Novembre	3	1,5
Dicembre	5	2,4
Totale	206	100

medicinali a base di ketoprofene è già presente l'avvertenza di non esporsi alla luce solare durante il trattamento e nelle due settimane successive. Nonostante ciò, nella RNF continuano ad essere registrati casi di fotosensibilizzazione a ketoprofene.

Al fine di ridurre al minimo il rischio conseguente all'utilizzazione di medicinali a base di ketoprofene per uso

Figura 1. Distribuzione per data di insorgenza della ADR.

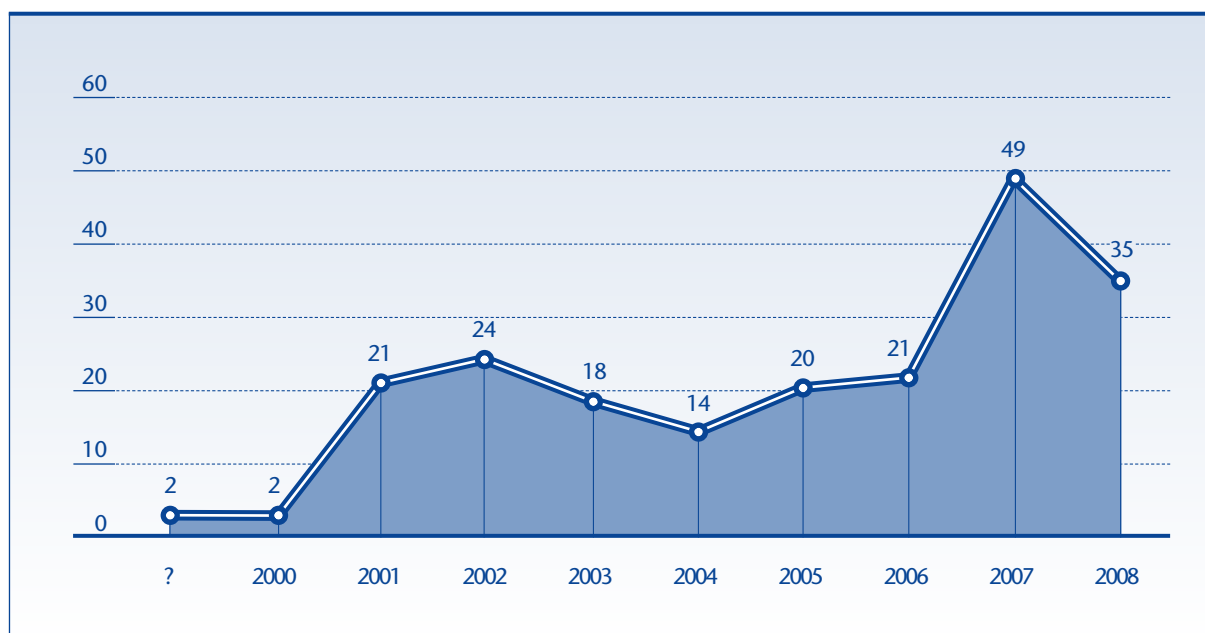
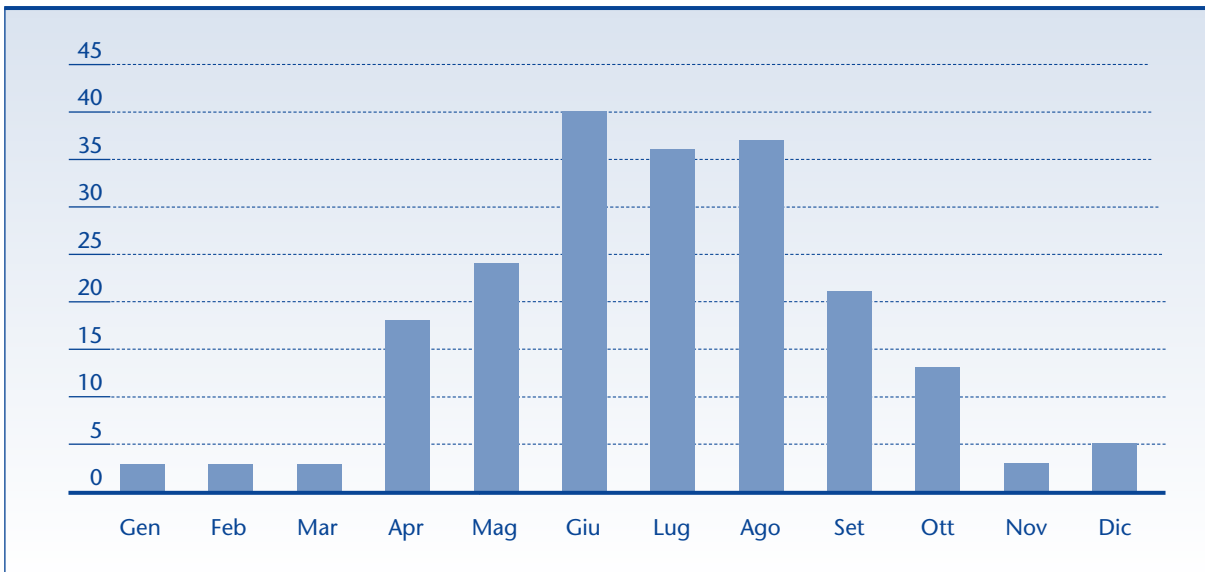


Figura 2. Distribuzione per mese di insorgenza della ADR.

cutaneo, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha deciso di adottare una serie di provvedimenti regolatori. Prossimamente gli stampati di questi prodotti saranno modificati in modo da rinforzare le avvertenze sul rischio di fotosensibilizzazione specificando già sull'imballaggio esterno (tramite inserimento di avvertenze e pittogrammi) di evitare l'esposizione alla luce solare diretta o ai raggi ultravioletti di lettini o docce abbronzanti, durante il trattamento e

nelle due settimane successive. Inoltre, visto che i pazienti possono essere meno consapevoli del rischio connesso all'utilizzazione dei medicinali di automedicazione o da banco (OTC), è stato anche deciso di intraprendere una specifica campagna di informazione rivolta ai cittadini, in collaborazione con il Ministero della Salute e con le aziende farmaceutiche produttrici di medicinali a base di ketoprofene per uso cutaneo. **bif**

Bibliografia

1. Baudot S, Milpied B, Larousse C. Kétoprofène gel et effets secondaires cutanés: bilan d'une enquête sur 337 notifications. *Thérapie* 1998; 53: 137-44.
2. Musa kA, Matxain JM, Eriksson LA. Mechanism of photoinduced decomposition of ketoprofen. *J Med Chem* 2007; 50: 1735-43.
3. Bagheri H, Lhiaubet V, Montastruc JL, et al. Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. *Drug Saf* 2000; 22: 339-49.
4. Nakazawa T, Shimo T, Chikamatsu N, et al. Study on the mechanism of photosensitive dermatitis caused by ketoprofen in the guinea pig. *Arch Toxicol* 2006; 80: 442-8.
5. Durieu C, Marguery MC, Giordano-Labadie F, et al. Photoaggravated contact allergy and contact photoallergy caused by ketoprofen: 19 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 1020-4.
6. Schempp CM, Schopf E, Simon JC. Plant-induced toxic and allergic dermatitis (phytocontact dermatitis). *Hautarzt* 2002; 53: 93-7.

Dear Doctor Letter

Si pubblicano di seguito, in forma sintetica, Dear Doctor Letter (DDL) recentemente inviate ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Le DDL sono concordate con l'AIFA che

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

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

Maasol, Macrotec, Nanocoll, Pulmocis, Technescan Lyomaa, Venticoll

Radiofarmaci contenenti albumina

Azienda: varie

Informazioni di sicurezza: segnalazione di casi fatali di reazione avversa di tipo anafilattico associati alla somministrazione endovenosa di radiofarmaci contenenti albumina. L'occorrenza di reazioni anafilattiche associate alla somministrazione di questi radiofarmaci è un fenomeno molto raro ma rappresenta un problema clinico che deve essere conosciuto dagli operatori sanitari che utilizzano tali medicinali. La possibilità di reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi o fatali, deve sempre essere presa in considerazione in seguito a somministrazioni singole o ripetute di radiofarmaci contenenti albumina (soluzioni iniettabili di ^{99m}Tc-macroaggregati di albumina). Pertanto dovrebbero essere prontamente disponibili attrezzature adeguate per la rianimazione. Possono inoltre insorgere reazioni allergiche locali al sito di iniezione del medicinale.
Febbraio 2009

Thalidomide Celgene

Principio attivo: talidomide

Azienda: Celgene

Indicazioni: in associazione a melfalan e prednisone, è indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con mieloma multiplo non trattato di età ≥ 65 anni o non idonei a chemioterapia a dosi elevate.

Informazioni di sicurezza: l'utilizzo clinico di Thalidomide Celgene è subordinato alla piena conoscenza di alcune importanti informazioni di sicurezza e all'attuazione di uno specifico Piano di Gestione del Rischio, stabilito in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'AIFA. Tra i rischi maggiormente rilevanti ci sono: teratogenicità, neuropatia periferica, eventi tromboembolici, sincope e bradicardia, reazioni cutanee, sonnolenza e capogiri. In particolare, in considerazione dei potenti effetti teratogenici del principio attivo talidomide, Thalidomide Celgene è controindicato in gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili, a meno che non siano state attuate tutte le misure previste da un apposito Programma di Prevenzione della Gravidanza.

Aprile 2009

Tarceva

Principio attivo: erlotinib

Azienda: Roche

Indicazioni: trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. In associazione con gemcitabina, Tarceva è indicato anche nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico.

Informazioni di sicurezza: i pazienti che assumono Tarceva presentano un rischio più elevato di sviluppare **perforazioni gastrointestinali**, soprattutto se assumono insieme a Tarceva agenti antiangiogenici, corticosteroidi, FANS e/o chemioterapia a base di taxani, o se risultano positivi all'anamnesi per ulcera peptica o malattia diverticolare; in caso di perforazione gastrointestinale, il trattamento con Tarceva deve essere sospeso in maniera definitiva. Inoltre, il trattamento con Tarceva deve essere interrotto o sospeso se il paziente sviluppa gravi disturbi cutanei di tipo bolloso, vescicolare o esfoliativo, o qualora i pazienti dovessero presentare disturbi oculari acuti o in peggioramento, come dolore oculare.

Maggio 2009

Cellcept

Principio attivo: micofenolato mofetile

Azienda: Roche

Indicazioni: in associazione con ciclosporina e corticosteroidi per la profilassi del rigetto acuto di organo trapiantato in pazienti adulti sottoposti a trapianto allogenico di rene, cuore o fegato e in pazienti pediatriche e adolescenti (2-18 anni) sottoposti a trapianto di rene.

Informazioni di sicurezza: a livello mondiale sono stati associati all'impiego di Cellcept 41 casi di **aplasia eritroide pura** (pure red cell aplasia, PRCA). Alcuni dei pazienti stavano assumendo anche altri farmaci che potrebbero aver contribuito allo sviluppo della PRCA (alemtuzumab, tacrolimus, azatioprina e cotrimoxazolo). In 16 casi tra quelli riportati, la riduzione della dose di Cellcept (4 casi) o la sua interruzione (12 casi) hanno portato alla risoluzione della condizione. Non è noto il meccanismo attraverso cui Cellcept può causare PRCA. Una relazione di causalità tra Cellcept e PRCA non può essere esclusa.

Giugno 2009

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

News

Rasilez: nuove restrizioni d'uso

Che cosa è Rasilez.

Rasilez è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale e contiene il principio attivo aliskiren, un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale. È in commercio nell'Unione Europea dall'agosto del 2007 con i nomi commerciali di Rasilez, Enviage, Sprimeo, Tekturna e Riprazo.

Il problema di sicurezza.

Sono stati riportati casi di angioedema o di reazioni similari associati all'uso di farmaci contenenti aliskiren. A seguito della valutazione di tutte le evidenze disponibili, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che il beneficio correlato all'uso dei medicinali contenenti aliskiren nel trattamento della pressione essenziale è ancora superiore al rischio associato al suo utilizzo, anche se con questi medicinali può manifestarsi angioedema quale effetto avverso grave e raro.

Quali azioni ha intrapreso l'EMA.

L'EMA ha raccomandato di aggiungere una nuova controindicazione all'uso nei pazienti che abbiano sviluppato angioedema durante un precedente utilizzo dei medicinali contenenti aliskiren e una nuova avvertenza affinché i pazienti che dovessero sviluppare segni di angioedema durante il trattamento interrompano subito la terapia e informino il medico curante.

Gardasil, un bilancio tra rischi e benefici

Che cosa è Gardasil.

Gardasil è un vaccino per la prevenzione del cancro della cervice e di altre malattie precancerose causate dal papilloma virus umano (HPV). È stato autorizzato nell'Unione Europea dal settembre del 2006. Circa tre milioni di ragazze sono state vaccinate in Europa con questo medicinale da quando fu autorizzato per la prima volta.

Il problema di sicurezza.

A seguito di due casi di stato epilettico con miocloni segnalati in due ragazze vaccinate in Spagna, il 9 febbraio 2009 le autorità spagnole della sanità pubblica hanno bloccato, per precauzione, la vaccinazione con il lotto interessato di Gardasil. Poco dopo anche le autorità italiane hanno bloccato la vaccinazione con questo lotto. La distribuzione dell'intero lotto è stata bloccata il 10 febbraio 2009.

Quali azioni ha intrapreso l'EMA.

Sulla base dei dati attuali, il CHMP dell'EMA ha concluso che è improbabile che i due casi siano correlati alla vaccinazione con Gardasil e che i benefici di questo vaccino continuano a superare i suoi rischi. Perciò il Comitato raccomanda di continuare la vaccinazione con Gardasil in accordo con i programmi vaccinali nazionali negli Stati Membri. Nell'ambito del continuo monitoraggio dei medicinali, il CHMP e il suo Pharmacovigilance Working Party continue-

Continua ►

Continua ►

ranno ad indagare su questa situazione. È stato richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire un'analisi completa del lotto, come pure ulteriori informazioni sugli effetti indesiderati del vaccino o su qualsiasi caso simile e sulle possibili modalità con le quali il Gardasil potrebbe essere collegato ai casi osservati in Spagna. A seguito della valutazione di tutti i dati disponibili, il CHMP deciderà se sono necessarie ulteriori azioni.

Clopidogrel e inibitori di pompa protonica

Che cosa è clopidogrel.

Clopidogrel è un antiaggregante utilizzato per prevenire eventi aterosclerotici nelle arteriopatie periferiche o dopo infarto acuto del miocardio o dopo ictus ischemico. Nell'Unione Europea il clopidogrel è autorizzato con i seguenti nomi commerciali: Plavix, Iscover, Clopidogrel BMS e Clopidogrel Winthrop.

Il problema di sicurezza.

La valutazione di recenti studi, che hanno esaminato gli esiti clinici dei pazienti in terapia con clopidogrel, ha suggerito la possibilità di un'interazione significativa tra clopidogrel e inibitori di pompa protonica (PPI); questa interazione determina una minore efficacia del clopidogrel quando assunto in concomitanza con i PPI.

Una possibile spiegazione di questa interazione potrebbe essere che alcuni PPI impediscono la conversione del clopidogrel nella sua

forma biologicamente attiva, inibendone gli effetti antiaggreganti piastrinici e aumentando il rischio di infarto cardiaco.

Quali azioni ha intrapreso l'EMA.

A seguito della rivalutazione di tutti i dati disponibili, il CHMP ed il Pharmacovigilance Working Party dell'EMA hanno raccomandato che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutti i medicinali contenenti clopidogrel venga aggiornato e che vengano incluse le informazioni relative all'interazione con i PPI, specificando che l'uso concomitante con i PPI dovrebbe essere evitato a meno che non sia strettamente necessario.

Il CHMP ritiene, inoltre, che siano necessarie ulteriori informazioni su questa interazione e sull'implicazione della variante genetica presente in una piccola popolazione di individui (denominati "CYP2C19 metabolizzatori scarsi") incapaci di convertire completamente il clopidogrel nella sua forma attiva.

Cerezyme e Fabrazyme: una carenza da gestire

Che cosa sono Cerezyme e Fabrazyme.

Cerezyme (imiglucerasi) e Fabrazyme (agalsidasi beta) sono farmaci utilizzati in terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Gaucher e malattia di Fabry (deficit di alfa-galattosidasi A), rispettivamente.

Cerezyme è stato autorizzato a novembre 1997 e Fabrazyme ad ago-

sto 2001, entrambi sono commercializzati in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.

Il problema di sicurezza.

Nel corso dell'anno l'azienda che produce Cerezyme e Fabrazyme è venuta a conoscenza di una diminuita produzione da parte dei bioreattori usati per produrre i due medicinali nel sito di produzione di Allston Landing, negli Stati Uniti. L'azienda ha trovato che i bioreattori erano stati contaminati da un virus (*calicivirus* del tipo *Vesivirus* 2117), che non è causa di malattia nell'uomo, ma può attaccare le cellule usate per produrre questi farmaci. La contaminazione ha un impatto sulla crescita delle cellule e intacca la quantità, ma non la qualità degli enzimi prodotti. Tutti i lotti preparati usando enzimi prodotti prima della contaminazione sono stati analizzati e l'EMA ha confermato che essi possono essere distribuiti sul mercato. L'azienda ha chiuso lo stabilimento in attesa che venga decontaminato. Mentre questo processo è in corso, Genzyme non può produrre alcun nuovo lotto di Cerezyme o Fabrazyme. Le scorte esistenti di Cerezyme andranno ad esaurimento non prima di agosto 2009, e di ottobre 2009 quelle di Fabrazyme.

Raccomandazioni durante

il periodo di carenza

Cerezyme

Durante il periodo di carenza, le raccomandazioni per il trattamento, concordate con l'EMA, sono le seguenti:

- i neonati, i bambini e gli adolescenti devono assumere Cerezyme alla dose e al tempo di infusione stabiliti, dato che tali "pazienti con

esordio precoce" presentano una progressione più rapida della malattia e un rischio di gravi problemi a lungo termine;

- i pazienti adulti, con progressione della malattia (e.g. ipertensione polmonare, malattia scheletrica attiva, grave trombocitopenia o grave anemia), devono assumere Cerezyme in base alla dose e al tempo di infusione approvati;

- i pazienti adulti senza evidenze cliniche di una progressione della malattia devono assumere Cerezyme a una dose ridotta (e.g. riduzione del 50% della dose una volta ogni due settimane) o a una ridotta frequenza di infusione (e.g. una volta al mese alla dose corrente). Nessun paziente deve essere trattato ad una dose inferiore a 15 unità/kg ogni 2 settimane.

In questi pazienti devono essere monitorati, come appropriato, i cambiamenti dei livelli di emoglobina, piastrine e chitotriosidasi (inizialmente i livelli basali ed in seguito quelli bimestrali).

Fabrazyme

Durante il periodo di ridotta disponibilità del farmaco, le raccomandazioni per il trattamento, concordate con l'EMA, sono le seguenti:

- i bambini, gli adolescenti (<18 anni) e i pazienti adulti di sesso maschile devono assumere Fabrazyme in base alla dose e alla frequenza raccomandate;

- i pazienti adulti di sesso femminile, senza l'evidenza di una disfunzione clinicamente significativa o di danno d'organo, possono assumere Fabrazyme con un aggiustamento della dose che deve risultare compresa tra 0,3-0,5

mg/kg ogni due settimane. In questi pazienti, è necessario monitorare i cambiamenti dei livelli urinari di GL3 (inizialmente i livelli basali ed in seguito quelli bimestrali).

Insulina glargine e rischio di cancro

Che cosa è l'insulina glargine.

Insulina glargine è un analogo dell'insulina a lunga durata d'azione, autorizzato nell'Unione Europea come Lantus e Optisulin, per il trattamento del diabete negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di sei anni e oltre, quando si ritiene necessario il trattamento con insulina.

Il problema di sicurezza.

L'EMA sta esaminando quattro studi pubblicati di recente eseguiti per analizzare una possibile relazione tra l'insulina glargine e il rischio di cancro.

I risultati degli studi si sono dimostrati inconsistenti. In due studi (Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group e Jonasson et al.) è stata trovata un'associazione con il cancro al seno nel gruppo di pazienti che assumevano insulina glargine come monoterapia, ma non è stata riscontrata nell'altro gruppo di pazienti che usava insulina glargine insieme ad altri tipi di insulina. Non è emersa alcuna associazione con altri tipi di cancro. In questi due studi non è stata valutata la dose-dipendenza. Il terzo studio (Hemkens et al.) ha riportato un'associazione dose-dipendente tra l'uso di insulina glargine e le neoplasie, ma non vi sono informazioni sui tipi di neoplasie

trovate in questo studio. Nel quarto studio (Currie et al.), non è stata trovata alcuna associazione tra cancro (sia al seno che al colon-retto, che al pancreas o alla prostata) e l'uso di insulina glargine, o altri tipi di insulina.

Sulla base dei dati attualmente disponibili, non può essere confermata né esclusa una relazione tra insulina glargine e cancro. Tuttavia, i problemi sollevati dai quattro studi richiedono una valutazione più approfondita.

Quali sono le conclusioni del CHMP.

Il Comitato dei medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA effettuerà una dettagliata valutazione dei risultati degli studi e di ogni altra informazione rilevante. Questa revisione valuterà anche i seguenti aspetti: gli effetti dose-risposta, le implicazioni della durata degli studi relativamente breve e l'influenza di altri fattori sul rischio di cancro al seno e altri tipi di cancro (e.g. età, indice di massa corporea [BMI], stato menopausale, numerosità della prole, stato socio-economico).

I prodotti di origine vegetale

Di cosa parliamo

Una grande varietà di prodotti di origine vegetale può essere utilizzata per finalità diverse: a scopo alimentare, voluttuario, estetico o terapeutico. Da qui la distinzione in categorie merceologiche differenti che, nel corso del tempo, sono state disciplinate giuridicamente tenendo conto della destinazione d'uso e dell'esigenza di salvaguardare la salute pubblica.

A livello europeo è in corso il tentativo di mettere ordine in queste norme, collocando le piante destinate all'uso umano nell'ambito degli alimenti, dei farmaci o dei cosmetici. Non è stata al momento stabilita, invece, una collocazione specifica per i prodotti erboristici, poiché non viene previsto il riconoscimento di prodotti diversi, per finalità e presentazione, da quelli classificabili in una delle categorie sopra indicate¹. Ciò, inevitabilmente, complica il recepimento dell'orientamento emerso in sede europea nella normativa nazionale poiché, in Italia, la categoria dei prodotti erboristici di fatto esiste ed è regolata da un Regio Decreto risalente al 1931 e tuttora vigente².

Anche se le norme verranno più chiaramente definite, tuttavia, la confusione sullo scaffale del farmacista potrebbe non essere definitivamente risolta. I confini tra le varie categorie, infatti, spesso tendono ad essere incerti, come dimostra la circostanza che, sovente, una stessa pianta trova impiego in vari ambiti. Ciò dipende dal fatto che la distinzione nei diversi gruppi merceologici non è basata sulla natura o composizione dei prodotti bensì in base alla loro presentazione, finalità d'uso e al quantitativo e modo con cui vengono assunti.

La mancanza di una distinzione netta può rappresentare un motivo di confusione e preoccupazione per gli stessi farmacisti che possono, in qualche caso, es-



sere esposti al rischio di contestazioni dovute alla difficoltà di classificare un particolare prodotto presente sullo scaffale della propria farmacia (vedi "definizione di medicinale", pag. 75). Inoltre, non si può escludere che alle oggettive difficoltà di classificazione si sommi l'interesse di chi vede nella inevitabile parziale sovrapposizione tra le varie categorie, e nell'ambiguità che ne deriva, un attraente vantaggio in termini commerciali per prodotti che potrebbero essere confusi con i medicinali ma che sono ben lontani

dal rispondere agli stessi requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

I rischi per la salute

Il mercato dei prodotti a base di erbe è in forte espansione, tanto da risultarne una esposizione della popolazione tale da giustificare qualche preoccupazione per la salute pubblica².

Tra le ragioni di tale successo va senza dubbio annoverata la convinzione fortemente radicata tra gli utilizzatori, ma anche tra alcuni operatori del settore, che ciò che è "naturale" è per definizione anche innocuo. I prodotti a base di erbe agiscono invece con meccanismi d'azione del tutto analoghi a quelli dei prodotti di sintesi e possono quindi presentare una specifica attività farmacologica, così come effetti tossici o interazioni con i medicinali. Le problematiche di qualità, sicurezza ed efficacia connesse con l'uso delle preparazioni a base di erbe sono state recentemente discusse sulle pagine del Bif³, ponendo in evidenza come questi aspetti assumano un rilievo del tutto particolare quando si tratta di prodotti diversi dai medicinali. Infatti, ricordiamo brevemente che nella maggior parte dei casi la documentazione relativa agli effetti positivi delle erbe è solo di tipo anedddotico e, quindi, di limitata affidabilità; altrettanto modeste, inoltre, sono le conoscenze

sugli effetti sfavorevoli e sulle interazioni con altre sostanze farmacologicamente attive. Per quanto attiene alla sicurezza occorre considerare, altresì, che per i prodotti non medicinali non c'è l'obbligo di raccogliere e trasmettere all'autorità sanitaria le segnalazioni di reazioni avverse e comunque, poiché i rimedi a base di erbe sono ritenuti pregiudizialmente sicuri, c'è una scarsa probabilità che una reazione avversa venga attribuita al rimedio stesso. A tale riguardo è emblematico che, proprio a causa della diffusa percezione della loro innocuità, essi vengano frequentemente utilizzati nelle condizioni maggiormente a rischio, quali l'età pediatrica e la gravidanza, quando in realtà le informazioni relative agli effetti sul feto e sul bambino sono di solito particolarmente carenti.

A queste perplessità, relative all'azione farmacologica e tossicologica proprie del rimedio naturale, va aggiunto – per quanto attiene alla qualità – che i prodotti a base di erbe che non sono autorizzati come medicinali sono soggetti a controlli meno rigorosi sia sulle materie prime che sul procedimento di preparazione. Di conseguenza, il loro uso espone ad un maggiore rischio, ad esempio, di variabilità del titolo delle sostanze attive o di presenza di contaminanti, con tutte le ripercussioni che tali aspetti possono poi determinare sul piano della sicurezza e dell'efficacia³.

Il ruolo del farmacista

Si stima che, in Italia, almeno la metà dei prodotti di origine vegetale sia venduta attraverso la farmacia²; molti dei medicinali a base di erbe, inoltre, non richiedono la prescrizione medica e tutti i prodotti non classificati come medicinali sono di libera vendita. Il farmacista, pertanto, è un interlocutore fondamentale per il paziente che desidera ricorrere ad un rimedio naturale,

ed è importante che egli metta a disposizione le proprie conoscenze e la propria professionalità – anche nel rispetto degli obblighi previsti dal codice deontologico – per guidare il consumatore ad un uso appropriato dei prodotti a base di erbe. Per raggiungere questo obiettivo il farmacista non dovrebbe dimenticare di:

- informare il paziente che anche i prodotti a base di erbe possono provocare effetti indesiderati ed invitarlo, nel caso si verifichi questa eventualità, ad informare il proprio medico o farmacista.
- Segnalare la reazione avversa tramite la scheda messa a punto dall'Istituto Superiore di Sanità in accordo con l'AIFA (disponibile su: www.epicentro.iss.it), nel caso il paziente riferisca disturbi che possano essere associati all'assunzione di un prodotto a base di erbe.

Anche i prodotti a base di erbe possono provocare effetti indesiderati.

- Chiedere al paziente se fa uso di farmaci e/o altri prodotti naturali e, a seconda del caso, sconsigliare l'associazione o richiamare la sua attenzione sulla possibilità di eventuali interazioni.
- Sconsigliare l'uso o, comunque, consigliare la massima cautela se il prodotto è destinato ad una donna in gravidanza o in allattamento oppure ad un bambino.
- Informare il paziente che i prodotti diversi dai medicinali hanno prove di efficacia limitate e che il ricorso ad essi può in alcuni casi limitare, ritardare o sostituire una terapia medica realmente efficace, con conseguenze tanto più serie quanto maggiore è la gravità della malattia. **bif**

Bibliografia

1. Guidotti M. La fitoterapia e l'erboristeria: legge n.99/1931 e successive regolamentazioni giuridiche. www.galenotech.org/index.html (accesso verificato il 20/02/2009).
2. Silano M, Silano V. Prodotti di origine vegetale in medicina, alimentazione, erboristeria e cosmetica. Aspetti normativi, scientifici e tecnici relativi a qualità sicurezza ed efficacia dei diversi usi delle piante officinali in Italia e nell'Unione Europea. Milano: Editore Tecniche Nuove, 2006.
3. Anonimo. Medicinali di origine vegetale tradizionali. Le nuove regole. Bif 2007; 14: 195-9.

Tè verde, e non solo

Apprezzato da sempre come tipica e piacevole bevanda nelle popolari abitazioni delle campagne cinesi e nei salotti occidentali^{1,2}, il tè è oggi utilizzato come bevanda salutistica, e sempre più interessa i farmacologi per le sue caratteristiche e documentate attività antiossidanti sfruttabili anche in fitoterapia e in medicina³. La specie utilizzabile è la *Camellia sinensis* Kuntze, tipica pianta di origini indiane oggi in uso in tutto il mondo con differenti preferenze per le sue molteplici varietà e i suoi aromi. I vari tipi di tè si differenziano fondamentalmente in due gruppi per la tecnica di preparazione delle foglie: quelle nelle quali i naturali processi di ossidazione e fermentazione enzimatica sono bloccati durante le fasi di preparazione forniscono il cosiddetto *tè verde*, che in questo si distingue dal *tè nero*, nel quale le foglie durante la fase di essiccamento si ossidano, diventano scure, e sottoposte a fermentazione enzimatica in ambiente umido vengono poi essiccate. Tra gli altri inoltre: il *tè oolong* il cui grado di ossidazione è intermedio, aromatico e pregiato, a basso contenuto di caffeina; il *tè bianco*, più raro, pregiato, dal sapore delicato e ottenuto dai germogli della pianta; il *tè bancha*, non fermentato, più diffuso in Giappone, a bassissimo contenuto di caffeina; i *tè verdi aromatizzati*, al gelsomino, alla menta, ecc.

Vengono comunque sempre utilizzate le foglie di piante di almeno tre anni di età per la loro maggiore concentrazione dei numerosi principi attivi:

- alcaloidi (metil-xantine: caffeina, teofillina, teobromina): sono molto più concentrati nel tè nero (caffeina: 40-70 mg per tazza) piuttosto che nel tè verde (caffeina 15-25 mg per tazza);
- polifenoli (flavonoidi, catechine, epicatechine, epigallocatechin-3-gallato, epicatechina-3-gallato): sono molto più concentrati, di almeno 5 volte, nel tè

verde piuttosto che nel tè nero;

- polifenoli ossidati (teoflavine e teorubicine): sono presenti solo nel tè nero;
- vitamina C: è presente in particolare nel tè verde;
- sostanze aromatiche, teatina, saponine, acidi organici e minerali: sono presenti in maniera simile nelle due varietà.

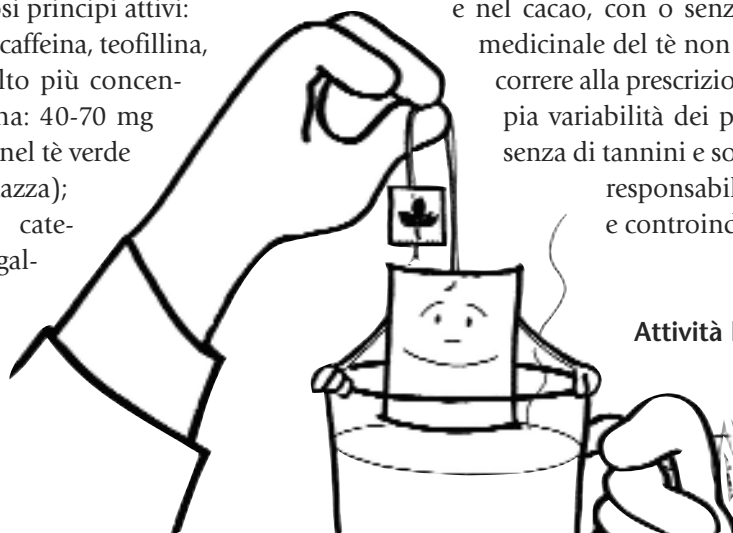
Le foglie del tè possono essere utilizzate sostanzialmente secondo tre modalità:

- come tali per la tipica **bevanda**, preparata secondo varie modalità. Le differenti varietà di tè forniscono bevande più o meno aromatiche, con sfumature di colore, profumo e gusto, talvolta ben percettibili anche ai meno esperti, e preferite l'una all'altra in base al gusto personale e alle abitudini di popolazione;
- come materia prima per l'estrazione di **singole molecole** da sempre utilizzate in medicina: in particolare la teofillina, capostipite dei farmaci broncodilatatori (anche nella forma più solubile dell'aminofillina) e la caffeina, utilizzata a scopo antiemcranico. A differenza della caffeina la quantità di teofillina presente nelle foglie è molto bassa;
- in forma di **estratti fitoterapici**, presenti in integratori alimentari, ma utilizzabili anche per medicinali galenici, titolati e standardizzati in polifenoli, la frazione più significativa, presente anche nel caffè

e nel cacao, con o senza caffeina. Per l'uso medicinale del tè non è possibile infatti ricorrere alla prescrizione di tisane per l'ampia variabilità dei principi attivi, la presenza di tannini e soprattutto di caffeina, responsabile di effetti collaterali e controindicazioni.

Attività biologiche

Numerosi sono gli studi presenti in letteratura di tipo epidemiologico



(di coorte o caso-controllo), condotti in particolare sull'uso della bevanda, così come alcuni RCT, studi pre-clinici su colture cellulari e modelli animali condotti invece con singoli polifenoli o estratti standardizzati, che dimostrano un'attività antiossidante, endotelio-protettiva e chemiopreventiva a carico soprattutto della frazione polifenolica. Sperimentalmente è stata studiata anche la farmacocinetica dei polifenoli del tè verde, che vengono assorbiti molto facilmente, specie a digiuno e a stomaco vuoto, mentre l'aggiunta di latte può ridurre l'assorbimento.

Interessanti sono anche le proprietà neuroprotettive, antimicrobiche ed antinvecchiamento sfruttabili in ambito neurologico, ma anche nella cosmesi e nella prevenzione di alcune lesioni cutanee oltre che della carie dentaria. Ad oggi, di maggiore interesse medico rimane tuttavia il ruolo che il tè verde può giocare nell'ambito della prevenzione cardiovascolare ed oncologica.

Apparato cardiovascolare

In particolare, i polifenoli del tè ad attività antiossidante si sono dimostrati utili nella prevenzione dei danni endoteliali da aterosclerosi o altri fattori di rischio (fumo, radicali liberi, ipercolesterolemia, ecc.), e studi epidemiologici anche recenti hanno dimostrato il ruolo protettivo e significativo nella riduzione del rischio di stroke che origina dall'assunzione di tè verde⁴. Del resto sono ben note le proprietà antiossidanti del caffè, del cacao e del tè per l'apparato cardiovascolare e per il distretto coronarico in particolare, relative non tanto alla presenza di caffeina quanto di polifenoli⁵. Recenti dati sperimentali confermano l'importanza dei polifenoli del tè nella protezione dell'endotelio: la somministrazione in acuto di tè verde, ma non dell'equivalente dose di caffeina, apporta benefici all'endotelio⁶. Il consumo di tè induce rapidi miglioramenti dei parametri emoreologici e della funzione delle cellule progenitrici dell'endotelio e può rappresentare un importante fattore di prevenzione nei fumatori. Alcune sostanze hanno pure dimostrato una certa attività antiaggregante piastrinica e antitrombotica. In un RCT è stata pure dimostrata la capacità di ridurre la quota del colesterolo LDL di un estratto di tè verde titolato in polifenoli e teoflavine.

Oncologia

La ricerca ha confermato l'attività antiossidante, pro-apoptotica e antiangiogenetica degli estratti di tè verde, soprattutto nella componente polifenolica, e in particolare dell'epigallocatechina-3-gallato, in grado di

inibire la promozione del tumore in vari modelli sperimentali. I polifenoli agiscono con molteplici meccanismi sia nella chemioprevenzione sia nella fase di progressione e diffusione del tumore: pro-apoptosi, down-regulation della telomerasi, attività antiangiogenica per inibizione delle COX-2, del fattore NF-KB, del VEGF, della proteina Bcl-2 e delle metallo-proteine. La recente letteratura e la valutazione critica degli studi epidemiologici consentono di confermare l'attività protettiva dei polifenoli del tè verde, indicati anche nella prevenzione in pazienti fumatori, e come possibili agenti inibitori della diffusione tumorale⁷. Le evidenze più significative riguardano il ruolo protettivo nei confronti dell'insorgenza del carcinoma prostatico e della mammella.

Un recente studio epidemiologico prospettico condotto su circa 50.000 uomini dal 1990 al 2004 ha mostrato che l'assunzione di almeno 5 tazze al giorno di tè verde riduce in modo significativo il rischio di cancro prostatico⁸. Sperimentalmente è stata dimostrata l'elevata concentrazione di polifenoli del tè verde nel tessuto prostatico, mentre ricercatori italiani⁹ ne hanno studiato il meccanismo d'azione e l'efficacia clinica: in un RCT, 600 mg/die di polifenoli del tè verde vs placebo in un anno di trattamento hanno ridotto significativamente la progressione di carcinomi intraepiteliali prostatici.

Per quanto riguarda la donna, interessante può essere il ruolo del tè verde nella prevenzione del tumore al seno: una recente metanalisi¹⁰ di studi epidemiologici caso-controllo e di coorte ha dimostrato come l'assunzione di almeno 5 tazze/die di tè verde ne riduca in maniera significativa l'incidenza. Sperimentalmente il tè verde ha dimostrato di migliorare l'effetto inibitorio del tamoxifene sulla crescita tumorale e attenua la resistenza al tamoxifene. Un recente grande studio prospettico di coorte ha dimostrato che l'assunzione di tè verde protegge dall'insorgenza del cancro all'ovaio, anche se in letteratura permangono studi con dati contrastanti.

Ampie divergenze tra i dati emergono anche tra i 25 studi epidemiologici analizzati in una revisione sistematica sul tumore del colon retto¹⁰. Per quanto concerne il cancro gastrico i risultati rimangono contraddittori e non consentono un giudizio definitivo. In un gruppo di 59 pazienti affetti da leucoplachia del cavo orale e partecipanti ad un trial clinico controllato verso placebo, la somministrazione per 6 mesi di un estratto di tè verde ha ridotto in modo significativo, rispetto al placebo, le dimensioni delle lesioni del cavo orale. Per contro non possono essere trascurati i dati sull'aumento dell'incidenza di tumore dell'esofago, proba-

bilmente dovuto all'alta temperatura della bevanda.

In conclusione, in base ai dati disponibili relativi alla ricerca epidemiologica, farmacologica e clinica, gli estratti di tè verde possono avere un ruolo anche nella terapia complementare e preventiva del carcinoma prostatico. È raccomandato l'uso di estratti purificati, titolati e standardizzati in polifenoli.

Avvertenze

I rischi da sovradosaggio di caffeina (tremori, insonnia, palpitazioni, ecc.) si corrono solo nel caso di assunzione di molte tazze al giorno di tè, soprattutto quello nero. È possibile anche una riduzione dell'assorbimento del ferro¹¹.

Non ci sono evidenze circa l'epatotossicità di alcuni estratti di tè verde, attribuita a casualità¹².

Non esistono interferenze clinicamente significative sulle varie isoforme del CYP 450, mentre importante è

Il tè verde riduce l'efficacia del bortezomib, un farmaco utilizzato nella terapia del mieloma multiplo.

la dimostrazione sperimentale di come il tè verde riduca l'efficacia del bortezomib, un farmaco utilizzato nella terapia del mieloma multiplo¹³.

Concludendo, dopo millenni di uso comune di questa gradevolissima bevanda, sta ancora al medico stabilire se, quando e come sfruttare le proprietà biologiche del tè verde a scopo strettamente curativo o preventivo, con l'obiettivo di trarne i maggiori benefici e limitarne al massimo i rischi e le interazioni farmacologiche. **bif**

Bibliografia

1. Massi C. È l'ora del tè. Milano: Guido Tommasi Ed., 2005.
2. AAVV. Tè, bevanda euforizzante, infuso terapeutico, disciplinato piacere. Firenze: Bonechi Ed., 2008.
3. Firenzuoli F. Fitoterapia. 4ª ed. Milano: Masson Ed., 2008.
4. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 2006; 296: 1255-65.
5. Gensini GF, Lippi D, Conti AA. Storia e attualità del tè verde: da bevanda voluttuaria a farmaco in compresse? *Recenti Progr Med* 2007; 98: 347-51.
6. Alexopoulos N, Vlachopoulos C, Aznaouridis K, et al. The acute effect of green tea consumption on endothelial function in healthy individuals. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 300-5.
7. Garbisa S, Sartor L, Biggin S, et al. Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer* 2001; 91: 822-32.
8. Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 71-7.
9. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006; 66: 1234-40.
10. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1310-5.
11. Firenzuoli F. Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci. 2ª ed. Milano: Tecniche Nuove Ed., 2009.
12. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 331-41.
13. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009. Prepublished online Feb 3, 2009; DOI 10.1182/blood-2008-07-171389.

Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa

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

1 Iniziali del paziente	2 Data di nascita	3 Sesso	4 Data insorgenza reazione	5 Origine etnica	Codice segnalazione
6 Descrizione reazione ed eventuale diagnosi (se il segnalatore è un medico)					7 Gravità della reazione <input type="radio"/> Grave <input type="checkbox"/> Decesso <input type="checkbox"/> Ospedalizzazione o prolungamento osp. <input type="checkbox"/> Invalidità grave o permanente <input type="checkbox"/> Pericolo di vita <input type="checkbox"/> Anomalie congenite/deficit neonato <input type="radio"/> Non grave
8 Eventuali esami di laboratorio rilevanti per ADR (riportare risultati e data degli accertamenti)					9 Esito <input type="checkbox"/> Risoluzione completa ADR il/...../..... <input type="checkbox"/> Risoluzione con postumi <input type="checkbox"/> Miglioramento <input type="checkbox"/> Reazione invariata o peggiorata <input type="checkbox"/> Decesso il/...../..... <input type="checkbox"/> Dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> Il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> Non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> Causa sconosciuta <input type="checkbox"/> Non disponibile
10 Azioni intraprese (specificare). In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					

Informazioni sul farmaco

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

A. 12. Lotto 13. Dosaggio/die

14. Via di somministrazione 15. Durata uso da/...../..... a/...../.....

B. 12. Lotto 13. Dosaggio/die

14. Via di somministrazione 15. Durata uso da/...../..... a/...../.....

C. 12. Lotto 13. Dosaggio/die

14. Via di somministrazione 15. Durata uso da/...../..... a/...../.....

16. Il farmaco è stato sospeso? A. sì no B. sì no C. sì no

17. La reazione è migliorata dopo la sospensione? A. sì no B. sì no C. sì no

18. Il farmaco è stato assunto nuovamente? A. sì no B. sì no C. sì no

19. Sono ricomparsi i sintomi dopo la somministrazione? A. sì no B. sì no C. sì no

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

A.

B.

C.

21 Farmaco (i) concomitante (i), dosaggio, via di somministrazione, durata trattamento

22 Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari ecc. (specificare)

23 Condizioni concomitanti predisponenti (se il farmaco sospetto è un vaccino, riportare anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti la somministrazione)

Informazioni sulla segnalazione

24 Qualifica segnalatore <input type="checkbox"/> Medico di Medicina Generale <input type="checkbox"/> Pediatra di Libera Scelta <input type="checkbox"/> Medico Ospedaliero <input type="checkbox"/> Farmacista <input type="checkbox"/> Specialista <input type="checkbox"/> Altro	25 Dati segnalatore Nome e cognome
26 Data compilazione	28 Codice ASL
27 Firma segnalatore	29 Firma responsabile di Farmacovigilanza
Indirizzo	
Tel e fax	
E-mail	





AVVISO AI LETTORI

Si avvisano i lettori che il Bollettino d'Informazione sui Farmaci non potrà essere edito e recapitato come di consueto per problemi legati al servizio di stampa e distribuzione della rivista.

La pubblicazione del Bif proseguirà regolarmente sul portale dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) e tramite il Bif online (www.bif-online.it).





Il Bif raddoppia

Bif online non è solo la versione online del Bollettino di Informazione sui Farmaci ma molto di più: commenti, interviste, notizie, sondaggi.

È un'iniziativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco
www.agenziafarmaco.it



Visita il sito www.bif-online.it
e iscriviti alla newsletter.

bif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

2/09

EDITORIALE

- 49 **L'uso dei farmaci in Italia**
Pubblicato il Rapporto OsMed 2008

PANORAMI E PERCORSI

- 52 **La nota 90**
Definiti i casi in cui può essere rimborsato il metilnaltrexone
- 54 **Il trattamento della degenerazione maculare neovascolare: le regole del gioco**
Condizioni e limiti per una prescrizione corretta

AGGIORNAMENTI

- 56 **Fibromialgia, controversie e uso off-label**
FDA ed EMEA divergono sull'uso di antiepilettici e antidepressivi nella fibromialgia
- 61 **"Deregulation" del trattamento farmacologico del sovrappeso e rischi correlati ai disturbi del comportamento alimentare**
L'importanza di una informazione corretta sui farmaci per i DCA
- 64 **Somministrazione di vaccini contenenti tiomersal e sviluppo neuropsicologico del bambino**
Improbabile o clinicamente non rilevante l'associazione tra vaccinazioni e deficit neuropsicologici
- 70 **Il punto sulle complicanze trombotiche associate all'uso dei contraccettivi estro-progestinici**
Le conclusioni della Conferenza Nazionale di Consenso

Bif watch

- 76 Sintesi da NEJM e Lancet

FARMACOVIGILANZA

- 79 **Le segnalazioni di sospette reazioni avverse in età pediatrica, anno 2008**
Aumentano le segnalazioni ma quelle provenienti dai pediatri sono poche
- 83 **Reazioni di fotosensibilizzazione da ketoprofene**
Un effetto indesiderato frequente e spesso grave

Farmacovigilanza news

- 86 Dear Doctor Letter
- 87 Rasilez: nuove restrizioni d'uso
- 87 Gardasil, un bilancio tra rischi e benefici
- 88 Clopidogrel e inibitori di pompa protonica
- 88 Cerezyme e Fabrazyme: una carenza da gestire
- 89 Insulina glargine e rischio di cancro

NELLO SCAFFALE DEL FARMACISTA

- 93 **I prodotti di origine vegetale**
L'importanza del ruolo del farmacista nel consumo dei prodotti a base di erbe

Roastbif

- 90 Tè verde, e non solo

A proposito di...

- 53 Isotretinoina
- 60 Terapia del dolore
- 75 Definizione di medicinale
- 78 Medicinali per le terapie avanzate