ISSN 1121 - 1644

Anno 37, n.1, 2013

INFORMAZIONI sui FARMACI

www.rivista.informazionisuifarmaci.it

IN QUESTO NUMERO

Editoriale *pag. 2*

Evidenze per tempi confusi
Gianni Tognoni

La Bussola *pag. 4*

Belimumab, Lidocaina cerotti, Lofexidina, Plerixafor, Retigabina
Mauro Miselli

Vere e false novità *pag. 14*

Olmesartan: corsi e ricorsi storici
Zofenopril: meglio di ramipril?
Mauro Miselli

I farmaci e la complessità assistenziale *pag. 17*

Epidemiologia assistenziale della fragilità-complessità delle popolazioni anziane (Parte I)
Fabio Robusto, Vito Lepore
Laboratorio di Epidemiologia Assistenziale e Sistemi Informatici, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)
Lucia Bisceglia, Vito Petrarolo
Agenzia Regionale Sanitaria – Regione Puglia

Medicalizzazione e società *pag. 24*

Medicalizzazione, farmaci e società
Nicola Magrini, Francesco Nonino, Anna Maria Marata, Emilio Maestri, Giulio Formoso
Area valutazione del farmaco, WHO Collaborating Centre in Evidence-Based Research Synthesis and Guideline Development, Agenzia Sociale e Sanitaria, Regione Emilia Romagna

La comunicazione fuorviante in medicina *pag. 26*

L'evoluzione della specie
Emilio Maestri, Giulio Formoso
Area valutazione del farmaco, WHO Collaborating Centre in Evidence-Based Research Synthesis and Guideline Development, Agenzia Sociale e Sanitaria, Regione Emilia Romagna

Bimestrale numero 1/2013 - Poste Italiane s.p.a - Spedizioni in abbonamento postale - 70% - DCB di Reggio Emilia

Informazioni sui Farmaci non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.
Aderisce all'ISDB

Rivista fondata da
ALBANO DEL FAVERO

Direttore

GIANNI TOGNONI
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

Comitato di Redazione

ELISABETTA DE BASTIANI
Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

GIULIO FORMOSO
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia Romagna
WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development

EMILIO MAESTRI
Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia Romagna
WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development

NICOLA MAGRINI
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia Romagna
WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development

MAURO MISELLI
Consulente F.C.R. Reggio Emilia

ALESSANDRO NAVAZIO
Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI
Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

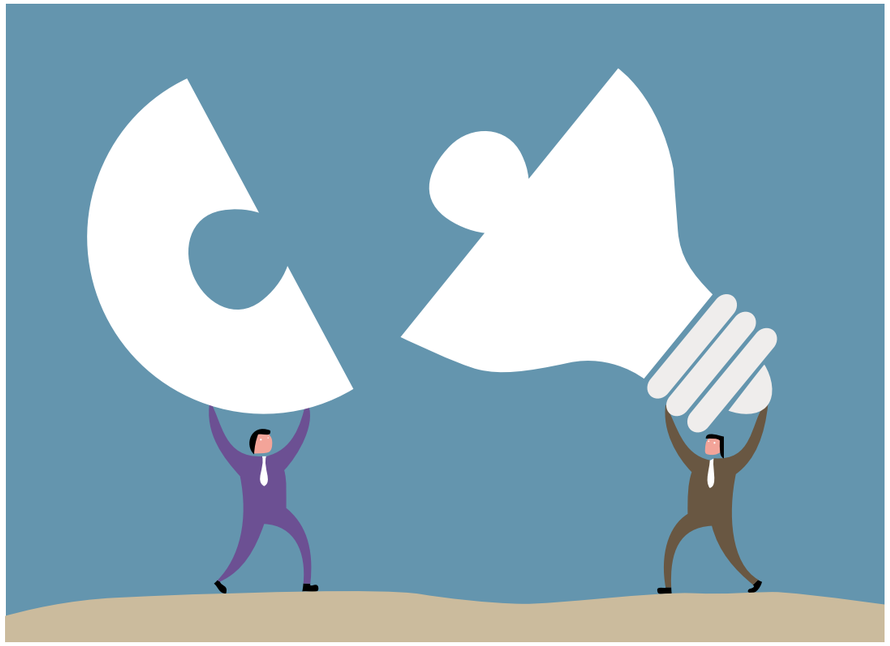
PIETRO RAGNI
Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

DANIELA ZANFI
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-1-2-3 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile
DANIELA ZANFI

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978



Una trasformazione importante di IsF: tutta aperta al futuro

Come annunciato, prima con uno scarno comunicato e poi in un articolo che raccontava la lunga storia, 36 anni, dell'IsF di Reggio Emilia (vedi IsF 2012 numero 3 - 4 pag. 80), si avvia formalmente con questo numero un capitolo nuovo del progetto di informazione indipendente che mantiene lo stesso logo-acronimo – IsF – che è ormai anche nella storia globale della informazione sui farmaci, come socio fondatore della International Society of Drug Bulletins (ISDB).

Da questo numero IsF, pur mantenendo nello stesso tempo la tradizionale diffusione nazionale attraverso abbonamento, raggiungerà anche tutti i medici, ospedalieri e territoriali, della Regione Emilia Romagna, come espressione di un investimento economico e politico congiunto di Regione e FCR.

Nuovo sarà anche il sito che ospiterà la rivista, al quale si accederà all'indirizzo

www.rivista.informazionisuifarmaci.it

Restano intatte le caratteristiche di fondo di indipendenza intellettuale ed operativa, sia da pubblicità-mercato che da organismi istituzionali. Si ampliano ed articolano le competenze, i punti di vista, gli interlocutori.
In tempi di crisi è buona cosa investire in un futuro che non abdica a nulla dell'essenziale per essere più liberi, e nello stesso tempo obbligati, ad innovare.

Editoriale

Evidenze per tempi confusi

GIANNI TOGNONI

Il titolo più appropriato per questa riflessione sarebbe forse quello che invita alla lettura, e riassume gli elementi essenziali, del testo proposto nel riquadro, che deve essere letto prima dei punti che lo commentano.

La terminologia strettamente non sanitaria (e tanto meno farmacologica) poteva sembrare fuorviante (o inutilmente scenografica) per figurare in un indice IsF: si è pensato così di mantenerlo nella sostanza, per ribadirne la centralità sostanziale, con una "traduzione libera", che rimanda a scenari (sempre) più diffusi e comuni nella sanità non solo italiana, e attorno ai quali è più semplice aggregare - sempre avendo come cassa di risonanza il testo del riquadro - pochi commenti.

1. Viviamo in un mondo di ossimori e di zingare con tarocchi. È il messaggio assolutamente tecnico di un economista-giurista che fa parte di un coro crescente di tecnici. Nella stessa pagina di un giornale non-estremista come *Il Sole 24 Ore* c'è un articolo di un premio Nobel liberal come Krugman che va nella stessa direzione di G. Rossi. Ed è ormai parte dei (drammatici) classici delle barzellette che fanno la storia, il fatto che le previsioni-predizioni-algoritmi su cui erano basate le "ricette" di austerità del FMI erano state guidate da una "metanalisi" di due economisti di Harvard che avevano però sbagliato a usare Excel producendo dati falsi: tanto che perfino l'altera direttrice del FMI aveva prima messo in guardia l'opinione pubblica ricordando (bontà sua) che il FMI non è infallibile, e dicendo poi (precisando: «non sono comunista!») che quello che la finanza sta provocando ha degli "effetti collaterali eccessivi".

2. Viviamo in un Paese-Continente che ritiene non solo normale, ma normativo accettare ossimori e tarocchi: invece di essere luogo di resistenza-coscientizzazione-ri-alfabetizzazione sulla inviolabilità dei diritti delle persone, la sanità è luogo esemplare di obbedienza e di cecità: i tagli sostituiscono una revisione (necessaria) delle spese da basare sulla gerarchia dei diritti delle persone; le cellule di Stamina (per cui si possono per decreto "buttare" milioni di euro: fonte sempre *Il Sole 24 Ore*) sono più prioritarie della ricerca; la legalità formale delle tasse imposte con i ticket compensa la illegalità sostanziale delle evasioni; le popolazioni senza "evidenze di NNT" giocate come se fossero algoritmi scientifici, scompaiono dall'epidemiologia e dai LEA, per passare al "libero mercato";…

3. Nel piccolo - ma profondamente concreto e simbolico - del mondo dei farmaci, questo numero di *IsF* documenta (vedi pag. 14) le strategie con cui un mercato senza novità sostanziali, veleggia a vista con tecniche di vecchie bugie rivestite di nuove parole.

4. Nel mondo dei tarocchi e degli ossimori non c'è molto da fare-scegliere-sperare: forse è possibile però, semplicemente, almeno chiamare le cose con i loro nomi. È il messaggio del riquadro. È l'unico modo per almeno ripetere che c'è e quale è, e perché deve essere possibile la strada da fare.

5. Che non sia semplice, è perfino buffo ripeterlo. Con i suoi ritardi e le sue incertezze programmatorie, proprio *IsF* è un buon "testimone" di che cosa può significare vivere in tempi confusi: cercando - ringraziando anche la pazienza di chi ci riceve/legge/usa - di continuare a credere, rendendole visibili (vedi pag. 17) e gestibili le (non sempre semplici) "evidenze" che possono solo essere riconosciute e misurate confrontandosi con le storie concrete delle persone, al di là della troppo spesso illusoria/fuorviante confidenza suggerita da algoritmi economico-gestionali.

SE GLOBALE È LA FINANZA E NON LA LEGGE

Guido Rossi, *Il Sole24Ore* 26 maggio 2013, pp-1;20

"Lo scorso martedì una Commissione del Senato americano ha ascoltato Tim Cook, amministratore delegato della Apple, accusata di evasione fiscale per mancato pagamento delle imposte sugli enormi profitti realizzati, attraverso una pianificazione fiscale di una rete di società controllate irlandesi.

Il senatore Levin, presidente della Commissione, ha sottolineato durante il dibattito che trenta delle maggiori multinazionali americane, con più di 160 miliardi di dollari di profitti negli ultimi tre anni, non hanno pagato nessuna imposta federale. Il commento significativo di Tim Cook è stato: «Sfortunatamente il sistema fiscale americano (Tax Code) non si è adeguato all'era digitale».

Siamo di fronte all'inquietante ossimoro "evasione fiscale legale"?

Paradossalmente, l'Unione Europea, con l'Irlanda, l'Olanda, il Lussemburgo e l'Austria, è diventata essa stessa paradiso fiscale. Le varie legislazioni interne, in mancanza di una legge comunitaria adeguata, fanno perdere al bilancio dell'Unione un gettito di mille miliardi, cioè una somma cento volte superiore ai dieci miliardi mobilizzati per venire in soccorso a Cipro.

È pur vero che a Bruxelles si vanno preparando proposte di direttive per imporre trasparenza alle multinazionali e scambi di informazioni fra Paesi, ma purtroppo finora queste iniziative e le concordanti autorevoli dichiarazioni appaiono tutte asseverare la pesante definizione apparsa sulla copertina dell'ultimo numero dell'*Economist*: "i sonnambuli" (The sleepwalkers), a proposito dei maggiori responsabili della politica europea. Infatti, il rischio che alcuni importanti Paesi dell'Unione Europea blocchino o limitino tali riforme rimane assai elevato, mentre per il degrado istituzionale e politico la stessa frode e l'evasione fiscale palesemente "illegali" rimangono perseguite in modi assai discutibili dai vari poteri del singolo Stato, sovente in conflitto fra loro.

Da questo complesso e confuso quadro risultano definitivamente crollate tutte le tesi sbandierate sulla verità e l'efficienza dei mercati, sulla necessità delle politiche di austerità e di tagli alla spesa pubblica, e soprattutto sui rimedi solo economici prospettati per la soluzione di una crisi che la civiltà occidentale sta attraversando a livello non solo economico, ma ormai soprattutto politico e sociale.

L'estrema gravità del problema è dovuta al fatto - come più volte ho sottolineato - che la globalizzazione economica del capitalismo finanziario dell'era digitale non è stata accompagnata da un'adeguata globalizzazione giuridica. Le grandi multinazionali si sono dotate di un loro privato ordinamento interno che, proprio in assenza di un diritto globale, tende a favorire la legalità della frode e dell'evasione fiscale... […]

Il "conflitto di interessi" che sembrava alla fine del secolo scorso costituire il vero malanno epidemico del sistema economico, si è oggi decisamente trasformato in un "conflitto di poteri" […]

La sovranità degli Stati si è di fatto trasferita altrove […]: gli animal spirits keynesiani sono sostituiti dagli algoritmi o, in analogia, da accreditate zingare che predicono il futuro con i tarocchi […]".

Belimumab

MAURO MISELLI

Benlysta - GlaxoSmithKline

Flacone 120 mg di polvere - 31,96 €
Flacone 400 mg di polvere - 439,88 € (prezzi ex factory)

Da conservare in frigorifero ad una temperatura di 2°C - 8°C.

Classe H. Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).

Indicazioni registrate: Terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard.

Dosaggio: La dose raccomandata è di 10 mg/kg per infusione endovenosa di 1 ora nei giorni 0, 14 e 28, ed in seguito ad intervalli di 4 settimane. Dopo ricostituzione della polvere in acqua per preparazioni iniettabili (120 mg in 1,5 ml, 400 mg in 4,8 ml), la soluzione contenente 80 mg/ml di belimumab va diluita con soluzione fisiologica sino ad ottenere un volume di 250 ml.

Proprietà farmacologiche

Belimumab è un anticorpo umano registrato con procedura centralizzata europea per il trattamento aggiuntivo del lupus eritematoso sistemico (LES)[1]. Con la stessa indicazione, il farmaco è in commercio negli USA dal 2011[2]. Si tratta del primo farmaco biologico approvato per il LES e in assoluto il primo farmaco approvato dopo oltre 50 anni per il trattamento della malattia. Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1-lambda specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS, B-Lymphocyte Stimulator). Bloccando il legame tra BLyS e i suoi recettori sulle cellule B inibisce la sopravvivenza delle cellule B stesse[3]. Nei pazienti con LES i livelli plasmatici di BLyS sono elevati e si correlano con l'attività della malattia[4]. Dopo somministrazione per infusione endovenosa lenta, le concentrazioni sieriche massime si osservano al termine dell'infusione o subito dopo. La via metabolica attesa di belimumab, come proteina, è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi per mezzo di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti. L'emivita terminale è di 19,4 giorni[3].

Efficacia clinica

Il LES è una malattia infiammatoria cronica del tessuto connettivo di gravità variabile e ad andamento relapsing-remitting, caratterizzata da eruzioni cutanee, artralgie, poliartrite, leucopenia, anemia, lesioni viscerali, manifestazioni neurologiche, linfadenopatia, febbre e altri sintomi generali. L'interessamento renale può avere un decorso benigno e asintomatico o progressivo e fatale. Tipicamente, la malattia si associa ad anormalità immunologiche: il test per gli anticorpi anti-nucleari (ANA) risulta positivo in più del 98% dei pazienti; la presenza di anticorpi anti-dsDNA ad alto titolo è altamente specifica per il LES. I livelli del complemento sierico sono spesso ridotti nella fase attiva della malattia. Il 90% dei casi di LES si verifica nelle donne giovani che spesso richiedono un trattamento della durata di anni. La terapia standard è rappresentata da antimalarici (es. idrossiclorochina), corticosteroidi e immunosoppressori (azatioprina, metotrexato, micofenolato). Nei casi refrattari, l'ultima opzione terapeutica è il rituximab che dispone di dati di efficacia nel LES[5-6], ma non ha l'indicazione registrata. L'efficacia di belimumab è stata valutata in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, il BLISS-76[7] e il BLISS-52[8], realizzati su 1.684 pazienti con una diagnosi clinica di LES secondo i criteri di classificazione dell'American College of Rheumatology. I pazienti presentavano una malattia in fase attiva definita come punteggio SELENA-SLEDAI (SELENA= Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index) ≥6 e positività al test anticorpo anti-nucleare (ANA) e anti-dsDNA. I pazienti erano in terapia standard, stabile da almeno 30 giorni, che consisteva in corticosterodi (76%[7] e 96%[8]), immunosoppressori (56%[7] e 42%[8]) e antimalarici (63%[7] e 67%[8]). I due studi avevano un disegno simile, ad eccezione della durata, di 76 settimane uno[7], 52 l'altro[8]. Sono stati esclusi i pazienti con nefrite lupica grave in fase attiva e quelli con malattia grave attiva con interessamento del sistema nervoso centrale. Al basale, il 52% dei pazienti presentava un alto grado di attività della malattia (punteggio SELENA-SLEDAI >10), il 59% presentava un interessamento del sistema muco-cutaneo, il 60% di quello muscolo-scheletrico, il 16% ematologico, l'11% renale e il 9% vascolare. I pazienti sono stati randomizzati a belimumab (1 mg/kg o 10 mg/kg) per via endovenosa o a placebo alle settimane 0, 2 e 4, e successivamente ogni 4 settimane. In entrambi gli studi, l'end point primario era rappresentato dallo *SLE Responder Index* (SRI) a 52 settimane, una misura composita di attività della malattia, che definiva come *risposta* il soddisfacimento di tre criteri validati: riduzione di almeno 4 punti nello score SELENA-SLEDAI, nessun nuovo punteggio nel sistema A del British Isles Lupus Assessment Group index (BILAG) o due nuovi punteggi BILAG B, nessun peggioramento (aumento >0,30 punti) nel punteggio del Physician's Global Assessment (PGA). Nello studio BLISS-76 (n=819), condotto nel Nord America e in Europa Occidentale, le risposte SRI a 52 settimane sono state 43% con belimumab 10 mg/kg (la dose registrata) e 34% con placebo[1,7]. Non tutti gli end point secondari sono stati raggiunti. La risposta SRI a 76 settimane non è risultata statisticamente differente tra belimumab e placebo (38% *vs* 32%) così come il miglioramento della qualità di vita a 24 settimane. Tra i pazienti che al basale assumevano più di 7,5 mg al giorno di prednisone (o equivalente) è stato possibile ridurre la dose media di almeno un quarto dalla settimana 40 sino alla 52 nel 19% nel gruppo belimumab e nel 12% nel gruppo placebo. Lo studio BLISS-52 (n=865), realizzato in Sud America, Europa Orientale, Asia e Australia, ha prodotto risultati più positivi (SRI 58% vs 44%)[1,8], ma meno generalizzabili ad una popolazione occidentale. L'analisi post hoc per sottogruppi ha indicato che il beneficio maggiore con belimumab 10 mg/kg si osserva nei pazienti con più elevata attività della malattia, con un punteggio SELENA-SLEDAI ≥ 10 e bassi livelli di complemento al basale[1,3].

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente (>10%) con belimumab nel corso degli studi clinici sono stati nausea, vomito, diarrea e infezioni batteriche del tratto respiratorio e urinario (es. bronchiti, faringiti, cistiti), febbre[1,3]. Altri eventi avversi comuni sono stati cefalea, artralgia, disturbi psichiatrici [insonnia (7% *vs* 5% placebo) e depressione (5% *vs* 4% placebo)], leucopenia (4% *vs* 2% placebo), reazioni di ipersensibilità e reazioni correlate all'infusione[1,3]. Come tutti gli immunomodulatori, belimumab può aumentare il rischio di infezioni e di patologie maligne. I pazienti sottoposti di recente a trattamento per infezioni croniche o acute, così come quelli con HIV, epatite B e C, sono stati esclusi dagli studi. L'incidenza complessiva di infezioni è stata del 70% nel gruppo trattato con belimumab 10 mg/kg e nel 67% del gruppo placebo, senza differenza significativa nella incidenza di eventi gravi. Sono state segnalate infezioni opportunistiche in tre pazienti trattatati con belimumab, due con relazione di causalità certa[3]. Per la relativa brevità degli studi non sono state rilevate differenza nella incidenza di neoplasie maligne tra i due gruppi in trattamento. Le reazioni da infusione (anafilassi, bradicardia, ipotensione, angioedema, dispnea) si sono manifestate per lo più durante le prime due infusioni e si sono progressivamente ridotte con le successive. E' stata riportata la comparsa dei sintomi di ipersensibilità acuta varie ore dopo la somministrazione. Reazioni da infusione e ipersensibilità gravi si sono verificate nello 0,9% dei pazienti trattati con belimunab e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo.

Gravidanza

Studi condotti sull'animale, oltre all'attesa riduzione del numero delle cellule B e del tessuto linfatico, non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti relativi a tossicità materna, tossicità sullo sviluppo o teratogenesi[1,3]. Mancano studi formali nelle donne in gravidanza. Poiché il rischio non può essere escluso, le donne in età fertile dovrebbero utilizzare un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento col farmaco e nei 4 mesi successivi alla sua sospensione[3].

Avvertenze

Le prime due infusioni di belimumab devono essere effettuate in un ambiente dove sia disponibile un'assistenza rianimatoria per far fronte ad eventuali reazioni anafilattiche; i pazienti devono rimanere sotto controllo per varie ore (per il rischio di reazioni a inizio ritardato). Può essere presa in considerazione la pre-medicazione con un antistaminico, ma non è dimostrato che sia in grado di ridurre la frequenza o la gravità delle reazioni da infusione e ipersensibilità[3]. I vaccini vivi non devono essere somministrati nei 30 giorni precedenti o contemporaneamente a belimumab che, per il meccanismo d'azione, potrebbe interferire con la risposta all'immunizzazione. In un sottogruppo di pazienti sottoposti a vaccinazione contro il tetano, l'influenza e il pneumococco, il trattamento con belimumab non ha ridotto il titolo di anticorpi protettivi.

Costo

Il trattamento con belimumab (10 mg/kg ogni 2 settimane per 3 dosi, in seguito ogni 4 settimane), in un paziente dal peso di 75 kg ha un costo di 11.688 € il primo anno e in seguito di 10.029 € all'anno. Rituximab (*Mabthera*, 1g nei giorni 1 e 15) *off-label* ha un costo annuo di 5.550 €.

IN SINTESI...

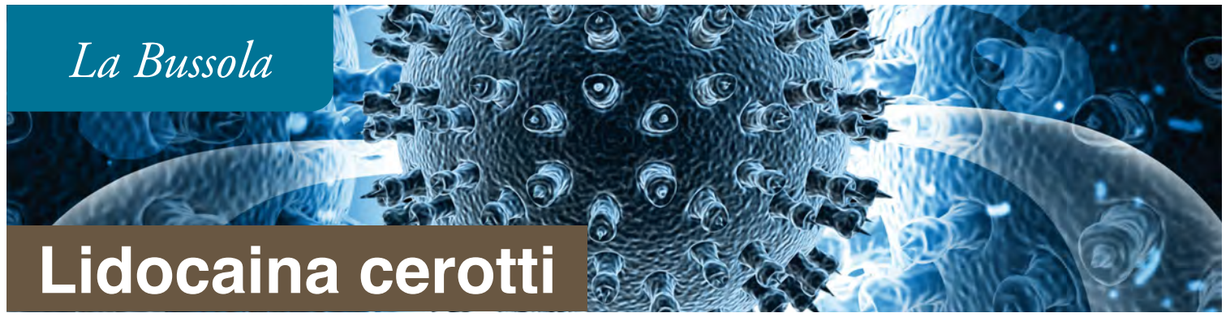
Belimumab è un anticorpo monoclonale registrato nel trattamento dei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) che non rispondono alla terapia convenzionale (immunosoppressori, corticosteroidi, antimalarici). Nei due studi registrativi, il farmaco ha prodotto una modesta riduzione dell'attività della malattia e un risparmio di corticosteroidi solo in una piccola percentuale di pazienti. Non è stato studiato in pazienti con nefrite lupica grave in fase attiva o con malattia grave con interessamento del sistema nervoso centrale.

IL NOSTRO GIUDIZIO

1	2	3	4	5
Non siamo d'accordo	Non apporta nulla di nuovo	Eventualmente utile	Interessante	Novità importante

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP European Public Assessment Report. Belimumab (*Benlysta*). 09/08/2011. Procedure No EMEA/H/C/002015.
2. Belimumab per il lupus eritematoso sistemico. *The Medical Letter* 2011; anno XL, pag 61-2.
3. *Benlysta*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Petri M et al. Association of plasma B lymphocyte simulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; *58*:2453-9.
5. Merrill JT et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severe active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; *62*:222-33.
6. Fernandez-Nebro A et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus* 2012; *21*:1063-76.
7. Furie R et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; *63*:3918-30.
8. Navarra SV et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; *377*:721-31.



Lidocaina cerotti

Versatis - Formenti

10 cerotti 5% - € 36,45
30 cerotti 5% - €109,35

Classe A del PTN.

Indicazioni registrate: Trattamento sintomatico del dolore neuropatico associato a pregressa infezione da Herpes Zoster (nevralgia post-erpetica, NPH).

Dosaggio: da 1 a 3 cerotti, applicati una volta al giorno per non più di 12 ore. Il trattamento deve essere rivalutato dopo 2-4 settimane.

Proprietà farmacologiche

Versatis è un cerotto di lidocaina al 5% registrato tramite procedura di mutuo riconoscimento nel trattamento della nevralgia post-erpetica (NPH). Il farmaco è disponibile in Inghilterra e in Francia dal 2007 e negli Stati Uniti dal 1999.

Ogni cerotto idrogel autoadesivo misura 10 x 14 cm e contiene 700 mg (5% p/p) di lidocaina. A contatto con la cute, la lidocaina diffonde in modo continuo, producendo un effetto analgesico locale. Il meccanismo d'azione è legato alla stabilizzazione delle membrane neuronali che si ritiene determini una *down regulation* dei canali del sodio e quindi la riduzione del dolore[1].

Dopo l'applicazione contemporanea di 3 cerotti per 12 ore (dose massima raccomandata), solo il 3% circa della dose totale di lidocaina raggiunge la circolazione sistemica[1]. In pazienti con NPH, dopo l'applicazione di 3 cerotti, ripetuta sino ad un anno, la concentrazione ematica di lidocaina è inferiore a 45 ng/ml[1]. La lidocaina in circolo viene rapidamente metabolizzata a livello epatico ed eliminata insieme ai metaboliti con le urine.

Efficacia clinica

Il dolore neuropatico deriva da una eccessiva attivazione delle cellule nervose che mediano la sensazione dolorosa. Nella NPH, la causa è un danno a carico dei neuroni periferici indotto dal virus. In Italia, l'herpes zoster colpisce ogni anno circa 6 persone su 1.000[2]. La NPH è una complicanza la cui frequenza aumenta con l'età ed arriva ad interessare il 70% dei pazienti con più di 70 anni[3]. Il dolore viene comunemente descritto come urente, lancinante, a fitte, incessante o tipo scossa elettrica e può essere accompagnato da un aumento esagerato della percezione dolorosa in risposta a stimoli cutanei non nocivi (*allodinia*).

Gli antidepressivi triciclici, in particolare l'amitriptilina, sono i farmaci più efficaci nel trattamento della NPH. In Italia, l'AIFA ha esteso l'indicazione dell'amitriptilina al dolore neuropatico, in base alle prove disponibili e all'utilizzo clinico consolidato. Gli anticonvulsivanti gabapentin e pregabalin sono anch'essi raccomandati come prima scelta dalle principali linee guida, ma tale indicazione si basa sui soli dati pubblicati[4]. I risultati di numerosi studi con esiti negativi non pubblicati hanno ridimensionato il già modesto beneficio clinico dei due farmaci[5]. Gabapentin dimezza l'intensità del dolore neuropatico nel 15% circa dei pazienti (NNT=6-8) e una percentuale analoga di pazienti manifesta un evento avverso (NNH=8), soprattutto vertigini, sonnolenza e disturbi gastrointestinali, che spesso li induce a sospendere il farmaco.

Anziché aumentare gradualmente le dosi sino ad un massimo di 2,4 g/die, come sostenuto in passato, è possibile valutare la responsività del paziente al gabapentin con un test di 2 giorni a basse dosi (100-200 mg 3 volte al giorno): è improbabile che il beneficio terapeutico aumenti con dosi superiori a 900 mg/die[6]. Efficacia ed effetti indesiderati del pregabalin sono simili a quelli di gabapentin, ad un costo superiore. Gli oppioidi sono di terza scelta.

Gli studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, pubblicati per intero, che hanno valutato l'efficacia della lidocaina in cerotti sono quattro[7-10]. I pazienti, in totale 234, oltre al dolore posterpetico, in molti casi presentavano allodinia.

Nel primo studio, 35 pazienti hanno completato con sequenza random 4 sessioni della durata di 12 ore ciascuna: in due sessioni sono stati applicati i cerotti di lidocaina al 5%, in una sessione i cerotti placebo e l'ultima è stata dedicata alla sola osservazione[7]. La lidocaina ha attenuato il dolore in misura significativa tra le 4 e le 12 ore; il miglioramento massimo del dolore è stato raggiunto alla 4ª ora per poi ridursi progressivamente.

In un altro RCT, cross-over, 32 pazienti selezionati (già responders al farmaco) sono stati trattati col cerotto di lidocaina al 5% o col cerotto placebo per due periodi di 14 giorni[8]. L'end point primario era rappresentato dal "*time to exit*", cioè il momento in cui i pazienti uscivano dallo studio perché il sollievo dal dolore era inferiore di 2 punti su una scala verbale a 6 punti per 2 giorni consecutivi. Il "*time to exit*" medio è risultato significativamente più alto con la lidocaina: 14 giorni vs 4 giorni con placebo[8]. Al termine dello studio, 25 pazienti hanno preferito la fase di trattamento con i cerotti di lidocaina, 3 pazienti la fase con i cerotti placebo[8].

Nel terzo studio, 265 pazienti con NPH sono stati trattati in aperto col cerotto di lidocaina al 5% per 8 settimane; 71 responders sono stati randomizzati a continuare il cerotto di lidocaina o a ricevere il cerotto placebo in doppio cieco per 2 settimane[9]. Nell'analisi "*intention to treat*", la sospensione per inefficacia ("*time to exit*") è risultata di 13,5 giorni col cerotto di lidocaina e di 9 giorni col cerotto placebo, una differenza che non ha raggiunto la significatività statistica[9]. La lidocaina si è associata ad un miglioramento delle misure di esito secondarie (allodinia, qualità di vita e del sonno).

L'ultimo RCT, in aperto, della durata di 4 settimane, ha confrontato la lidocaina in cerotto (sino a 3 cerotti/die) col pregabalin (sino a 600 mg/die) in pazienti con nevralgia post-erpetica (n=96) e neuropatia diabetica (n=204)[10]. La lidocaina si è dimostrata "non inferiore" al pregabalin nel ridurre il dolore e l'allodinia, con un migliore profilo di tollerabilità (effetti indesiderati 6% vs 41%)[10].

Effetti indesiderati

Il principale evento avverso della lidocaina in cerotti è rappresentato dalla irritazione nella sede di applicazione (da addebitare all'eccipiente glicole propilenico), che ha una incidenza di circa il 16%[1].

Nell'ambito di un programma francese di uso compassionevole, le reazioni avverse cutanee hanno interessato il 2,6% dei 625 pazienti con NPH trattati coi cerotti di lidocaina in media per 2,5 mesi[11].

Tra i 102 pazienti che hanno partecipato ad una fase di estensione in aperto di uno studio della durata di un anno, il 10% ha sospeso il trattamento per inefficacia e il 9% per la comparsa di effetti indesiderati[12].

Gli eventi avversi sistemici sono improbabili dato che le concentrazioni ematiche di lidocaina sono molto basse[1], da 10 a 20 volte inferiori a quelle minime ottenibili con la lidocaina impiegata come antiaritmico[13].

Modalità d'impiego

Il cerotto va applicato sull'area dolente, su cute intatta, asciutta e non irritata (dopo la guarigione delle lesioni erpetiche). Prima di rimuovere la pellicola protettiva, se necessario, il cerotto può essere tagliato con le forbici in parti più piccole[1].

Costo

Il costo mensile del trattamento con i cerotti di lidocaina al 5 % varia da un minimo di 109 ad un massimo di 328 euro. Un trattamento per via orale con amitriptilina (75 mg/die) ha un costo mensile di 17 euro, con gabapentin (300 mg per 3/die) ha un costo di 32 euro.

IN SINTESI...

Nella nevralgia post-erpetica, la lidocaina in cerotti dimostra una efficacia clinica globalmente modesta, per lo più verificata in pazienti responders, che rappresentano una minoranza delle popolazione interessata. Sulla base dei pochi dati disponibili, non è chiaro se l'allodinia sia la condizione necessaria per la riuscita del trattamento. Poiché i farmaci documentati nel dolore neuropatico sono pochi, producono un beneficio limitato e causano eventi avversi anche rilevanti, la lidocaina, in virtù della buona tollerabilità, può rivelarsi una utile opzione terapeutica in caso di intolleranza ai farmaci orali o laddove non si intenda esporre il paziente, in particolare se anziano e fragile, al rischio di effetti indesiderati sistemici.

IL NOSTRO GIUDIZIO

1	2	3	4	5
Non siamo d'accordo	Non apporta nulla di nuovo	Eventualmente utile	Interessante	Novità importante

Bibliografia

1. *Versatis*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. Gialloret L et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-base study. *BMC Infect Dis* 2010; *10*:230.
3. Kost RG and Strauss SE. Postherpetic neuralgia –pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; *335*:32-42.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Neuropatic pain: pharmacological management. 2010. http://guidance.nice.org.uk/CG96.
5. Vedula SS et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; *361*:1963-71.
6. Gabapentin for pain. New evidence from hidden data. *Therapeutics Letter* 2009; July-December 2009.
7. Rowbotham MC et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996; *65*:39-44.
8. Galer BS et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study. *Pain* 1999; *80*:533-8.
9. Binder A et al. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig* 2009; *29*:393-408.
10. Baron R et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; *25*:1663-76.
11. Clère F et al. 5% lidocaine medicated plaster in elderly patients with post-herpetic neuralgia: results of a compassionate use programme in France. *Drugs Aging* 2011; *28*:693-702.
12. Sabatowski R et al. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Cur Med Res Opin* 2012; *28*:1337-46
13. Lidocaine emplatre à 5%. *Rev Prescrire* 2008; *28*:252-3.

Lofexidina

Dimatex - Laboratorio Farmaceutico CT

60 compresse da 0,2 mg - 72,56 € (prezzi ex factory)

Classe C OSP.
Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile.

Indicazioni registrate: Trattamento dei sintomi da astinenza in corso di detossificazione da oppiacei.

Dosaggio: una compressa da 0,2 mg due volte al giorno, che può essere aumentata con incrementi giornalieri di 0,2-0,4 mg, sino ad un massimo di 2,4 mg al giorno.
Si raccomanda una durata del trattamento di 7-10 giorni nel caso in cui non si verifichi l'assunzione di oppiacei durante la detossificazione.

Proprietà farmacologiche

La lofexidina è un agonista alfa-adrenergico, strutturalmente correlato alla clonidina, registrato con procedura di mutuo riconoscimento nel trattamento dei sintomi di astinenza in corso di terapia detossificante da oppioidi. Inizialmente approvata in Germania per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, la lofexidina è stata in seguito ritirata dal commercio per inefficacia[1]. Nel 1992, è stata registrata nel Regno Unito per il trattamento della dipendenza da oppioidi col nome di *PritLofex*[2].

La lofexidina riduce il tono simpatico stimolando i recettori alfa$_2$-adrenergici centrali; l'elevata affinità per il sottotipo alfa$_{2A}$ si traduce in una minore attività antipertensiva rispetto agli altri agonisti non selettivi[3].

Somministrata per via orale, la lofexidina raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco dopo 3 ore[3]. Metabolizzata nel fegato a glucuronidi inattivi, viene eliminata principalmente con le urine sotto forma di metaboliti e di farmaco immodificato. L'emivita terminale è di circa 11-12 ore[3]. I parametri farmacocinetici non risultano modificati nei pazienti dipendenti da oppioidi[4].

Efficacia clinica

Il trattamento della dipendenza da oppioidi si basa su interventi medici, psicologici e sociali. Gli obiettivi consistono nel sospendere gli oppioidi da abuso, ridurre i sintomi da astinenza, inserire il tossicodipendente in un gruppo multidisciplinare. Il trattamento farmacologico prevede l'uso di sostituti degli oppioidi (metadone e buprenorfina) e di antagonisti (naltrexone) per prevenire le ricadute[5].

La clonidina è stato il primo agonista alfa-adrenergico utilizzato per alleviare i sintomi da astinenza (es. ipertensione, tachicardia, sudorazione, nausea, vomito), ma si associa a numerosi eventi avversi, primi tra tutti l'ipotensione. Il farmaco riduce la neurotrasmissione adrenergica, ma non è in grado di sopprimere la dipendenza psicologica. L'efficacia della lofexidina nel trattamento dei sintomi di astinenza da oppioidi è stata valutata in 5 studi randomizzati, controllati, in doppio cieco: uno verso placebo[6], quattro verso clonidina[7-10].

Negli studi, la lofexidina è stata titolata sino ad un dosaggio massimo giornaliero di 1,6-3,2 mg in più somministrazioni per un periodo compreso tra i 5 e i 18 giorni. I risultati non consentono tuttavia di definire una strategia posologica specifica né la durata ottimale del trattamento. Nei pazienti con sintomi acuti, la scelta più indicata sembra essere quella di adattare la posologia al controllo dei sintomi[8] più che seguire uno schema a dose fissa (come suggerisce la scheda tecnica). Lo studio di confronto con placebo, condotto su 68 eroinomani ricoverati in struttura, ha rilevato una significativa superiorità della lofexidina. I pazienti, stabilizzati con morfina sottocutanea per 3 giorni sono stati randomizzati a lofexidina o a placebo; il gruppo trattato con lofexidina 3,2mg/die ha presentato sintomi da astinenza meno frequenti/meno gravi valutati con i punteggi della scala MHOWS (Modified Himmelsbach Opiate Withdrawal Scale) il giorno 5, corrispondente al 2° giorno di detossificazione[6].

I quattro studi di confronto con la clonidina hanno arruolato in totale 198 giovani (età media 32 anni), per lo più eroinomani: due sono stati realizzati a livello ambulatoriale[7,9], due in ospedale[8,10]. Complessivamente indicano una sostanziale sovrapponibilità clinica tra lofexidina e clonidina nel controllo dei sintomi da astinenza e una minore propensione della lofexidina a causare ipotensione e sedazione.

I risultati sono sintetizzati nella *Tabella*.

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati della lofexidina sono correlati ai suoi effetti agonisti centrali alfa-adrenergici e nel corso degli studi hanno interessato prevalentemente il sistema nervoso centrale con vertigini, sedazione, sonnolenza (incidenza individuale>10%) e l'apparato cardiovascolare con ipotensione e bradicardia (incidenza individuale>10%). Sono stati segnalati casi di allungamento dell'intervallo QT in tossicodipendenti stabilizzati con metadone[11,12]. Un altro evento avverso molto comune (>10%) è la secchezza delle mucose, specialmente di bocca, gola e naso. Sulla base degli studi di confronto, questi effetti indesiderati sembrano meno frequenti con la lofexidina che con la clonidina.

Tabella. **Studi di confronto con clonidina**

Studi	Pz	Dosi lofexidina	Efficacia	Eventi avversi
Kahn[7]	28	0,4 mg (giorno 1), titolati sino a 1,8 mg (giorni 2-14)	Differenza non significativa nei sintomi da astinenza	Maggiore incidenza di ipotensione, sedazione, sonnolenza con clonidina
Lin[8]	80	0,8 mg (giorno 1), titolati sino a 1,6 mg/die	Differenza non significativa nei sintomi da astinenza	Incidenza significativamente più alta di ipotensione con clonidina: omissione dosi 8,8% *vs* 4,1% lofexidina
Carnwath[9]	50	Titolato sino ad un massimo di 1,6 mg/die	Differenza non significativa nei sintomi da astinenza	Maggiore incidenza di ipotensione con clonidina
Gerra[10]	40	1,2 mg (giorno 1), 2,6 mg (giorno 2), 1,2 mg (giorno 3)	Differenza non significativa nei sintomi di astinenza	Maggiore incidenza di ipotensione e sedazione con clonidina

Gravidanza e allattamento

La sicurezza della lofexidina nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Alte dosi somministrate nell'animale hanno causato una diminuzione del peso fetale ed aumentato numero di aborti[3]. Non sono stati rilevati effetti teratogeni. Il farmaco dovrebbe essere impiegato solo se il beneficio è maggiore del rischio sia per la madre che per il feto[3].
Non è noto se la lofexidina sia escreta nel latte materno[3].

Avvertenze

La terapia con lofexidina non deve essere interrotta bruscamente; la sospensione deve avvenire con una diminuzione del dosaggio nell'arco di 2-4 giorni, per ridurre al minimo l'aumento rebound della pressione arteriosa. Durante il trattamento viene raccomandato di controllare frequentemente pressione arteriosa e frequenza cardiaca[3].

L'effetto sedativo del farmaco può compromettere la capacità di guida[3]. Va evitato l'associazione con farmaci che prolungano l'intervallo QT[3] o l'impiego in condizioni di squilibri idroelettrolitici (es. ipokaliemia).

Interazioni

La lofexidina può aumentare sia gli effetti dei farmaci ipotensivi che gli effetti depressivi centrali di alcol e benzodiazepine, spesso utilizzate (anche negli studi clinici) per trattare l'insonnia legata alla sospensione degli oppioidi.

L'uso concomitante di antidepressivi triciclici può ridurre l'efficacia della lofexidina[3]; il meccanismo alla base è sconosciuto.

Costo

Un trattamento della durata di 10 giorni al dosaggio massimo consigliato di 2,4 mg/die ha un costo di 145 €.

IN SINTESI...

La lofexidina è un agonista centrale alfa-adrenergico (come la clonidina) registrato nel trattamento dei sintomi da astinenza nell'ambito di programmi di detossificazione da oppiacei. L'efficacia clinica è sovrapponibile a quella della clonidina utilizzata *off-label* in questo contesto, gli effetti indesiderati, in particolare sedazione e ipotensione, sono meno frequenti.

IL NOSTRO GIUDIZIO

1	2	3	4	5
Non siamo d'accordo	Non apporta nulla di nuovo	Eventualmente utile	Interessante	Novità importante

Bibliografia

1. Cox S and Alcorn R. Lofexidine and opioid withdrawal. *Lancet* 1995; *345*:1385-6.
2. Lofexidine hydrochloride. *British National Formulary*.
3. *Dimatex*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Yu E et al. Clinical pharmacokinetics of lofexidine, the alfa2-adrenergic receptor agonist, in opiate addicts plasma using a healthy sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometric analysis. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009; *34*:611-6.
5. Kosten TR and O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003; *348*:1786-95.
6. Yu E et al. A phase 3 placebo-controlled, double-blind, multi-site trial of the alpha-2-adrenergic agonist, lofexidine, for opioid withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 2008; *97*:158-68.
7. Kahan A et al. Double-blind study of lofexidine and clonidine in the detoxification of opiate addicts in hospital. *Drug Alcohol Depend* 1997; *44*:57-61.
8. Lin SK et al. Double-blind randomized controlled trial of lofexidine versus clonidine in the treatment of heroin withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 1997; *48*:127-33.
9. Carnwath T and Hardman J. Randomized double-blind comparison of lofexidine and clonidine in the outpatient treatment of opiate withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 1998; *50*:251-4.
10. Gerra G et al. Lofexidine versus clonidine in rapid opiate detoxification. *J Subst Abuse Treat* 2001; *21*:11-7.
11. Schmittner J et al. QT interval increased after single dose of lofexidine. *BMJ* 2004; *329*:1075.
12. Schmittner J et al. Electrocardiographic effects of lofexidine and methadone coadministration: secondary findings from a safety study. *Pharmacotherapy* 2009; *29*:459-502.

Plerixafor

Mozobil - Genzyme Europe

Flaconcino contenente 24mg in 1,2 ml di soluzione
6.215 € (prezzi ex factory)

Classe H.
Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).

Scheda monitoraggio AIFA.

Indicazioni registrate: in combinazione con G-CSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con scarsa mobilizzazione cellulare.

Dosaggio: La dose raccomandata è di 0,24mg/kg/die, da somministrare mediante iniezione sottocutanea da 6 a 11 ore prima dell'inizio dell'aferesi dopo 4 giorni di pre-trattamento con il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF).

Proprietà farmacologiche

Il plerixafor è un derivato del biciclam registrato tramite procedura centralizzata europea per l'impiego in associazione al fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CFS) per la mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche nei pazienti con linfoma o mieloma multiplo prima della chemioterapia ad alte dosi e del trapianto autologo di cellule staminali[1].
Il farmaco antagonizza reversibilmente il recettore per le chemochine CXCR4 bloccando il legame del suo legante affine, il fattore derivato dalle cellule stromali-1α (SDF-α), definito CXCL12[2]. L'inibizione del CXCR4 induce il rilascio di cellule progenitrici pluripotenti e mature nella circolazione sistemica dal midollo osseo[2]. Dopo somministrazione per via sottocutanea, plerixafor raggiunge le concentrazioni ematiche massime in 30-60 minuti. Parzialmente legato alle proteine plasmatiche (58%), non viene metabolizzato e viene eliminato immodificato principalmente con le urine (70%). L'emivita di eliminazione è di 3-5 ore[2]. Nei pazienti con clearance della creatinina di 20-50 ml/min è necessario ridurre la dose di plerixafor di un terzo a 0,16 mg/kg/die[2].

Efficacia clinica

La chemioterapia ad alte dosi consente di superare i meccanismi di resistenza alla chemioterapia convenzionale, con un aumento dei tassi di sopravvivenza nel mieloma multiplo e una possibile guarigione in alcuni sottotipi di linfoma non-Hodgkin. I fattori stimolanti le colonie di granulociti (G-CSF – Granulocyte-Colony Stimulating Factor), o chemochine, sono i farmaci utilizzati più comunemente per mobilizzare le cellule staminali nel sangue periferico per il prelievo prima della chemioterapia ad alte dosi. Come fattore di crescita viene in genere usato il filgrastim che stimola il rilascio di cellule progenitrici di CD34+ (sinonimo di cellula staminale) dal midollo, riducendo il numero di raccolte necessarie per il trapianto. L'efficacia di plerixafor è stata valutata in 2 studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, in doppio cieco, condotti l'uno su 298 pazienti con linfoma non-Hodgkin[3], l'altro su 302 pazienti con mieloma multiplo[4]. In entrambi gli studi, i pazienti avevano un'età superiore a 18 anni e avevano una diagnosi confermata tramite biopsia e un *performance status* di 0 o 1 secondo i criteri dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Sono stati esclusi i pazienti sottoposti a trapianto autologo o allogenico e quelli che avevano tentato o fallito una precedente raccolta di cellule staminali. Tutti i pazienti sono stati trattati ogni mattina con 10 mg/kg di G-CSF per un massimo di 8 giorni. Dopo 4 giorni, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere plerixafor (240 mcg/kg) o placebo somministrati la sera prima dell'aferesi. Le sedute di aferesi sono continuate sino all'ottenimento di un numero minimo di CD34+ uguale o superiore a 5 e 6 x10^6 cellule/kg necessario per poter effettuare il trapianto. I pazienti che non arrivavano alla soglia ottimale di CD34+ venivano avviati ad una fase in aperto nella quale, dopo 7 giorni di pausa, venivano sottoposti ad un altro trattamento con plerixafor e G-CSF (*rescue procedure*). L'end point primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che riuscivano a raggiungere il numero target di cellule CD34+ (≥5 x 10^6 nel linfoma non-Hodgkin[3], ≥6 x 10^6 nel mieloma multiplo[4]) entro un numero predefinito di giorni di aferesi (≤43 e ≤24). Nei due studi, le differenze nel raggiungimento dell'end point primario sono risultate statisticamente significative a favore del plerixafor: 59% *contro* 20% nei pazienti con linfoma non-Hodgkin[3] e 72% *contro* 34% nei pazienti con mieloma multiplo[4]. Statisticamente significativa è risultata anche la differenza nella mobilizzazione di un numero di cellule CD34+ ≥2 x 10^6, il minimo richiesto per procedere alla chemioterapia ad alte dosi: 87% *contro* 47%[3] e 95% *contro* 88%[4].
Nel primo studio, 62 pazienti con linfoma non-Hodgkin (10 nel gruppo plerixafor e 52 nel gruppo placebo) non sono stati in grado di mobilizzare il numero target di CD34+ e non essendo candidabili al trapianto hanno avuto accesso al trattamento in aperto con plerixafor + G-CSF (*rescue procedure*). Di questi 62 pazienti, 37 (60%) hanno ottenuto una raccolta ≥2 x 10^6 cellule di CD34+ in meno di 4 giorni di aferesi[3]. Nel secondo studio, i 7 pazienti con mieloma multiplo scarsi mobilizzatori (tutti del gruppo placebo), una volta entrati nella procedura di soccorso hanno raggiunto il valore soglia di CD34+ entro 4 giorni di aferesi[4]. A 12 mesi, la sopravvivenza globale non è risultata diversa tra il gruppo plerixafor e il gruppo placebo, ma va detto che si trattava di un end point esplorativo non previsto dal protocollo dei due studi[1].
L'agenzia regolatoria ha ristretto le indicazioni d'impiego di plerixafor ai pazienti con scarsa mobilizzazione cellulare, dopo un precedente tentativo di mobilizzazione cellulare non riuscito[1]. La decisione si è basata sull'analisi condotta su 580 pazienti con linfoma o mieloma ammessi all'uso compassionevole del farmaco tra maggio 2008 e agosto 2009 in 13 paesi europei, dopo il fallimento di un tentativo di raccolta con G-CSF da solo o preceduto da chemioterapia[5]. Nel programma di uso compassionevole, il fallimento (scarsa mobilizzazione) era definito come una conta di cellule CD34+ <10/µl prima dell'aferesi o una raccolta complessiva ≤2 x 10^6 di cellule CD34+/kg in un massimo di 7 sedute di aferesi[5]. I pazienti eleggibili al trattamento dovevano presentare una adeguata funzionalità cardiaca, epatica e renale per effettuare la leucoaferesi, *performance status* ECOG 0-1, conta leucocitaria >2,5 x 10^9/l, neutrofili >1,5 x 10^9/l, piastrine >85 x 10^9/l, creatinina sierica < 1,5g/dl, test di funzionalità epatica non superiore al doppio del valore massimo di normalità, assenza di epatite B o C attiva[5]. Complessivamente, l'82% dei pazienti con mieloma multiplo ha raggiunto un numero di CD34+ ≥2 x 10^6/kg, il 32% ≥5 x 10^6/kg. Risultati inferiori sono stati ottenuti dai pazienti con linfoma, a raggiungere un numero di CD34+ ≥2 x 10^6/kg è stato il 65% dei pazienti e il 13% valori ≥5 x 10^6/kg[5].
Su questa limitazione d'uso hanno probabilmente pesato anche considerazioni di sicurezza. Il recettore CXCR4 a cui si lega plerixafor è presente anche sulle cellule tumorali, per cui nei pazienti con linfoma o mieloma multiplo esiste il rischio teorico che plerixafor, analogamente a quanto avviene con le CD34+, possa promuovere il rilascio di cellule tumorali, causando una contaminazione del prodotto dell'aferesi (destinato al trapianto)[2]. Al momento non è possibile stabilire la rilevanza clinica di questo rischio.

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequentemente rilevati nei due studi di fase III sono stati i disturbi gastrointestinali, in particolare diarrea (32%[3] e 18%[4] *vs* 4% e 5% nei gruppi trattati con placebo) e nausea (17% e 16% *vs* 5% e 7%), reazioni nel sito di iniezione, soprattutto eritema (29% e 20% *vs* 7% e 3%). Altri effetti indesiderati comuni, con una incidenza compresa tra l'1% e il 10%, sono stati vomito, capogiri, cefalea, affaticamento, malessere, artralgia, dolori muscolari e insonnia.
La breve durata del periodo di osservazione degli studi non ha consentito di stabilire i rischi connessi alla eventuale mobilizzazione di cellule tumorali da parte di plerixafor. Per questo motivo, in fase di approvazione, l'EMA ha richiesto alla ditta produttrice di estendere il follow dei due studi registrativi a 5 anni per ottenere dei dati a lungo termine e ha imposto la compilazione di un apposito registro[1]. Secondo la stessa agenzia europea, il profilo di sicurezza complessivo del farmaco è tutt'altro che definito (dubbi su tollerabilità cardiaca, ematologica, neuromuscolare)[1].

Costo

Il trattamento standard per la mobilizzazione delle cellule staminali prevede l'uso di filgrastim per 4-5 giorni alla dose di 1 MUI/kg/die. Il plerixafor viene somministrato alla dose di 0,24mg/kg/die per 1-7 giorni. Considerando che negli studi, la durata del trattamento è stata di 2-4 giorni, si può ipotizzare che in un paziente adulto il costo medio sia compreso tra 12.430 e 24.860 €.

IN SINTESI...

Il plerixafor è un inibitore del CXCR4 da utilizzare in associazione ad un fattore di crescita (G-CSF) per la mobilizzazione delle cellule staminali nel sangue periferico in pazienti con linfoma o mieloma multiplo. Rispetto al solo G-CSFC, il trattamento con plerixafor aumenta il numero di cellule mobilizzate e può permettere ad un maggior numero di pazienti di essere sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e a trapianto di midollo autologo. I dati di efficacia e le incognite sulle sicurezza (in particolare il rischio di mobilizzazione di cellule tumorali e la conseguente contaminazione del prodotto dell'aferesi destinato al trapianto) hanno indotto le autorità regolatorie a limitarne l'impiego ai soli pazienti nei quali sia fallito un precedente tentativo di mobilizzazione cellulare.

IL NOSTRO GIUDIZIO

1	2	3	4	5
Non siamo d'accordo	Non apporta nulla di nuovo	Eventualmente utile	Interessante	Novità importante

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMEA). European Public Assessment Report (EPAR) for plerixafor (*Mobizil*). Procedure No EMEA/H/C/001030. www.emea.europa.eu.
2. *Mobizil*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Dipersio JF et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; *27*:4767-73.
4. Dipersio JF et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cells transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; *113*:5720-6.
5. Hubel K et al. European data on stem cell mobilization with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients. A subgroup analysis of the European Consortium of stem cells mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2012; *47*:1046-50.

Retigabina

Trobalt - GlaxoSmithKline

21 compresse 50 mg - 5,72 €
21 compresse 100 mg - 11,43 €
84 compresse 50 mg - 22,88 €
84 compresse 100 mg - 47,76 €
84 compresse 200 mg - 91,49 €
84 compresse 300 mg - 137,26 €
84 compresse 400 mg - 183,00 € (prezzi ex-factory)

PHT. Continuità Terapeutica Ospedale-Territorio. Piano Terapeutico.

Indicazioni registrate: Trattamento aggiuntivo delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria negli adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da epilessia.

Dosaggio: La dose iniziale totale massima giornaliera è di 300 mg (100 mg tre volte al giorno). In seguito, la dose giornaliera totale viene aumentata di un massimo di 150 mg ogni settimana, in base alla risposta individuale del paziente e alla tollerabilità. Una dose di mantenimento efficace è tra 600 mg e 1.200 mg al giorno.

Proprietà farmacologiche

La retigabina (ezogabina) è un antiepilettico registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento aggiuntivo delle crisi parziali dell'adulto con o senza generalizzazione secondaria[1]. Il farmaco è disponibile negli Stati Uniti dal 2012 col nome di Potiga dopo approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA)[2]. Oltre ad un effetto antiepilettico di tipo gabaergico (da qui la presenza del segmento –gab- nella denominazione comune internazionale), la retigabina possiede un meccanismo d'azione specifico sui canali del potassio voltaggio-dipendenti che si trovano sulle cellule neuronali e che ne condizionano l'eccitabilità. Il farmaco attiva infatti i canali KCNQ del potassio riducendo il grado di depolarizzazione necessario per l'apertura del canale[3]. Come risultato, il canale si apre più velocemente e rimane aperto più a lungo: questo stabilizza il potenziale di membrana a riposo e rallenta l'attività elettrica neuronale ripetitiva (firing) nel cervello[4]. Dopo somministrazione orale, la retigabina raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime in un tempo compreso tra 0,5 e 2 ore[3]. Ampiamente legata alle proteine plasmatiche (80%) viene metabolizzata in modo estensivo, soprattutto tramite conversione in glucuronidi inattivi e composti acetilati dotati di parziale attività antiepilettica. L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale (84%) e in parte per via fecale (16%). L'emivita plasmatica è di 6-10 ore[3]. Nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave (clearance creatinina<50ml/min), la dose giornaliera iniziale e di mantenimento deve essere ridotta del 50%[3]. Analoga riduzione è raccomandata in caso di insufficienza epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh≥7)[3]. Nei pazienti di età ≥ 65 anni, vanno utilizzate dosi ridotte e non deve essere superata la dose totale massima di 600 mg al giorno[3].

Efficacia clinica

L'Agenzia Europea ha registrato la retigabina come terapia aggiuntiva sulla base dei risultati di 3 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti su un totale di 1.241 pazienti adulti con epilessia parziale[5-7]. I pazienti inclusi dovevano presentare 4 o più crisi convulsive al mese (la frequenza mediana al basale era di 8-12 crisi) nonostante il trattamento antiepilettico con 1-3 farmaci; più del 75% dei pazienti assumeva contemporaneamente 2 farmaci[1]. I pazienti sono stati randomizzati a placebo o a retigabina 600, 900, 1.200 mg/die. Gli studi prevedevano una fase di titolazione con aumento progressivo del dosaggio e una fase di mantenimento (a dose costante) della durata di 8 o 12 settimane. I risultati principali sono presentati nella Tabella.

La retigabina si è dimostrata statisticamente superiore al placebo alla dose di 600 mg/die (1 studio su 2), 900 mg/die (2 studi su 2) e 1.200 mg/die (2 studi su 2) nella riduzione delle crisi parziali a 28 giorni (end point primario) e nella percentuale di responders (end point secondario). Nella estensione in aperto dei 3 studi controllati, l'efficacia si è mantenuta in un periodo di osservazione di 1 anno (365 pazienti)[1]. In assenza di studi comparativi "testa a testa" è difficile stabilire l'efficacia relativa della retigabina rispetto agli altri antiepilettici add on disponibili in commercio. Ad un confronto indiretto basato sulla differenza nella percentuale di responders rispetto al placebo, la retigabina (~30%) sembra più o meno equivalente alla zonisamide (~29%)[8] e superiore alla lacosamide (~20%)[9].

Effetti indesiderati

Nei 3 studi controllati con placebo, il 72% dei pazienti ha lamentato un evento avverso correlabile alla retigabina; nell'8,6% è risultato grave e nel 24,5% dei casi ha portato alla sospensione del trattamento[1]. Quelli più frequenti, dose-dipendenti, paragonabili a quelli abitualmente osservati con gli altri antiepilettici, sono stati a carico del sistema nervoso: capogiri (23%), sonnolenza (22%) e affaticamento (15%). Altri effetti indesiderati aventi una incidenza compresa tra il 4% e 9% sono stati vertigini, tremore, anomalie di coordinamento, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria e disturbi dell'attenzione, afasia, disfasia, disartria, diplopia[1,3]. Il 4% dei pazienti trattati con retigabina (vs <1% del gruppo placebo) ha manifestato disturbi psicotici, in particolare allucinazioni (soprattutto visive)[1,3]. Questi e altri effetti indesiderati di tipo psichiatrico come stato confusionale, disorientamento e ansia si sono presentati entro le prime 8 settimane di trattamento e in un terzo dei casi hanno portato all'interruzione del farmaco. Come con altri antiepilettici, con retigabina sono stati segnalati casi di ideazione e comportamento suicidario. L'impiego di retigabina si è associato ad un aumento di peso di 1 kg con 600 mg al giorno e di 2,5 kg con la dose più alta (1.200 mg/die) contro 0,2 kg con placebo[1]. Gli eventi avversi a carico della vescica, imputabili all'azione della retigabina sui canali del potassio e alla conseguente riduzione della contrattilità del muscolo detrusore, hanno interessato il 5% dei pazienti e sono consistiti in disuria, esitazione urinaria, ritenzione urinaria[1,3]. Numerosi pazienti hanno presentato problemi di cristalluria e ci sono stati 4 casi di nefrolitiasi. Uno studio su volontari sani volto ad indagare specificamente gli effetti della retigabina (1.200 mg/die) sulla conduzione cardiaca ha rilevato una tendenza del farmaco ad allungare il tratto QT, ma in misura poco significativa (6,7ms)[1]. Negli studi non è stato rilevato alcun evento clinico correlabile ad un allungamento dell'intervallo QT. L'RCP raccomanda cautela nell'impiego del farmaco in condizioni di rischio: QT lungo congenito, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia ventricolare, ipokaliemia o ipomagnesiemia, età pari o superiore a 65 anni, associazione con altri farmaci noti per aumentare il tratto QT[3]. In questi pazienti è consigliabile un monitoraggio ECG prima e durante il trattamento[3]. Nuove e importanti informazioni sulla sicurezza della retigabina sono contenute in una recentissima Nota congiunta di EMA e AIFA. Nel trattamento a lungo termine col farmaco sono state segnalate alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari, compresa la retina, della cute e/o delle unghie[10].

Tabella. **Studi comparativi tra retigabina e placebo in aggiunta alla terapia abituale**

Studio	Pz	Fase titolazione (settimane)	Fase mantenimento (settimane)	Schema terapeutico	Frequenza mensile crisi		Percentuale responders
					prima	durante	
205[4]	396	8	8	600 mg/die 900 mg/die 1.200 mg/die placebo	8,5 7,9 10,4 8,5	6,3 6,0 6,8 7,2	27,7 40,5 41,2 25,6
301[6]	306	6	12	1.200 mg/die placebo	12,1 11,3	7,4 9,5	55,5 22,6
302[5]	539	4	12	600 mg/die 900 mg/die placebo	9,5 10,3 9,3	7,4 6,7 8,2	38,6 47,0 18,9

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso della retigabina nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sull'animale non sono in grado di determinare la tossicità riproduttiva, in quanto i livelli ematici raggiunti sono inferiori a quelli raggiunti nell'uomo alle dosi raccomandate[1].

Interazioni

Dati in vitro indicano che la retigabina non ha un effetto induttore né inibitore sui principali isoenzimi del citocromo P450[1,3]. Negli studi non sono emerse interazioni clinicamente significative con gli altri farmaci antiepilettici somministrati contemporaneamente. La retigabina non interferisce nemmeno sul metabolismo della pillola contraccettiva estro-progestinica[1,3]. Il metabolita N-acetilato della retigabina può inibire il trasporto di digossina mediato dalla glicoproteina-P e ridurne la clearance renale con aumento delle concentrazioni plasmatiche[3]. La retigabina ha dimostrato di interferire con gli esami di laboratorio della bilirubina sierica e urinaria, dando luogo a risultati falsamente positivi[3].

Costo

Il costo di un trattamento di 30 giorni con retigabina alle dosi di mantenimento raccomandate (600-1200 mg/die in 3 somministrazioni) varia da 98 a 196 €. Un analogo trattamento con zonisamide (Zonegran) alle dosi di mantenimento raccomandate (200-400mg/die in 2 somministrazioni) è di 92-183 €.

IN SINTESI...

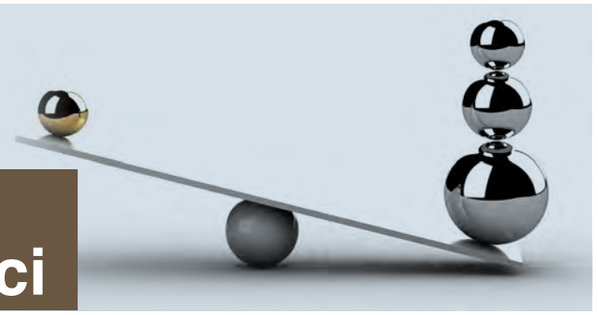
La retigabina è l'ennesimo anticonvulsivante indicato nel trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmacoresistenti in adulti affetti da epilessia. La sua efficacia sembra analoga a quella dei composti che l'hanno preceduta, ma la sicurezza a lungo termine più incerta. Le recenti segnalazioni di casi di alterazioni della pigmentazione della retina sul lungo termine ne limitano l'impiego alle situazioni in cui gli altri antiepilettici di seconda linea attualmente disponibili si siano dimostrati inadeguati o non tollerati.

IL NOSTRO GIUDIZIO

1	2	3	4	5
Non siamo d'accordo	Non apporta nulla di nuovo	Eventualmente utile	Interessante	Novità importante

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP European Public Assessment Report. Retigabine (*Trobalt*). 05/04/2011. Procedure No EMEA/H/C/001245. www.ema.europa.eu.
2. Ezogabina (retigabina) per l'epilessia. *The Medical Letter* 2012, anno XLI, pag. 85-7.
3. *Trobalt.* Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto RCP).
4. Faught F. Azogabine: a new angle on potassium gates. *Epilepsy Curr* 2011; *11*:75-8.
5. Porter RJ et al. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007; *68*:1197- 2004.
6. Brodie MJ et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; *75*:1817-24.
7. French JA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; *76*:1555-63.
8. Miselli M. La Bussola. Zonisamide. *IsF* 2006; *30*:145-7.
9. Miselli M. La Bussola. Lacosamide. *IsF* 2010; *34*:70-2.
10. Nota AIFA del 25/06/2013



Olmesartan: corsi e ricorsi storici

MAURO MISELLI

INTRODUZIONE

I "tempi confusi" di cui parla l'editoriale di questo numero hanno tra le loro caratteristiche principali quella "dell'educare" attraverso la tranquillità del dire bugie, che hanno come obiettivo trasversale quello di abituare alla normalità di trasgredire, piu' ancora che le regole e la legalità, il rispetto per una propria dignità personale e/o professionale.
Si è ritenuto utile proporre due percorsi di "informazione", molto paludata e scientifica proposti ai MMG (certo con l'aiuto di ghost-writer specialisti). Nulla di nuovo.
Nulla di "grave". C'è il prezzo in più (che non è poco). Ma soprattutto è la cronaca della corruzione banale del linguaggio. Può essere utile continuare ad informare/si su questa strada?

Gli ACE-inibitori sono farmaci "imbattibili"[1], di prima scelta, da preferire ai sartani e gli inibitori della renina, per migliore rapporto beneficio/costo in tutti gli scenari clinici in cui sia richiesta una inibizione del sistema renina-angiotensina: ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, nefropatia diabetica e prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare. Questa considerazione, basata su evidenze solide e incontrovertibili, non è per nulla, e comprensibilmente, condivisa dalle ditte produttrici, impegnate mai come in questi ultimi tempi in una lotta commerciale intra-classe (ACE-inibitori *contro* ACE-inibitori: leggasi zofenopril vs ramipril in questo stesso numero di *IsF* a pag.) e inter-classe (olmesartan contro ramipril oggetto del commento e aliskiren *contro* tutti, ACE-inibitori e sartani[2]).

Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, il ramipril va considerato uno degli ACE-inibitori di riferimento: è il meglio documentato (per numerosità di studi e di pazienti arruolati nonché per durata del trattamento), si è dimostrato efficace su esiti clinicamente rilevanti, possiede tutte le indicazioni e ha un costo tra i più bassi dell'intera classe (5,3 euro al mese alla dose media di 5 mg/die). Sarebbe quindi auspicabile ritrovarlo ai primi posti della prescrizione e così in effetti è. L'ultimo rapporto sull'uso dei farmaci in Italia conferma come il ramipril sia in assoluto il principio attivo più utilizzato tra gli inibitori del sistema renina-angiotensina (54 DDD/1.000 abitanti/die) con una spesa annua di 122 milioni di euro[3]. Lo stesso rapporto indica tuttavia come al primo posto in termini di spesa vi sia un sartano, anzi l'"ultimo dei sartani": l'olmesartan[3]. Pur prescritto in quantitativi molto più bassi rispetto al ramipril, lo precede come spesa totale, avendo un costo mensile più di 5 volte superiore.

Non v'è dubbio che una delle ragioni che hanno favorito l'ascesa di olmesartan va ricercata negli strumenti di informazione tendenti ad esaltare i vantaggi di olmesartan consegnati ai medici di medicina generale negli incontri di presentazione/promozione del farmaco. Una brochure, in particolare, è interamente dedicata alla presentazione dello studio ESPORT, secondo i cui risultati olmesartan risulterebbe superiore al ramipril[4]. Una lettura della versione integrale dello studio consente di evidenziare alcune forzature, probabilmente sfuggite al TUV/SUD, fantomatico organismo citato in prima di copertina, preposto alla verifica della Conformità a Linee Guida per la certificazione delle attività di informazione scientifica.

ESPORT è uno studio multicentrico italiano, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, sponsorizzato da Guidotti e Malesci (le ditte che commercializzano olmesartan in co-marketing) che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di olmesartan e di ramipril in circa 1.100 pazienti di età ≥ 65 anni con ipertensione essenziale[5]. Le dosi iniziali di olmesartan (10 mg) e di ramipril (2,5 mg), dopo 2 e 6 settimane potevano essere raddoppiate (sino a 40 mg e 10 mg) per raggiungere valori pressori ottimali.

La brochure afferma testualmente: "*Lo studio ESPORT è il primo trial di confronto diretto che ha dimostrato la maggiore efficacia antipertensiva di un ARB rispetto ad un ACE inibitore in una vasta popolazione di anziani*"[4], ma non ne rispecchia le conclusioni originali prive di qualsiasi valutazione comparativa: "negli anziani ipertesi, olmesartan garantisce un efficace, prolungato e ben tollerato controllo pressorio, prefigurandosi come una utile opzione tra i farmaci di prima-linea nel trattamento antipertensivo di questi pazienti"[5]. Dall'obiettivo dichiarato e dalle informazioni contenute nella brochure parrebbe di capire che si tratta di uno studio "di superiorità", ma in realtà lo studio intendeva dimostrare l'equivalenza tra i due farmaci.

L'olmesartan poteva dirsi equivalente al ramipril se le differenze tra i valori di pressione sistolica e diastolica rilevati dopo 12 settimane di trattamento (end point primario) non avessero superato rispettivamente i 3 e i 2 mmHg. Così è stato e le conclusioni dovevano essere coerenti. Non è corretto utilizzare strumentalmente una differenza a favore di olmesartan, ricompresa in questo intervallo di equivalenza, per dichiararne la maggiore efficacia. Inoltre, la misura di esito considerata - abbassamento della pressione arteriosa - resta un end point surrogato in quanto non predittivo di possibili eventi clinici ad essa collegati. Il vero obiettivo di un trattamento antipertensivo è la riduzione degli ictus e degli infarti miocardici nonché della mortalità correlata e in tal senso uno studio di sole 12 settimane su poco più di 1.000 pazienti non può dire nulla.Ciò vale per l'olmesartan, perché per il ramipril dati di efficacia su questi parametri sono già disponibili.

La brochure afferma poi che: "*Sia olmesartan sia ramipril sono stati ben tollerati, ma il primo è associato ad una più bassa percentuale di tosse, che era il più comune fra gli eventi avversi registrati nel gruppo trattato con ramipril*"[4], ma si tratta di un'informazione parziale. Sotto il profilo della tollerabilità i due farmaci sono risultati sovrapponibili con la stessa incidenza di effetti indesiderati (3,6%, pari a 40 pazienti di ciascun gruppo). È vero che nei pazienti trattati con ramipril la tosse è stata più frequente (peraltro interessando solo 13 pazienti su 553), ma è altrettanto vero che nel gruppo olmesartan si è osservata una incidenza molto più alta di vertigini e capogiri (4 casi *vs* 2), ipotensione (3 casi *vs* nessuno), astenia (2 casi *vs* 1), deambulazione instabile (1 caso *vs* nessuno)[4], eventi avversi che in un anziano (la popolazione di riferimento candidata ad un impiego preferenziale di olmesartan) possono aumentare il rischio di cadute e risultare perciò pericolosi.
Per completezza di informazione, sempre in termini di sicurezza, è opportuno ricordare che in altri contesti clinici diversi dall'ipertensione l'olmesartan è uscito "male". In uno studio successivo all'ESPORT, denominato ROADMAP, della durata superiore a 3 anni, olmesartan, impiegato in oltre 4.400 pazienti con diabete di tipo 2 per ritardare o prevenire la proteinuria, si è associato ad un aumento significativo, e "preoccupante" secondo gli autori, della mortalità cardiovascolare rispetto al placebo[6]. Analogo aumento della mortalità cardiovascolare (10 decessi *contro* 2 con placebo) è stato rilevato in un altro studio recente, ORIENT, realizzato in 577 diabetici nefropatici con l'obiettivo di ridurre l'incidenza di insufficienza renale terminale[7].
Tutto ciò non può che rinsaldare la decisione di affidarsi sempre a farmaci collaudati e diffidare delle "imitazioni", anche se di ultima generazione e apparentemente migliori.

Bibliografia

1. McMurray JJ. ACE-inhibitors in cardiovascular disease-unbeatable? *New Engl J Med* 2008; *358*:1615-6.
2. Miselli. M. Rasilez: ciò che non viene detto. *IsF* 2012; *36*:78-79.
3. AIFA. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2012.
4. Lo studio ESPORT. Depliant Guidotti.
5. Malacco E et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens* 2010; *28*:2342-50.
6. Haller H et al for ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2011; *364*:907-17.
7. Imai E et al. for ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; *54*:2978-86.

Zofenopril: meglio di ramipril?

Dopo un infarto miocardico acuto, in prevenzione secondaria, le principali linee-guida internazionali concordano sull'impiego cronico di aspirina (a basse dosi), di un beta-bloccante (al dosaggio massimo tollerato) e di un ACE-inibitore, senza propendere per nessun composto della classe[1-3].

Il materiale informativo sulla specialità ZOPRANOL, a base di zofenopril, consegnato ai medici di medicina generale induce invece a pensare che un ACE-inibitore non valga l'altro e che zofenopril, se non il migliore in assoluto, sia comunque meglio di ramipril[4], farmaco di riferimento per numerosità di studi su esiti clinici rilevanti in tutte le indicazioni registrate.

Nella brochure, già l'affermazione preliminare riguardante l'interazione negativa tra ASA ed ACE-inibitori che ridurrebbe il beneficio clinico degli ACE-inibitori appare ingiustificata, in quanto non dimostrata[5,6], e ancor meno accettabile è il riferimento alle linee-guida americane ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) sullo scompenso cardiaco che in realtà non si esprimono in tal senso[7].

Per avvalorare l'affermazione che gli ACE-inibitori non sono tutti uguali ("*hanno gruppi funzionali diversi…che possono giustificare differenti effetti in vivo*"), nel materiale pubblicitario viene citato uno studio randomizzato, in doppio cieco, lo SMILE IV, sponsorizzato dalla ditta produttrice, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di zofenopril (60 mg/die) *vs* ramipril (10 mg/die) associati ad ASA (100 mg/die) in 716 pazienti post-infartuati con disfunzione ventricolare sinistra seguiti per un anno[8]. Tralasciando evidenti criticità dello studio come il conflitto d'interessi del primo autore (consulente della ditta produttrice del farmaco) e alcuni limiti nella pro

cedura di randomizzazione, è l'interpretazione dei dati che merita un approfondimento.

L'obiettivo principale dello studio era rappresentato dall'incidenza combinata di mortalità cardiovascolare o ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (es. peggioramento dello scompenso, angina, rivascolarizzazione). Al termine dell'anno di trattamento, zofenopril è risultato superiore a ramipril con una riduzione del 30% dell'end point combinato[8].

Le misure di esito combinate come questa risultano fuorvianti in quanto mettono insieme eventi di diversa rilevanza clinica che però pesano in eguale misura sul risultato finale. Scomponendo l'end point, si nota immediatamente che a far propendere il risultato finale a favore di zofenopril è stato il minor numero di ospedalizzazioni, 88 (24,1%) *contro* 117 (33,3%), mentre i decessi per cause cardiovascolari sono stati superiori con zofenopril, 17 (4,7%) *contro* 11 (3,1%). La differenza di mortalità tra i due gruppi di trattamento non è risultata statisticamente significativa, ma chi può affermare che si tratta di un risultato non significativo dal punto di vita clinico? A ben guardare, anche le singole cause di ricovero risultano di diversa rilevanza essendo maggioritari, in termini di incidenza percentuale, il declino della frazione di eiezione ventricolare sinistra >15% e l'angina pectoris, non propriamente definibili end point clinici "veri". Volendo tradurre i dati in NNH (numero di pazienti da trattare perché uno sia danneggiato), se ne deduce che se 62 pazienti assumono zofenopril al posto di ramipril uno muore, mentre ogni 10 pazienti che assumono ramipril anziché zofenopril uno viene ricoverato in ospedale, soprattutto per peggioramento dello scompenso e per angina.

Ponendo il quesito direttamente al paziente, su quale dei due ACE-inibitori ricadrebbe la scelta? L'efficacia antipertensiva e la sicurezza di zofenopril e ramipril sono risultate sovrapponibili tra i due gruppi. Lo SMILE IV è solo l'ultimo della saga degli studi SMILE (realizzati dallo stesso gruppo di ricercatori italiani) che hanno valutato lo zofenopril nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica.

Questi studi non hanno portato a forti evidenze. Avvalorano questa considerazione i risultati dello studio SMILE II, l'unico studio della serie, oltre allo SMILE IV, che ha confrontato zofenopril con un altro ACE-inibitore. Nello studio SMILE II, che comparava l'efficacia e la sicurezza dello zofenopril *vs* lisinopril in più di 1.000 pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti a terapia trombolitica non è emersa alcuna differenza significativa tra i due farmaci in termini di mortalità, ipotensione grave, complicazioni cardiovascolari maggiori e sicurezza[9].

In conclusione, gli studi clinici sullo zofenopril non forniscono complessivamente un valore aggiunto significativo rispetto alle conoscenze ormai maturate con l'esperienza clinica con altri ACE-inibitori anche nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Ci si interroga, quindi, sui suoi reali vantaggi terapeutici, senza trovare una risposta convincente che giustifichi il suo utilizzo preferenziale e non.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 97 2007. www.sign.ac.uk/guidelines.
2. American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC). Guidelines of Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006. www.circ.ahajournals.org/cgi.
3. European Society of Cardiology (ESC). Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. 2007. www.escardio.org/guidelines.
4. *Zopranol*. Brochure Guidotti
5. American College of Cardiology/American Hearth Association 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Hearth Failure in Adults. *Circulation* 2009; *11*:1977-2016.
6. Teo KK et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; *360*:1037-43.
7. HarJai KJ et al. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. *In J Cardiol* 2003; *88*:207-14.
8. Borghi C et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; *35*:416-23.
9. Borghi C et al. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; *145*:80-7.

Epidemiologia assistenziale della fragilità-complessità delle popolazioni anziane (Parte I)

FABIO ROBUSTO, VITO LEPORE
Laboratorio di Epidemiologia Assistenziale e Sistemi Informatici, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

LUCIA BISCEGLIA, VITO PETRAROLO
Agenzia Regionale Sanitaria - Regione Puglia

1. Quadro di riferimento

Un momento di attenzione per provare a spiegare che cosa sta dietro ad un titolo che di fatto riassume e propone un programma:

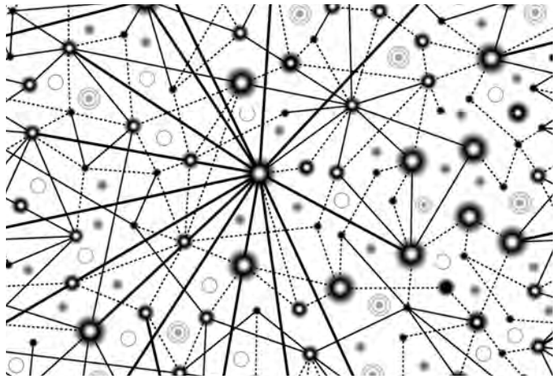
1. questo contributo apre (in questo senso è Parte I) una rubrica che ha come obiettivo:

   - informare su problemi-popolazioni molto concrete ed epidemiologicamente rilevanti;

   - formare a riconoscerle-leggerle-adottarle-seguirle attraverso dati che cercano di integrare l'attenzione alle popolazioni con quella alla [possibile] [inevitabile] specificità delle persone.

2. Si propone dunque un percorso, che vorrebbe essere un dialogo, che è insieme di formazione ad una epidemiologia assistenziale, che è componente oggi imprescindibile per una pratica responsabile della presa in carico diagnostico-preventiva-terapeutica, soprattutto dei pazienti cronici/complessi.

3. La popolazione da cui parte questo cammino è quella degli "anziani" (≥75 anni), che è stata scelta come terreno di un incontro tra MMG e specialistica, che è molto affermato/auspicato, ma epidemiologicamente invisibile sia nella programmazione che nella valutazione.



2. Struttura di questa Parte I

L'obiettivo generale che si vuole raggiungere in questa prima tappa si articola in 5 passaggi che si vorrebbero complementari:

a. dare una prima idea-visibilità complessiva della variabilità delle popolazioni nel loro habitat sanitario (regione ‣ distretto), dove si svolge la loro storia assistenziale (dall'ospedale alla prescrizione (*Figure 1 e 2*);

b. acquisire l'esistenza ed il potenziale informativo-assistenziale-epidemiologico di due indici di gravità-gravosità clinica [e quindi anche economico-gestionale] (*Tabelle 1 e 2*);

c. esemplificare la resa informativa (e suggerire le implicazioni assistenziali) di descrivere le tante popolazioni (e la loro storia) che stanno dietro la definizione apparentemente omogenea di "anziani" (*Tabella 3*);

d. proporre un dizionario minimo di termini che orienti in questo percorso, che vorrebbe anche essere un mini-corso di linguaggio;

e. ricordare - e la sintesi ed il ponte per la Pare II, che ci aspetta al prossimo numero - che le "persone" reali - così comuni e così fragili - sono luogo-tempo-volto dove si misurano la pertinenza e la rilevanza di tutti i termini tecnici e metodologici che sono [tuttavia] necessari per fare dei medici non dei prescrittori - predittori a buon mercato (vedi Editoriale pag. 2), ma dei competenti in dialogo permanente con il diritto di ognuna/o alla variabilità/specificità dei bisogni e delle domande di cura.

a. Per una coscienza della "variabilità" che si esprime fin dagli indicatori più grezzi, nei territori più contigui, all'interno di popolazioni e di contesti assistenziali che si assumono come denominatori-contenitori "omogenei".

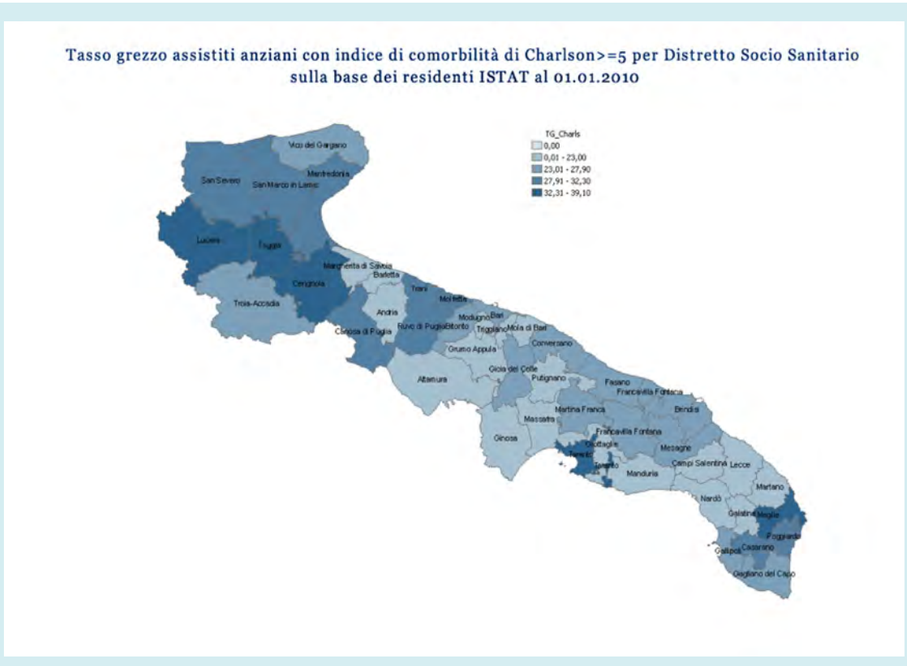


Figura 1

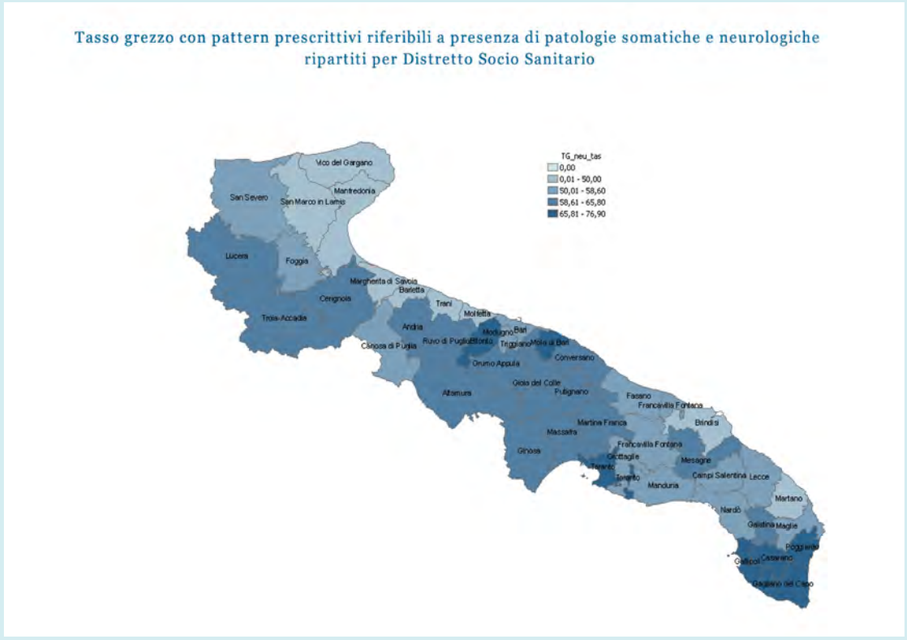


Figura 2

b. E' possibile – se si ha una progettualità in testa – adottare indicatori che normalmente si utilizzano per "ricerche" ± valutative ma che possano-debbono essere tenuti presenti ed usati anche nell'assistenza, che è il vero (e challenging!) contesto dove il dato "conoscitivo" deve coincidere con quello applicativo. Le definizioni generali di questi indicatori (ICC e DDCI) sono ritrovabili al punto d.

Tabella 1. **Punteggi attribuiti alle patologie nella costituzione dell'indice di comorbilità di Charlson, con specifica dei codici ICD-9 utilizzati per la loro individuazione nelle Schede di Dimissione Ospedaliere.**

Charlson Comorbility Index		
Punteggio	**Patologia**	**Codice ICD-9**
1	Infarto del miocardio Insufficienza cardiaca congestizia Vasculopatia periferica Vasculopatia cerebrale Demenza Malattia polmonare cronica Connettiviti Malattia ulcerosa Malattia epatica lieve	410,411 398,402,428 440-447 430-433,435 290,291,294 491-493 710,714,725 531-534 571,573
2	Emiplegia Malattia renale moderata o severa Diabete Tutti i tumori Leucemia Linfoma	342,434,436,437 403,404,580-586 250 140-195 204-208 200,202,203
3	Malattia epatica moderata o severa	070,570,572
6	Tumori solidi metastatici AIDS	196-199 042

Tabella 2. **Punteggi attribuiti ai farmaci/pattern prescrittivi assegnati attraverso l'analisi del loro peso sull'end-point decesso.**

Drugs Derived Complexity Index	
Punteggio	**Farmaco/Pattern prescrittivo**
-1	Statine
0	Ipertensione Arteriosa FANS
1	Antiaritmici Antiaggreganti Anticoagulanti iniettabili Antidepressivi
2	BPCO Scompenso cardiaco Diabete Immunosoppressori Anticoagulanti orali Antipsicotici
3	Antineoplastici Antiparkinsoniani Antidemenza
6	Oppioidi

Gli oppioidi appaiono essere il migliore predittore del rischio di decesso in relazione al loro frequente utilizzo in pazienti terminali. L'esposizione cronica a farmaci della sfera psico-neurologica risulta assumere un peso rilevante nella definizione del profilo di rischio; tale importanza può essere solo in parte spiegabile con problematiche cliniche di tali pazienti, ma va certamente messa in relazione anche con una maggiore fragilità socio-assistenziale di tali soggetti di cui il farmaco finisce per esserne l'estrinsecazione della presa in carico/percezione del Medico di Medicina Generale. Il presunto potere protettivo delle statine non necessariamente è legato ad una un reale effetto del farmaco nell'aumentare l'aspettativa di vita, ma può essere messa in relazione alla individuazione di una coorte di pazienti più attenti al proprio stato di salute e pertanto più complianti nella terapia preventiva.

c. Le tante popolazioni da "riconoscere" all'interno della popolazione "anziana", ed i loro indicatori di gravità/gravosità.

Tabella 3. **Stratificazione indotta dall'applicazione dell'Indice di Comorbilità di Charlson (ICC) per fasce d'età alla popolazione anziana vivente al giorno indice di inizio dell'osservazione.**

	ETÀ 65-74	ETÀ 75-84	ETÀ ≥85	TOT.
PAZIENTI NON RICOVERATI	316165 (82.88%)	193318 (79.07%)	69277 (84.06%)	578760 (81.70%)
ICC 0	29245 (7.67%)	17621 (7.21%)	3839 (4.66%)	50705 (7.16%)
ICC 1-2	22568 (5.92%)	19762 (8.08%)	5457 (6.62%)	47787 (6.75%)
ICC 3-4	9359 (2.45%)	9813 (4.01%)	2859 (3.47%)	22031 (3.11%)
ICC≥5	4141 (1.09%)	3990 (1.63%)	977 (1.19%)	9108 (1.29%)
TOT	381478 (53.85%)	244504 (34.52%)	82409 (11.63%)	708391

Sono state analizzate le SDO prodotte dal 1/1 al 31/12 di un anno indice, riuscendo ad individuare 129.631 (18.3% della popolazione) soggetti che presentavano almeno un ricovero nel periodo esaminato. In tale coorte è stata calcolato lo score dell'Indice di Comorbilità di Charlson attraverso l'analisi delle diagnosi primarie e secondarie secondo la codifica ICD-9, inducendo una stratificazione della popolazione al baseline in 4 classi. La coorte di 578.760 (81.7%) assistiti che non presentavano alcun ricovero

durante il periodo esaminato è stata considerata come classe a se stante non potendone analizzare il profilo di rischio. I pazienti complessi/gravosi al 01/01 erano 9108 (1.29% della popolazione totale), assommando in media a 2-3 assistiti per ognuno dei 3362 medici di medicina generale. La coorte di pazienti fragili però è in continuo aumento in relazione al progressivo invecchiamento della popolazione e del cronicizzarsi della storia naturale delle patologie, infatti i pazienti che presentavano uno score del ICC pari o superiore a 5 raggiungevano già il numero di 19251 alla fine del periodo di osservazione considerato.

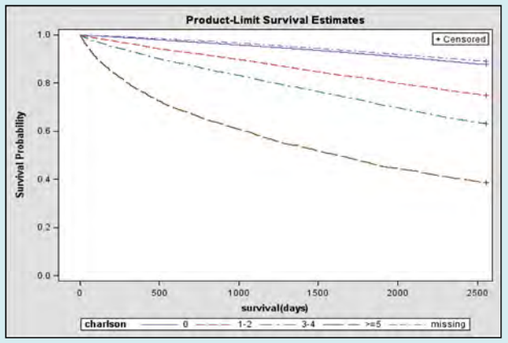


Figura 3: Curve di sopravvivenza della popolazione tra 65 e 74 anni stratificata per classi di Indice di Comorbilità di Charlson.

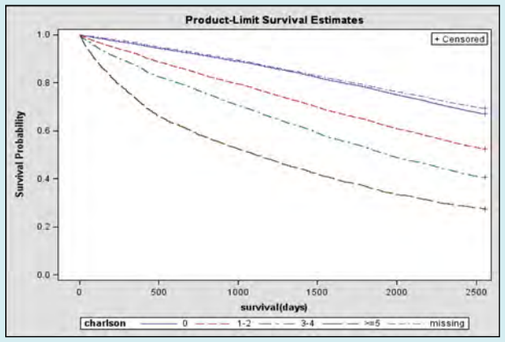


Figura 4: Curve di sopravvivenza della popolazione tra 75 e 84 anni stratificata per classi di Indice di Comorbilità di Charlson.

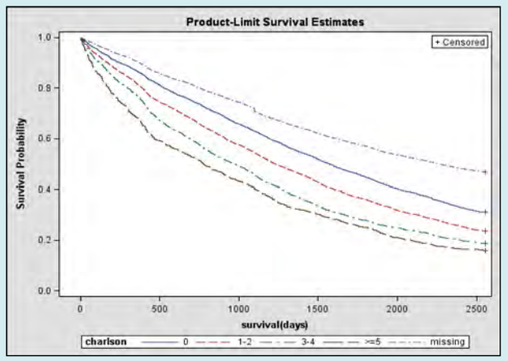


Figura 5: Curve di sopravvivenza della popolazione con 85 o più anni stratificata per classi di Indice di Comorbilità di Charlson.

Come si può osservare dalle curve di Kaplan-Meier, l'Indice di Comorbilità di Charlson risulta efficace nello stratificare il profilo di rischio anche nella classe di pazienti più anziana. Appare interessante inoltre notare che i pazienti con ICC pari a 0 e i pazienti non ricoverati presentano curve di sopravvivenza pressoché sovrapponibili nelle classe di età 65-74 e 75-84 anni, mentre il non essere ricorsi alla ospedalizzazione risulta essere significativamente associata ad un incremento della sopravvivenza tra gli ultra 85enni.

***Tabella 4*. Stratificazione indotta dall'applicazione dell'Indice di Complessità Derivato dai Farmaci (DDCI, Drugs Derived Complexity Index) per fasce d'età della popolazione anziana vivente al giorno indice di inizio dell'osservazione.**

Punteggio DDCI	65-74 anni	75-84 anni	≥85 anni	TOT.
≤0	248863 (65.24%)	135283 (55.33%)	34023 (41.29%)	418169 (59.03%)
1	32762 (8.59%)	38683 (15.82%)	15567 (18.89%)	87012 (12.28%)
2	54318 (13.24%)	33348 (13.64%)	15045 (18.26%)	102711 (14.50%)
3	21131 (5.54%)	18872 (7.72%)	9898 (12.01%)	49901 (7.04%)
4	12209 (3.20%)	10224 (4.18%)	5097 (6.19%)	27530 (3.89%)
≥5	12195 (3.20%)	8094 (3.31%)	2779 (3.37%)	23068 (3.26%)
TOT.	381478	244504	82409	708391

Per caratterizzare il profilo di salute della popolazione anziana che, non presentando un ricovero ospedaliero nel corso dell'anno indice, non era stato possibile stratificare attraverso l'Indice di Comorbilità di Charlson (578.760 soggetti), è stato applicato l'Indice di Complessità derivato dall'esposizione cronica a farmaci (DDCI) all'intera popolazione anziana residente (N° 708.391). Infatti il modello universalistico di assistenza del SSN italiano garantisce parità e gratuità di accesso ai farmaci, consentendo di caratterizzare il profilo di rischio dell'intera popolazione attraverso l'utilizzo del farmaco come tracciante/espressione di un bisogno di assistenza. In quest'ottica, al di là del concetto di compliance ed aderenza terapeutica, l'intenzione al trattamento farmacologico da parte del Medico di Medicina Generale è l'espressione della presa in carico non solo di una patologia organica, ma anche di una carenza/disagio socio-assistenziale (come nel caso degli antidepressivi o degli antipsicotici, largamente utilizzati nella popolazione anziana anche al di là delle indicazioni della buona pratica clinica).

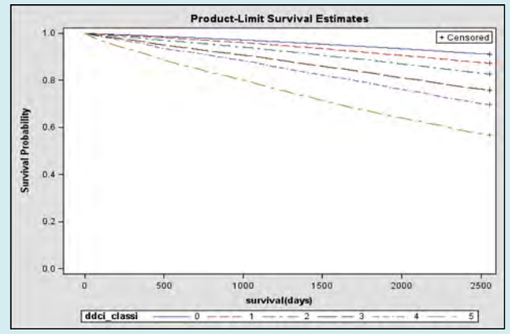


Figura 6: Curve di sopravvivenza della popolazione tra 65 e 74 anni stratificata per classi di Indice di Complessità Derivato dai Farmaci (DDCI, Drugs Derived Complexity Index).

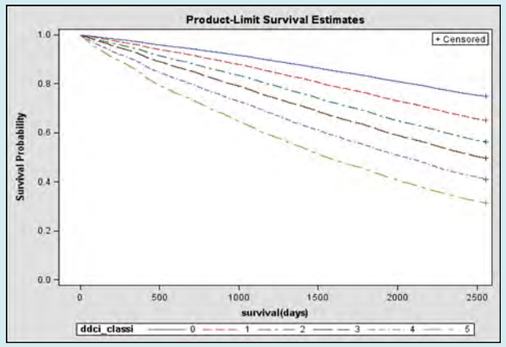


Figura 7: Curve di sopravvivenza della popolazione tra 75 e 84 anni stratificata per classi di Indice di Complessità Derivato dai Farmaci (DDCI, Drugs Derived Complexity Index).

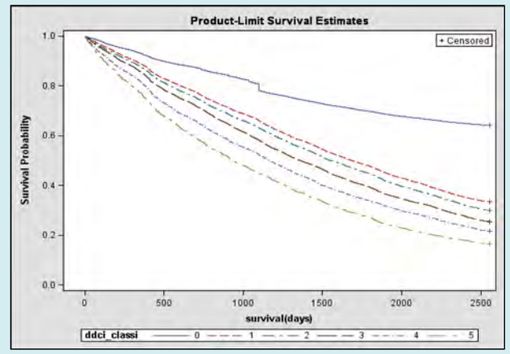


Figura 8: Curve di sopravvivenza della popolazione con 85 e più anni stratificata per classi di Indice di Complessità Derivato dai Farmaci (DDCI, Drugs Derived Complexity Index).

Il DDCI presenta una capacità di stratificazione paragonabile a quella dell'Indice di Charlson e parimenti efficace anche nella classe di età più avanzata. Inoltre la capacità predittiva nel lungo termine appare superiore rispetto a quella dell'ICC e, soprattutto negli ultra 85enni, appare estremamente efficace nell'individuare la popolazione a basso rischio.

d. Per un mini-dizionario. (vedi box pagina 22)

e. "Il caso" è sempre il punto di partenza, di arrivo, e la misura della qualità, e dell'incertezza (vedi box pagina 23)

3. Anteprima della Parte II come conclusione-apertura.

Per coloro che non si sono [troppo] scoraggiati in questi esercizi di riconoscimento-apprendimento di uno sguardo articolato sulla inevitabile-gestibile complessita' dell'eta' anziana, ecco l'indice dei contenuti:

1. Per un uso personalizzato — gestionale e assistenziale — degli indicatori nella pratica di medicina generale.
2. Come usare gli end-point dei trial in una logica di "efficacia trasferibile" e/o di rischio evitabile per sviluppare una continuità- collaborazione tra MMG e specialisti.
3. Il DDCI come guida ad una gestione intelligente-leggera-vigilante delle terapie — o delle persone? — complesse.

d. PER UN MINI-DIZIONARIO

Le fonti di dati.

DATABASE AMMINISTRATIVO: elenco in formato elettronico di dati anagrafici/ sanitari/ economici e di spesa prodotti/disponibili alle istituzioni socio-sanitarie (Regione, ASL,..) e riferibili alla intera popolazione assistibile in carico.

SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA (SDO): descrive-riassume ogni ricovero ospedaliero, con dati anagrafici, data di ammissione e dimissione, elenco delle patologie e delle procedure eseguite (riportate secondo la codifica ICD9-CM) con i relativi costi generati, data dell'eventuale decesso intra-ospedaliero.

PRESCRIZIONI FARMACEUTICHE TERRITORIALI (PFT): banca dati comprendente l'elenco delle ricette farmaceutiche in regime di rimborso prodotte nelle diverse ASL dai pazienti attraverso l'accesso ai Medici di Medicina Generale in convenzione. In esse sono contenuti dati anagrafici, data di emissione, tipologia, numero e costo delle confezioni dei farmaci erogati, Medico di Medicina Generale che ha prodotto la prescrizione farmaceutica.

ANAGRAFE ASSISTITI (AA): elenco degli individui che beneficiano dell'assistenza sanitaria, contenente dati anagrafici, stato in vita, comune di residenza, assegnazione al Medico di Medicina Generale.

RECORD LINKAGE: insieme delle procedure di anonimizzazione ed integrazione dei database amministrativi attraverso la generazione/assegnazione nei diversi archivi di un unico codice per ogni paziente. Questa metodica permette di attribuire le prestazioni usufruite ai singoli pazienti contenuti nell'anagrafe assistiti definendone l'accesso ai servizi sanitari e i costi generati.

Le "qualificazioni" che: definiscono? Nascondono? Chiedono attenzione? Ricerca?

COMPLESSITÀ: condizione caratterizzata dalla esistenza di un intreccio di problematiche assistenziali e cliniche legate alla presenza di polimorbilità/politerapia che rendono difficile la gestione e la compliance di persone, la cui presa in carico richiede di sovente un approccio multidisciplinare. Le criticità legate ad appropriatezza delle cure e dell' accesso ai servizi sanitari di tali soggetti rivestono un ruolo predominante nella programmazione sanitaria.

FRAGILITÀ: contesto in cui molteplici fattori socio-anagrafici e clinici predispongono ad uno stato di maggiore vulnerabilità ad eventi acuti stressogeni in grado di provocare la perdita di autonomia/autosufficienza del soggetto. La perdita/assenza di un' adeguata rete di sostegno socio-assistenziale, i disturbi comportamentali e la complessità rivestono un ruolo prominente nella definizione della fragilità.

GRAVOSITÀ: rappresenta l'espressione della difficoltà nella presa in carico, sia in termini economici che assistenziali, rappresentando l'estrinsecazione/correlazione, con la mortalità, delle problematiche di complessità e fragilità delle popolazioni a rischio. La gravosità spesso rappresenta il risultato delle carenze di una sufficiente rete socio-assistenziale, residuando in un accesso improprio ai servizi sanitari e ponendo pressione alla sostenibilità dei sistemi sanitari.

INDICATORE: strumento sintetico in grado di stimare, attraverso l'attribuzione di un punteggio, il grado di complessità di ogni soggetto.

Misure canoniche-quantitativa che richiedono letture-utilizzazioni flessibili-qualitative.

END-POINT: variabile di esito in relazione alla quale stratificare il rischio di una popolazione e pertanto indispensabile alla attribuzione dei punteggi dell'indicatore. L'end-point più robusto nella stratificazione del rischio clinico è la mortalità, mentre end-point secondari quali ospedalizzazione e stima dei costi sanitari misurano la gravosità dei carichi assistenziali individuali.

STUDIO LONGITUDINALE POPULATION-BASED: modello di analisi basato sull' utilizzo intensivo di serie storiche complete ed integrabili di database amministrativi che permette di individuare nell'ambito di una popolazione (di Asl, regione, assistiti di MMG). coorti di pazienti, di cui si caratterizza il profilo di rischio clinico-anagrafico ad una determinata data indice per poi descriverne la storia attraverso l'analisi di end-point documentati verificatisi nel periodo successivo.

PATOLOGIE CRONICHE: insieme delle patologie più caratteristiche di età diversamente "geriatriche" di cui si mira a contenere il progressivo deterioramento con strategie preventive-terapeutiche spesso complesse.

ESPOSIZIONE CRONICA: prescrizione non saltuaria di farmaci da parte dei Medici di Medicina Generale che testimonia l'intenzione a iniziare un trattamento in relazione alle condizioni cliniche dei propri assistiti. Per i farmaci utilizzati per malattie somatiche i pazienti sono stati considerati cronicamente esposti se nelle prescrizioni farmaceutiche territoriali era presente la prescrizione di almeno 3 confezioni di una data classe nell'arco di 12 mesi, mentre per farmaci utilizzati nelle malattie psico-neurologiche è stata considerata come cronica la prescrizione di 1 singola confezione, ciò in relazione alla frequente bassa compliance terapeutica dei pazienti affetti da tali patologie.

PATTERN PRESCRITTIVO: modello di schema terapeutico indicativo di una sottostante patologia. I pattern prescrittivi indicativi per diabete, scompenso cardiaco, BPCO e ipertensione arteriosa adoperati sono già stati largamente validati/utilizzati in letteratura.

INDICE DI COMORBILITA' DI CHARLSON: strumento estensivamente utilizzato nello stratificare la popolazione in relazione al profilo di rischio clinico e la cui applicazione utilizzando la codifica ICD9-CM alle diagnosi contenute nelle SDO divenuta ormai di uso corrente nella letteratura e nelle pratiche valutative.

DRUG DERIVED COMPLEXITY INDEX (DDCI): indice di rischio clinico sviluppato attraverso l'analisi critica/clinica dell'esposizione a farmaci indicativi di patologie croniche nella popolazione anziana. L'analisi su end-point documentati ha permesso l'attribuzione dei pesi ai diversi farmaci/pattern prescrittivi, permettendo di stratificare l'intera popolazione in età geriatrica (coorte ospedalizzata e non) in relazione al grado di complessità/fragilità.

e. IL CASO

PIÙ ANZIANI, PIÙ MALATTIE E… MOLTI PIÙ FARMACI. DOVE STIAMO ANDANDO?
UN CASO ESEMPLARE: LA TERAPIA DOMICILIARE DELLA SIGNORA ANNA DI 96 ANNI.

Al mattino:
- una capsula (cps) di lansoprazolo come protettore della mucosa gastrica
- mezza compressa (cpr) di levodopa per il tremore
- una cpr per le vertigini (betaistina), talvolta anche due quando più intense
- mezza cpr di diuretico (amiloride+idroclotiazide) a giorni alterni per ridurre il gonfiore alle caviglie

Dopo colazione:
- nuovamente mezza cpr di levodopa
- una cpr di risedronato una volta la settimana, il giovedì, per l'osteoporosi

A mezzogiorno:
- uno o due cucchiai di lattulosio per una stipsi ostinata
- una cpr di integratore (vitamine e nutrienti) per rinforzare la retina e la funzione visiva

Dopo pranzo:
- un flaconcino di l-carnitina per la cardiopatia senile e la debolezza muscolare
- una cpr di acido acetilsalicilico da 100 mg per migliorare la circolazione
- una cpr da 50 o 100 mg di diclofenac al giorno (per cicli di 7-15 giorni) quando i dolori osteoarticolari sono più forti

La sera:
- una cpr di gabapentin da 300 mg ancora per i dolori osteoartrosici ma, a detta della figlia, utile anche come sedativo
- 15 gocce di delorazepam per facilitare il sonno
- 5 o più gocce di clorpromazina, di nascosto dalla paziente in un po' di succo di frutta perché le gocce sono amare, per la comparsa, da qualche mese, di episodi confusionali con allucinazioni e deliri soprattutto notturni

Complessivamente la signora Anna assume, giornalmente, 14 diversi principi attivi, la maggior parte dei quali sottodosati "*per-timore-che-possano-fare-male*". Molto difficile, e per fortuna non è questo il nostro intento, esprimere un parere sulla efficacia o sicurezza di tale politerapia la cui gestione mette a dura prova la figlia e la 'badante' della signora Anna.
Il 'caso' presentato, tanto paradossale da sembrare inverosimile, è invece del tutto reale e rappresenta, come ben documentato dal crescente interesse di tutte le maggiori riviste, una quota significativa della popolazione anziana sempre più anziana.
Il citatissimo lavoro di *Cynthia M. Boyd* (*JAMA* 2005;*294*:716-724) già avvertiva che sulla base delle più accreditate linee guida "*for a hypothetical 79-year-old woman with chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes, osteoporosis, hypertension, and osteoarthritis… would be prescribed 12 medications (costing her $406 per month) and a complicated nonpharmacological regimen*".
L'osservanza delle sempre più numerose Linee Guida se, da un lato, presenta il potenziale vantaggio di migliorare qualità ed appropriatezza nella cura di singole patologie, dall'altro mostra tutti i propri limiti quanto si pretenda di applicarlo in condizioni di multimorbidità. Le conseguenze sono del tutto evidenti e ben documentate dal crescente ricorso alla prescrizione di politerapie, a valutazioni e consulenze multispecialistiche, al rischio di una progressiva frammentazione del percorso di cura. Il 'caso' della sig. ra Anna, esemplare modello di pratica quotidiana, ri-propone temi ampiamente noti ma ancora troppo disattesi. Cosa succede quando l'attenzione si sposta dalla singola patologia e/o dal farmaco alla persona-paziente? E quando singole osservazioni, ben conosciute nel routinario lavoro di assistenza, si cumulano fino a configurare coorti di pazienti-popolazioni? L'attenzione al problema 'politerapia' inizia a crescere, ed è interessante notare, nella sempre più abbondante letteratura sull'argomento, l'enfasi, tutta medica e/o economico-gestionale, su maggiori rischi di eventi avversi, mancata efficacia, appropriatezza, ospedalizzazioni evitabili, incremento della spesa.
La marginalità delle popolazioni reali si fa visibile quanto siamo in grado di guardarla e descriverla. Il 'caso' della sig.ra Anna diventa 'evento sentinella' tanto rilavante da suggerire e richiedere una attenzione specifica e competente alle persone-popolazioni. Il tentativo è illustrato negli scenari precedenti dove tutta la popolazione anziana di una intera regione, scomposta per fasce di età viene descritta (amministrativamente) nel suo precorso longitudinale di sopravvivenza e stratificata, non per malattia o per utilizzazione di farmaci, ma per il 'peso' che più malattie e/o farmaci possono assumere se qualificati come indicatori. Il peso della combinazione di più malattie (rappresentato dall'Indice di Comorbilità di Charlson) e di più farmaci (rappresentato dall'Indice derivato dall'esposizione a farmaci) rispetto al decesso, è una delle variabili (probabilmente la più accessibile) che possono descrivere fasce di popolazione con crescente rischio di morte, differenziando e individuando quote sempre più piccole di fragilità/complessità, gravità/gravosità.

Medicalizzazione, farmaci e società

NICOLA MAGRINI, FRANCESCO NONINO, ANNA MARIA MARATA, EMILIO MAESTRI, GIULIO FORMOSO
Area valutazione del farmaco, WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development, Agenzia Sociale e Sanitaria, Regione Emilia Romagna.

"Una volta i bambini erano indisciplinati, alcuni adulti timidi/chiusi/tristi, e gli uomini pelati portavano il cappello … Oggi potrebbero avere una diagnosi (*rispettivamente ADH o disturbo da deficit di attenzione e iperattività, depressione e alopecia androgenetica estrema, NdT*) e avere opzioni terapeutiche." Così scriveva Faith McLellan su *Lancet*[1] qualche anno fa (2007) aprendo una serie di articoli dedicata appunto alla medicalizzazione nel 21° secolo.

Le diagnosi cui faceva riferimento sono ottimi esempi di medicalizzazione cui abbiamo assistito in varie forme più o meno pronunciate anche in Europa in questi anni anche se forse hanno avuto un maggiore impatto negli Stati Uniti anche grazie alla pubblicità diretta ai consumatori.

È evidente comunque che molti dei supplementi salute dei giornali mostrano questa tendenza, più o meno velata, di enfatizzare patologie e cure promettenti o altamente innovative (?!?) di solito in occasione della commercializzazione di un farmaco o di un importante convegno medico, sponsorizzato in modo cospicuo da una o più industrie produttrici di un farmaco correlato al tema di quel convegno. Viviamo quindi un'epoca di crescente medicalizzazione fatta nel contempo di creazione di aspettative esagerate e irrealistiche e parallelamente di una forte semplificazione del problema per il quale si prospetta la facile equazione farmaco = miglioramento o cura.

Questo approccio semplicistico (o di marketing) è alla base di molto dello scontento nei confronti dell'assistenza sanitaria e più in generale della medicina: pur essendo infatti migliorata la qualità dell'assistenza ed essendo aumentati il numero di trattamenti e opzioni terapeutiche disponibili, i dati disponibili a livello internazionale ci mostrano tassi crescenti di insoddisfazione nei confronti della medicina e della assistenza sanitaria e ciò principalmente a causa del crescente divario tra aspettative di cure e realtà clinica.

Ma che cosa intendiamo per medicalizzazione e quanto è frequente e rilevante come fenomeno?

Per medicalizzazione si intende (vedi *Tabella 1*) il rendere alcuni eventi o caratteristiche della nostra vita quotidiana un problema medico o il proporre trattamenti con benefici irrilevanti o supporre benefici in assenza di evidenze o fare diagnosi in eccesso. Si tratta purtroppo di una evenienza sempre più frequente in cui i farmaci vengono utilizzati *off-label* (ovvero per indicazioni non registrate), o in popolazioni non incluse negli studi clinici o addirittura suggeriti per pazienti pur nella consapevolezza di una totale assenza di benefici. Come si vede, un ampio set di condizioni nelle quali il marketing dell'industria promuove l'uso dei farmaci ben oltre le evidenze e le indicazioni approvate.

Vale al pena di sottolineare ancora una volta che in conseguenza della promozione di usi *off-label* sono state recentemente emesse (negli Stati Uniti) multe miliardarie nei confronti di industrie farmaceutiche responsabili di avere sistematicamente cercato di far utilizzare in eccesso i farmaci. Citiamo di seguito i due esempi più recenti e anche eclatanti per dimensioni, in estrema sintesi rispetto a come più diffusamente riportato sul *BMJ*:

- Una multa di 3 miliardi di dollari (pari a 2,4 miliardi di euro) a GSK nel giugno 2012[2], per la promozione scorretta dell'uso della paroxetina al di sotto dei 18 anni creando pubblicazioni scientifiche "fuorvianti" che ne affermavano l'efficacia in questa popolazione mentre "gli studi dimostravano una mancanza di efficacia", sull'uso del bupropione per perdere peso, disfunzioni sessuali, ADHD e altri usi *off-label*, anche attraverso "finti advisory board e programmi ECM" e per non avere riferito i dati sui rischi cardiovascolari del rosiglitazone provenienti dagli studi post-marketing.
- Una multa di 1,6 miliardi di dollari (1,2 miliardi euro) alla Abbott[3] nel maggio 2012 per la scorretta promozione dell'acido valproico per incentivarne l'uso, nelle case di riposo, per controllare l'agitazione e l'aggressività negli anziani con schizofrenia e perché vi sono stati pagamenti illegali a medici e farmacisti per favorirne impieghi *off-label*.

***Tabella 1*: Medicalizzazione: le principali forme**
Trattare malattie o condizioni senza evidenze di beneficio
Trattare popolazioni diverse da quelle studiate negli studi
Aggressività terapeutica nella consapevole assenza di benefici attesi
Trasformare fattori di rischio o condizioni normali per l'età in malattie o disturbi da trattare

Come si vede, la promozione di usi *off-label* e la falsificazione delle evidenze disponibili rappresentano un potenziale danno alla salute quantificato in cifre molto alte, proporzionali ai guadagni attesi in un intero bilancio annuale. Ricordando che alla fine del 2012 i giornali hanno riportato a titoli cubitali[4] la multa record alla British Petroleum (4 miliardi di dollari, quindi di analoghe dimensioni e questo di per sé dovrebbe indurre a una riflessione attenta) per il disastro provocato nel golfo del Messico dalla perdita di petrolio dovuta al danneggiamento della piattaforma Deepwater Horizon nel 2010, viene da chiedersi se l'analogia della multa comminata non dipenda dalla stima dei danni provocati. Forse multe, più limitate, ma personalmente dirette agli amministratori e ai responsabili delle azioni descritte, sarebbero più efficaci e più coerenti con le accuse dimostrate ovvero che gli usi *off-label* o senza dimostrazioni di beneficio sono sostenuti e organizzati in modo sistematico e dettagliato. Riteniamo quindi come lancio di apertura di questa nuova sezione della rivista che abbia senso illustrare nel dettaglio (con singoli esempi) come si realizza questa progressiva medicalizzazione per mostrare come vi sia una interessante e continua relazione tra contesto sociale, azioni mediche e aspettative dei pazienti. Gli esempi che verranno affrontati di più nel dettaglio nei prossimi numeri sono elencati nella *Tabella 2*: si tratta sia di farmaci poco o per nulla efficaci in assoluto sia farmaci non efficaci in determinate popolazioni o condizioni, anche se, come si vede, di frequente utilizzo.

Ci pare questa una importante distinzione da introdurre sul valore dei farmaci (essenziali alcuni o in alcune condizioni o gruppi di popolazioni, superflui o inutili in altri casi) che ci può consentire di non generare incertezze sul valore di tutti i farmaci e di essere in grado di dare un valore e un ruolo in terapia coerente con i benefici noti e attesi. Dare accesso ai lettori alle migliori evidenze disponibili unitamente a favorire un percorso di lettura critica per rendere tutti maggiormente autonomi nelle scelte di come usare i farmaci disponibili sarà il nostro principale scopo.

Infine, in un'ottica di salute pubblica sarebbe importante che ai farmaci imparassimo a dare la rilevanza di "beni sociali", in quanto strumenti a tutela della salute individuale e pubblica e non semplici entità chimiche o merci/beni coperti (o meno) da brevetto.

***Tabella 2*: Farmaci molto efficaci vs farmaci poco o per nulla efficaci**	
Farmaci efficaci	**Farmaci poco o per nulla efficaci**
• Antibiotici nelle infezioni gravi • Anestetici • Insulina, tiroxina, e altri farmaci endocrini • Pillola anticoncezionale • Anticoagulanti (orali e eparine) • PPI (e H_2 bloccanti) e eradicazione HP • Farmaci per i tumori ematologici e alcuni tumori solidi (mammella) • Farmaci per AIDS/HIV • Vaccini (per maggior parte) • Analgesici oppioidi (dolore) • Farmaci cardiovascolari in individui ad alto rischio CV (ipocolesterolemizzanti, antiipertensivi, antiaggreganti)	• Farmaci per la demenza (tipo Alzheimer) • Ansiolitici e ipnotici per uso cronico (>2-4 settimane) • Farmaci per la riduzione del peso • Farmaci per l'osteoporosi • Antibiotici nelle infezioni lievi • Antidepressivi nella depressione lieve e moderata • Farmaci cardiovascolari in individui a basso rischio CV (ipocolesterolemizzanti, antiipertensivi, antiaggreganti)

Bibliografia

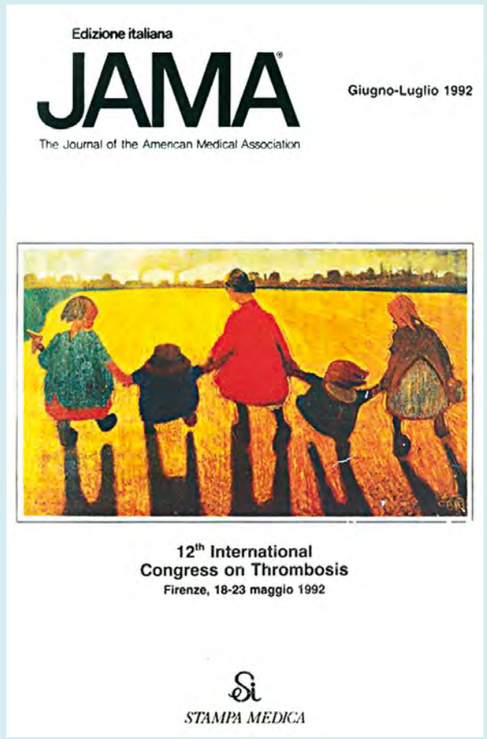
1. McLellan F. Medicalisation: a medical nemesis. *Lancet* 2007; *369*:627-8
2. GlaxoSmithKline is fined record $3bn in US. *BMJ* 2012; 345:e4568 doi: 10.1136/bmj.e4568 (Published 3 July 2012) http://www.bmj.com/content/345/bmj.e4568
3. Roehr B. Abbott pays $1.6bn for promoting off label use of valproic acid. *BMJ* 2012; *344*:e3343 (Published 11 May 2012) http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3343?ijkey=903de2f7ce965cbbf500ce7ad2dcf4ff787e679e&keytype2=tf_ipsecsha&linkType=FULL&journalCode=bmj&resid=344/may11_1/e3343
4. Multa di 4,5 miliardi alla Britannica BP per il disastro nel Golfo del Messico. I colosso petrolifero dovrà pagare la più alta sanzione mai pagata da una società Usa nell'ambito del procedimento relativo alle accuse penali per il disastro della Deepwater Horizon. Repubblica: http://www.repubblica.it/economia/finanza/2012/11/15/news/multa_record_alla_britannica_bp_per_il_disastro_nel_golfo_del_messico-46710438/

L'evoluzione della specie

EMILIO MAESTRI, GIULIO FORMOSO
Area valutazione del farmaco, WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development, Agenzia Sociale e Sanitaria, Regione Emilia Romagna.

"*La sopravvivenza a condizioni sfavorevoli richiede una capacità di adattamento che fornisce i migliori risultati quando le modifiche sono massimamente funzionali al nuovo ambiente creatosi.*"

La contrazione delle risorse, unitamente a pratiche più rigorose nella valutazione della efficacia dei farmaci ha rappresentato un forte stimolo al cambiamento per l'Industria farmaceutica, che muta le proprie strategie di marketing adattandole alle nuove regole ed alla diversa recettività dei medici "prescrittori".

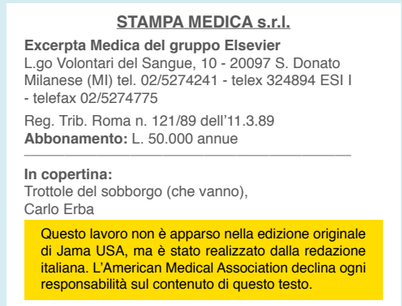


Dalla galleria dei "vecchi mostri" "quasi estinti" (1992)

Nel panorama dell'informazione rivolta direttamente dall'Industria ai Medici sono rilevabili importanti cambiamenti per certi versi apprezzabili, ma che per altri aspetti, soprattutto nelle strategie "inapparenti", sono fonte di grande preoccupazione.

L'editoria multicolore dei "patinati" è da sempre il simbolo dell'informazione ufficiale dell'Industria. L'attenzione viene attratta da immagini scintillanti, diagrammi amplificati su asserzioni non sempre sostenute da solide evidenze. A volte le affermazioni si sono rivelate false oppure, con omissioni mirate (emblematico il caso della presentazione dello Studio Progress), distorcevano la realtà, creando veri e propri "mostri" della comunicazione. Oggi questo veicolo informativo è meno utilizzato: il tavolo del medico si popola comunque di carta stampata, ma si tratta di depliant in genere più sobri, le ridicole grossolanità del passato si avviano a diventare rarità da modernariato che non mancheremo di segnalare, come dimostrano i due casi commentati di pagine 14 e 15 quando ancora così attuali. Anche le inserzioni nelle riviste più o meno "importanti" sono andate riducendosi parallelamente alla diffusione della lettura sui supporti informatici dove le pagine di "pubblicità" non compaiono nel pdf.

Anche gli Informatori Medico Scientifici si sono rarefatti: invertendo il processo di proliferazione delle "linee", le Aziende tendono a ridurre il personale puntando su altri mezzi di penetrazione nelle penne dei "prescrittori".


STAMPA MEDICA s.r.l.
Excerpta Medica del gruppo Elsevier
L.go Volontari del Sangue, 10 - 20097 S. Donato Milanese (MI) tel. 02/5274241 - telex 324894 ESI I - telefax 02/5274775
Reg. Trib. Roma n. 121/89 dell'11.3.89
Abbonamento: L. 50.000 annue
In copertina:
Trottole del sobborgo (che vanno),
Carlo Erba
Questo lavoro non è apparso nella edizione originale di Jama USA, ma è stato realizzato dalla redazione italiana. L'American Medical Association declina ogni responsabilità sul contenuto di questo testo.

Ingrandito x 4 dal retro della copertina di JAMA Edizione italiana

Proliferano le riviste elettroniche alle quali è affidata l'eredità diretta della vecchia dis-informazione, ma la stirpe dei "mostri informativi" ha avuto ben altra evoluzione. Un esempio lampante è (stata?) la comunicazione verbale cioè istigare alla prescrizione "*off-label*" cioè per indicazioni non approvate e quindi non incluse nella scheda tecnica: "…lo provi, Dottore….si faccia la Sua esperienza…". Per smascherare ed isolare questo "mostro" si sono attivati i Medici di Famiglia francesi che registravano le comunicazioni incriminate ed alcune testimonianze di Informatori farmaceutici hanno portato a diverse condanne a carico di varie ditte responsabili di avere orchestrato una precisa strategia volta alla induzione di prescrizioni *off-label*[1,2].
Se la medicina basata sulle prove di efficacia ha condotto a nuove consapevolezze e convinto numerosi medici a leggere gli studi, seguire linee guida e documenti di consenso, questo ha automaticamente attratto a sé l'interesse delle strategie di comunicazione dell'Industria. Come dire che, se i Medici chiedono "evidenze", "raccomandazioni" o "revisioni serie", questo deve essere il veicolo da impiegare per influire sulle loro scelte. Ovvero: volete le Linee Guida ? eccovele….
Anche la produzione di Linee Guida può essere un terreno fertile nel quale seminare. Qui spuntano i "nuovi mostri", con un abito conformato e serioso, proprio per questo meno riconoscibili dei "vecchi mostri" patinati e multicolori che - ora - fanno quasi sorridere[3]. L'ambito ideale per lo sviluppo delle "Linee Guida Guidate" è rappresentato dalle grandi Società Scientifiche: molte (non tutte) schierano nelle posizioni di vertice gli stessi *opinion leader* artefici della diffusione dei messaggi fuorvianti nel recente passato e che ora – se possono - nascondono i loro conflitti di interesse, come velatamente esplicitato in statements che sconfinano nel comico[4].

Dalla Linea Guida dell'European Society of Cardiology sul trattamento della Fibrillazione atriale - 2012

The experts of the writing panels have provided disclosure statements of all relationships they may have that might be perceived as real or potential sources of conflicts of interest. These disclosure forms are kept on file ad the European Heart House, headquarters of the ESC. Any changes in conflict of interest that arise during the writing period must be notified to the ESC. The Task Force report received its entire financial support from the ESC and was developed without any involvement of the pharmaceutical, device, or surgical industries.

In pratica... le dichiarazioni dei conflitti di interesse degli esperti non ve le mostriamo: sono su un file: le custodiamo noi nel nostro Quartier Generale; se per caso volete vederle non vi diciamo come fare …

Le Linee Guida Guidate sono ottimi esempi di come le migliori bugie siano quelle ben inserite in mezzo a numerose verità. Basta una revisione non sistematica delle evidenze per ottenere risultati addomesticati e quindi fornire raccomandazioni distorte; basta una scelta "giusta" nella composizione del panel di esperti per orientare favorevolmente le raccomandazioni nelle aree grigie, che sono solitamente le più redditizie. In alcuni casi la Linea Guida cita i vari interventi come fossero equivalenti, senza esplicitarne il costo, o senza specificare se, ad esempio, il farmaco citato ha documentazione di efficacia su esiti importanti (infarti, ictus, mortalità) o se abbassa solo la pressione arteriosa.

Grazie al contributo dell'Industria, la traduzione di queste Linee-guida era disponibile sul tavolo dei medici italiani già all'indomani della loro pubblicazione in lingua inglese.

Può addirittura capitare – come nel caso delle recenti Linee Guida dell'USPSTF sull'osteoporosi - che l'analisi delle evidenze porti al risultato della mancanza di evidenze a favore dello screening[5] ed il documento della Linea Guida riporti la raccomandazione allo screening mediante densitometria[6], non rispecchiante le conclusioni della revisione sistematica. Le Autorità Sanitarie canadesi hanno dovuto sconfessare le raccomandazioni di una Linea Guida elaborata da una Società scientifica Nazionale circa l'impiego di pregabalin nel dolore della neuropatia diabetica. La Società scientifica aveva considerato "*soltanto*" i dati pubblicati mentre l'Agenzia Nazionale aveva considerato "tutti" i risultati, anche non pubblicati consapevole della possibilità di raccomandazioni viziate dal "*reporting bias*", cioè dal fatto che i risultati sfavorevoli non erano stati pubblicati. L'aiuto "disinteressato" alle Società Scientifiche (oltre che alle Associazioni di Pazienti) rappresenta uno strumento importante nelle strategie di penetrazione dell'Industria. La sperimentazione clinica dei farmaci è governata dall'Industria, alla quale dobbiamo la maggior parte degli sforzi nella ricerca per la sintesi di nuovi princìpi attivi. Ovviamente hanno maggiore diffusione e rilievo le ricerche con esito favorevole con la tendenza a ritardare o omettere la pubblicazione dei dati sfavorevoli. Senza gridare allo scandalo, è stato dimostrato che la possibilità di conseguire esiti favorevoli è più frequente nelle ricerche condotte o sponsorizzate dall'industria rispetto alle ricerche indipendenti[7].

Il “nuovo mostro” veste (quando può) con gli abiti griffati della grande rivista e porta i nomi dei guru di settore mentre veicola un messaggio sostenuto da dati raccolti in modo finalizzato ad aumentarne il consumo o a volte addirittura manipolati ad arte. Un mondo sotterraneo è stato fatto emergere dalle indagini conseguenti a scandali clamorosi: il modo di favorire o “fabbricare” la pubblicazione di risultati è chiaramente leggibile in atti processuali dove va in scena una vergogna che potevamo immaginare, ma che così è stata resa ben leggibile.. per chi vuol leggerla, ovviamente[8].

La conduzione delle ricerche cliniche può essere commissionata a Società specializzate che con grande professionalità possono occuparsi di tutto: dal disegno dello studio alla raccolta ed elaborazione dati, fino alla scrittura degli articoli ed al loro inoltro alle riviste scientifiche. Gli articoli porteranno essenzialmente la firma di ”personaggi” clinici del settore, con nominativi che al momento giusto scompaiono - “Ghost” (i fantasmi che hanno scritto materialmente l’articolo) - e compaiono “Guest” (gli ospiti che appariranno ufficialmente nell’elenco degli autori). Questo sistema raggiunge spesso le “grandi” riviste che possono arrivare a pubblicare studi con metodologia inappropriata, lontani dalla trasferibilità dei risultati in condizioni cliniche “reali”.
I dati vengono polverizzati in una moltitudine di pubblicazioni secondo la regola della “minima unità pubblicabile” con pubblicazione scandita ad orologeria per moltiplicare le “uscite”, riverberando l’attenzione sul farmaco.
Completano l’accerchiamento le revisioni, spesso scritte da specialisti di settore e firmate da professori “apprezzati”, che vengono poi riverberate da una miriade di bollettini e pubblicazioni secondarie cartacee ed elettroniche.
Qualche esempio da una ricchissima casistica.
Rimaniamo nella “Scuola” dell’osteoporosi dove si sono formate generazioni di “vecchi e nuovi mostri”. Cominciamo con l’uso quasi esclusivo di esiti “surrogati”, come la densità minerale ossea o i marcatori di metabolismo osseo, fino ai risultati fuorvianti ottenuti con popolazioni deliberatamente confondenti.
La maggior parte dei risultati favorevoli nella prevenzione delle fratture è stata conseguita in prevenzione secondaria (in donne che avevano già avuto una frattura) al contrario nella pratica, il trattamento viene rivolto in genere in prevenzione primaria, cioè a donne che non hanno mai subìto fratture.

La strategia del confondimento è quasi perfetta: arruolare persone con un criterio di inclusione ampio (esempio un T score <– 2,5) ed infarcire il campione di persone già fratturate che sono la minoranza nella pratica “reale” e fungeranno da traino al successo che verrà spalmato sull’intera popolazione quando in realtà il beneficio è limitato ai pazienti ad alto rischio[9].
Un altro esempio di questa tecnica di confondimento è lo studio PROSPER. La pravastatina è stata somministrata in una popolazione anziana per dimostrarne l’efficacia nel ridurre gli esiti cardiovascolari in una fascia d’età che non aveva ancora risultati al riguardo. Nel riassunto leggiamo che i pazienti in cura con pravastatina presentano un rischio di eventi ridotto rispetto ai trattati con placebo concludendo che la pravastatina è efficace nella popolazione anziana. Lo studio aveva arruolato maschi e femmine sia in prevenzione primaria che secondaria: l’analisi dei dati disaggregati (non riportata nel riassunto) mostra come il beneficio fosse limitato alla popolazione a maggior rischio: maschi ed ex infartuati, la popolazione femminile e quella in prevenzione primaria non aveva alcun beneficio[10].

La grande efficacia dei “nuovi mostri” risiede nella loro elusività poiché le informazioni sulle caratteristiche dei pazienti studiati sono normalmente desumibili solo dalla attenta lettura delle sezioni Materiali e Metodi, a volte scritte con caratteri piccoli piccoli piccoli come i contratti di Paperon de’Paperoni per il malcapitato Paperino di Disneyana memoria.
L’unica difesa dai “nuovi mostri”, quelli che si presentano con gli abiti seriosi della qualità mistificata, è nella lettura attenta delle fonti di informazione, un procedimento che richiede tempo, quel tempo che i generatori di “mostri” si augurano che i medici non riescano a trovare.
Investire in quel tempo, in questa attenzione è l’essenza del vivere la medicina al passo coi tempi ed è lo scopo primario di questo bollettino.

Bibliografia

1. Landefeld CS, Steinman MA The Neurontin legacy--marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med.* 2009; *360*:103-6.
2. Vedula SS et al Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med.* 2009; *361*:1963-71
3. Choudhry NK et al. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2002; *287*:612-17.
4. ESC Task Force Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *Eur Heart J* (2012) 33, 2719–2747
5. Nelson HD et al. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010; *153*:99-111.
6. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011; *154*:356-64
7. Davidson RA. Sources of funding and outcomes of clinical trials. *J Gen Intern Med.* 1996; *1*:1550–1558
8. Ross JS et al Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008; *299*:1800-12.
9. McClung MR et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women *N Engl J Med.* 2001; *344*:333-40.
10. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; *360*: 1623-30.

Notizie amministrative

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2013 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online **€ 60,00**
- Individuale solo online **€ 50,00**
- Copia singola e/o arretrata individuale **€ 12,00**

- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.) **€ 85,00**
- Istituzionale solo online **€ 75,00**
- Copia singola e/o arretrata istituzionale **€ 15,00**

- Estero **€ 95,00**

ACCESSO ONLINE ANNO 2013

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell’annata editoriale.

L’abbonamento può essere sottoscritto con versamento sul c/c postale n. 11738424
o con invio di assegno bancario a:

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica - Farmacie Comunali Riunite
via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia
o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all’indirizzo
www.rivista.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi
dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente;
oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati,
pubblicati su *Informazioni sui Farmaci*
deve essere preventivamente autorizzata dall’editore.
Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta
od usata a scopo promozionale o pubblicitario.

INFORMAZIONI sui FARMACI

www.rivista.informazionisuifarmaci.it

Servizio di Informazione e
Documentazione Scientifica
Reggio Emilia

FARMACIE COMUNALI RIUNITE

Euro 12,00