ISSN 1121 - 1644

Anno 37, n. 3, 2013

INFORMAZIONI sui FARMACI

www.rivista.informazionisuifarmaci.it

Bimestrale numero 3/2013 - Poste Italiane s.p.a - Spedizioni in abbonamento postale - 70% - DCB di Reggio Emilia

IN QUESTO NUMERO

Editoriale *pag. 57*

DSM-5: una lettura (psichiatrica) obbligatoria per tutte/i coloro che lavorano in/interagiscono con la medicina
Gianni Tognoni

La Bussola *pag. 59*

Ceftarolina fosamil, Midazolam oromucosale, Eplerenone, Mirabegron
Mauro Miselli

Medicalizzazione e società *pag. 68*

DSM-5: una diagnosi e un farmaco non si negano a nessuno
Francesco Nonino, Nicola Magrini
Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sociale e Sanitaria, Regione Emilia Romagna

La comunicazione fuorviante in medicina *pag. 73*

A Scuola di Mostro: ovvero, come aumentare la rilevanza dei risultati della ricerca
Emilio Maestri[1,2], Giulio Formoso[1]
[1]Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale
[2]Azienda Sanitaria Locale di Reggio Emilia

Il punto su *pag. 79*

Infezione da *Clostridium difficile*: che cosa occorre sapere in Medicina generale
Pietro Ragni*, Silvia Storchi Incerti**, Valentina Stelluto*
*Direzione Sanitaria Azienda USL di Reggio Emilia
**Laboratorio Analisi di Guastalla, Azienda USL di Reggio Emilia

Interazioni clinicamente rilevanti *pag. 83*

Interazioni tra Inibitori di Pompa Protonica ed altre terapie
Emilio Maestri, Roberta Giroldini, Annamaria Marata
Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale
Azienda Sanitaria Locale di Reggio Emilia

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

Rivista fondata da
ALBANO DEL FAVERO

Direttore
GIANNI TOGNONI
Fondazione "Mario Negri Sud" Santa Maria Imbaro - Chieti

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

Editoriale

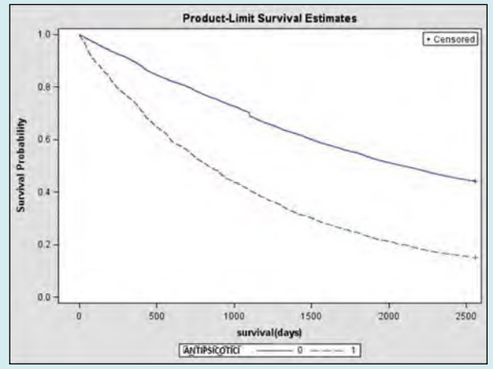
DSM-5: una lettura (psichiatrica) obbligatoria per tutte/i coloro che lavorano in/interagiscono con la medicina

GIANNI TOGNONI

Non c'è dubbio che protagonista di questo numero è il contributo evocato nel titolo dell'editoriale, con un tono vagamente impositivo. La centralità non è certo dovuta alla lunghezza – che rischierebbe anzi di essere per tante/i un motivo di non lettura –, ma ai contenuti, che sono un vero e proprio specchio-indicatore globale di quanto si sta vivendo nella medicina, al suo interno, e nei suoi rapporti con la società. I punti che seguono non sono dunque altro che un elenco delle ragioni per le quali un testo rigorosamente specialistico – e di una disciplina, od area culturale, come la psichiatria, che condivide da sempre l'ambivalenza perfetta di essere, allo stesso tempo, centrale e periferica, nell'immaginario, nella pratica, nel mercato della medicina/sanità/società,– "deve" essere di interesse generale.

1. Un primo motivo è strettamente fattuale: il DSM-5 è la documentazione, resa sistematica e globale, di un'operazione, condotta lungo anni, che è comune a tutte le specialità della medicina: la ridefinizione dei propri contenuti è espressione – concettuale, conoscitiva, operativa – di quello che si è, e perciò si propone, perché diventi visibile, praticabile, giustificabile, rimborsabile. L'averlo fatto in modo sistematico da parte di "una" società scientifica – quella americana – ne esprime certo i limiti, rispetto ad esempio alle operazioni universali-globali come l'International Classification of Diseases (ICD), ma per altri versi è esplicitazione della permanente pressione (e, alla fine, accettazione? e/o imposizione, attraverso il filtro-strumento del "valore di mercato"?) a considerare ciò che succede negli USA come riferimento autorevole se non imprescindibile (imposto? desiderato? conveniente?: ad ognuno la sua scelta).

2. Questo "esercizio" ri-classificatorio apparentemente specialistico coincide con un altro dato (una fattualità? una evidenza? una manipolazione?): tutte le branche della medicina "scoprono" che lo star bene o lo star male hanno anche – si sospetta addirittura soprattutto!! – a che fare con la vita, quella che si è e si sperimenta in quanto umani: dalla cardiologia, alla cronicità, alla fragilità, all'oncologia, alla medicina generale, ...: si scopre la qualità della vita, l'ansia, il disagio del vivere, l'agitazione, i difficili rapporti con i contesti personali e collettivi, collegati o meno con l'una o l'altra crisi. E tutta la letteratura "scopre" la co-morbidità psichiatrica. Non la prende troppo sul serio. La descrive. La associa ai farmaci: non preoccupandosi se fanno bene, o male, o nulla. La "parabola" della "associazione" (la aspecificità del termine perfettamente non scientifico, è d'obbligo, se si considera la letteratura, infinita, che si continua a pubblicare) tra patologie cardiovascolari e depressione è assolutamente esemplare. Così come "l'epidemia" delle situazioni che "richiedono" – solo perché non si sa che altro fare – antipsicotici (± antidepressivi) negli anziani. Ripresentare uno dei grafici dei numeri precedenti è forse utile: nella "complessità" (di cui nessuno oserebbe negare l'esistenza-importanza-modernità) gli "antipsicotici" sono espressione o causa di problemi, trattamenti o accompagnatori, indicatori di importanza o generatori di prognosi, specialistici o assolutamente aspecifici, segnali di richiesta di attenzione o misura della perdita di interesse per le/i pazienti, che ne hanno bisogno o alle/ai quali semplicemente si danno, per più o meno tempo, a dosi più o meno alte, alla faccia di linee guida rigorosamente basate sulle nonevidenze...: non si



Curve di sopravvivenza della popolazione con 85 o più anni della Puglia esposta (in rosso) o non esposta (in blu) ad antipsicotici

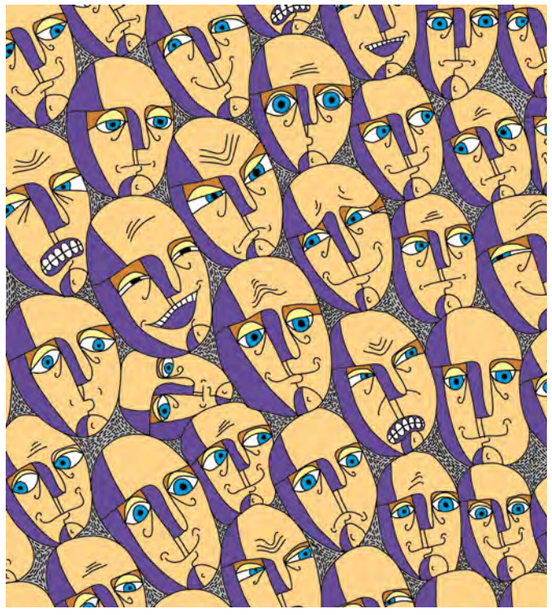
sa se intervallare, e concludere, questo lungo periodo con uno o tanti?, o con una scelta casuale tra ;, ;,... Ognuna/o è libero di scegliere, o di dichiararsi in accordo o meno. Gli antidepressivi e gli antipsicotici sono "lì", tranquilli: e crescono.

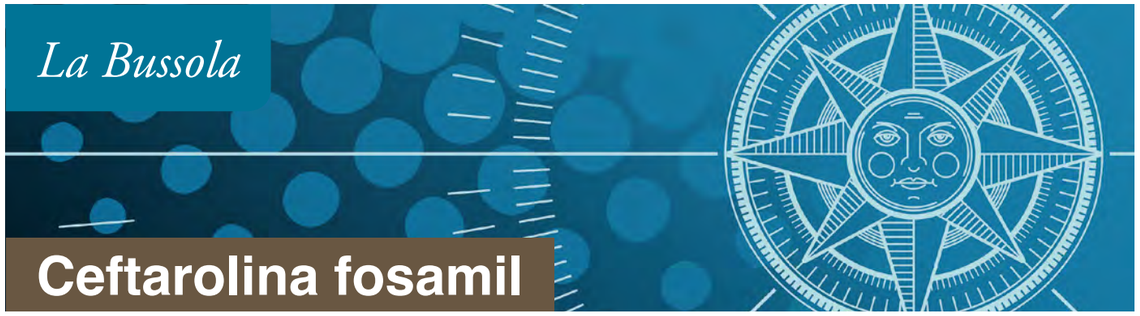
3. Il DSM-5 (ed è importante per questo leggere il contributo ...) ha fatto propria – con molta solennità e dottrina – la "scoperta" che la medicina ha a che fare con la vita, e ha provato a dare a questa "interazione" permanente ed inevitabile nomi e definizioni. Seguendo tutte le regole e tutti i bias – le due condizioni sono imprescindibili in tutte le discipline – che hanno accompagnato lo sviluppo della medicina negli ultimi 15-20 anni:
   - dalla combinazione delle evidenze-evidenti con quelle un-po'-meno, o per-nulla, ma che sono inevitabili, perché la variabilità è un dato di fatto, e c'è, da sempre, un "horror vacui";
   - al disease-mongering, che, in fondo, dà un nome, se non un senso, a ciò che ancora non lo ha;
   - ai conflitti di interesse, materiali ed intellettuali, singoli e collettivi;
   - ai sintomi o ai sospetti che desiderano tanto divenire qualcosa di più serio, ad esempio un rischio quantificato, o una pre-malattia, o una situazione da sottoporre a screening o a controlli periodici.

4. La documentazione del come tutto ciò è successo nel DSM-5 è bene illustrata nella bibliografia citata nel contributo. È importante però a questo punto essere certi che non si parla più solo né principalmente di "psichiatria". È un ripasso metodologico che diventa obbligatorio per tutte/i coloro che vogliono vivere nella medicina con il disincanto necessario per non essere finti ingenui. Che si tratti di lavorare nella più avanzata specialità tecnologicamente qualificabile, o nella incertezza-impotenza diagnostico-terapeutica di situazioni neurodegenerative-autoimmuni-rare... I meccanismi di bias-interazione sono sempre gli stessi.

5. Forse una bibliografia "laica", che riguarda cose non mediche, fa capire meglio che cosa significa, riassume, propone la pretesa di "nominare" tutto del DSM-5. E come specchiarsi – in senso opposto – nello "specchio delle brame" per sapere chi è "la più bella del reame" della vecchia favola. Si suggeriscono:
   - Gli "spifferai magici ed i cani di Kant" di Barbara Spinelli (*Repubblica*, 30/10/2013) a proposito di disclosure, datagate, Snowden, sicurezza, Merkel...: lo "stupore", lo "scandalo", la "cronaca", di spiare ed essere spiati come strumenti ideali per giocare ad una guerra che non è altro che la traduzione di ciò che già si sa in uno dei giochi ufficiali di potere, per alfabetizzare tutte/i ad essere spettatori rassegnati di un talk-show globale.
   - "Il male dell'alluvione legislativa", di Guido Rossi (*Il Sole 24 Ore*, 20 ottobre 2013): con i bei richiami – nella nostra "modernità" – al ruolo assolutamente simbolico, ma molto efficiente nell'immaginario e nel rendere arbitrario l'abuso di potere, delle "grida spagnole" di manzoniana memoria. Non è questo, anche, il ruolo del gioco diagnostico-terapeutico-prognostico della medicina, soprattutto là dove i confini sono incerti, e chiamarli per nome "fa bene", tranquillizza, sostituisce le risposte vere, rende tutto lecito?

6. Si ritornerà sull'universo DSM-5 – farmaci e diagnosi, dentro e fuori la psichiatria – nei prossimi numeri. Ma è opportuna ora un'ultima nota, per ricordare che la memoria fa più bene delle tante, diversissime, ma sostanzialmente ripetitive "scale" che mirano a "quantificare flessibilmente" la salute mentale. Tanti anni fa, nel tempo pre-istorico degli anni '60-'70, quando la salute faceva parte degli indicatori, e degli strumenti di ricerca, per rendere universale il diritto alla vita, la salute mentale, in tutto il mondo – da Goffman, a Laing, a Basaglia, a Ciompi passando per l'OMS che camminava verso i farmaci essenziali ed Alma Ata – era sentinella avanzata di una medicina sempre più cosciente che diagnosi e farmaci erano variabili dipendenti dal progetto che si ha per/nella storia di persone-popolazioni. Il DSM-5 è la diagnosi – nome, affermazione, proposta, prognosi – fatta esemplarmente e più generalmente in nome della medicina, che il presente-futuro deve essere un esercizio di geo-referenziazione e di denominazione, così che le "storie" delle persone e delle collettività siano sostituite dai nomi, affidati ad esperti-di-dati, che sostituiscono alle storie tante fotografie puntuali, su cui "puntualmente" intervenire. Tra "progetto" o "datagate" o "grida spagnole", la scelta è libera ed "informata".





Ceftarolina fosamil

MAURO MISELLI

Zinforo - Astra Zeneca 10 fiale 600 mg (costo ex factory compresi sconti negoziali) € 493,02 Classe H. Farmaco solo uso ospedaliero	**Indicazioni registrate:** Trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI) e della polmonite acquisita in comunità negli adulti (CAP). **Dosaggio:** 600 mg ogni 12 ore mediante infusione endovenosa per 60 minuti. La durata raccomandata è di 5-14 giorni per le cSSTI e di 5-7 giorni per la CAP.

Proprietà farmacologiche

La ceftarolina fosamil è una cefalosporina, definita di 5a generazione, registrata tramite procedura centralizzata europea nel trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti (cSSTI) e della polmonite acquisita in comunità (CAP)[1].

In *vitro*, la cefarolina esplica un'azione battericida (inibizione della sintesi della parete cellulare) nei confronti dei patogeni Gram-positivi come gli streptococchi e gli stafilococchi, compreso lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) grazie alla elevata affinità per le proteine leganti le penicilline (PBP) mutate presenti in questi microrganismi. Il farmaco è attivo anche nei confronti di alcuni batteri Gram-negativi come l'*Haemophilus influenzae* e la *Klebsiella pneumoniae* coinvolti nelle cSSTI e di alcuni anaerobi. Risulta invece inattivo *contro* gli enterococchi, lo *Pseudomonsas aeruginosa* e i batteri cosiddetti atipici[1,2].

Ceftarolina fosamil è un profarmaco che viene convertito nella forma attiva nel plasma dagli enzimi fosfatasi. La ceftarolina viene eliminata principalmente con le urine dopo idrolisi dell'anello beta-lattamico che porta alla formazione di un metabolita microbiologicamente inattivo. L'emivita media è di circa 2,5 ore.

Nei pazienti con insufficienza renale di entità moderata (clearance della creatinina da >30 a ≤50ml/min), la dose va ridotta a 400mg ogni 12 ore[2]. Non ci sono dati per formulare raccomandazioni in merito all'aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale grave[2].

Efficacia clinica

Polmonite acquisita in comunità

Due studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco, hanno confrontato la ceftarolina (600mg e.v. ogni 12 ore) col ceftriazone (1g e.v. ogni 24 ore) nel trattamento della polmonite acquista in comunità[3,4].

Nei due studi, condotti ciascuno su poco più di 600 pazienti ospedalizzati, non è stato possibile dimostrare una maggiore efficacia della ceftarolina, avendo entrambi gli studi l'obiettivo della "non inferiorità". Le differenze rilevate tra le due cefalosporine in termini di tasso di guarigioni e di eradicazioni microbiologiche non sono state statisticamente significative. Secondo l'analisi combinata dei due studi, la percentuale di pazienti guariti a distanza di 8-15 giorni dal termine del trattamento (durato da 5 a 7 giorni) è risultata leggermente più alta con la ceftarolina: 82,6% *vs* 76,6% con ceftriaxone[5]. Il ceftriaxone, tuttavia, non è stato utilizzato alla dose di 2g al giorno come raccomandato da tutte le linee-guida nei pazienti con polmonite che giustifichi il ricovero in ospedale[1].

In termini di trasferibilità dei risultati, va detto inoltre che dagli studi sono stati esclusi i pazienti con prognosi peggiore: soggetti immunocompromessi, ricoverati presso le unità di terapia intensiva o sottoposti a ventilazione meccanica, con malattia polmonare sottostante grave o con infezione sostenuta da *S. aureus* resistente alla meticillina o da *P. aeruginosa*[1].

Infezioni gravi della cute e dei tessuti molli (cSSTI)

Gli studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, condotti nel trattamento delle infezioni gravi della cute e dei tessuti molli sono tre, tutti di "non inferiorità". Due studi hanno confrontato la ceftarolina con l'associazione vancomicina + aztreomam[6,7]; uno, non pubblicato, presente nel dossier registrativo presentato all'EMA[1], ha confrontato la ceftarolina col linezolid. Le principali caratteristiche degli studi e i risultati sono riassunti nella *Tabella*.

Tabella. RCT nel trattamento delle infezioni gravi della cute e dei tessuti molli

Studio	Confronti	No pazienti	Durata trattamento	% guarigioni dopo 8-15 gg	
Studio EMA[1]	• ceftarolina 600mg i.m. 2 volte/die • linezolid 600mg e.v. + aztreonam 1g e.v. 2 volte/die	103 47	da 5 a 14 giorni	84,7% 88,9%	NS
Corey GR et al[6]	• ceftarolina 600mg e.v. 2 volte/die • vancomicina 1g e.v. + aztreonam 1g e.v. 2 volte/die	351 347	da 5 a 21 giorni	86,6% 85,6%	NS
Wilcox MH et al[7]	• ceftarolina 600mg e.v. 2 volte/die • vancomicina 1g e.v. + aztreonam 1g e.v. 2 volte/die	342 338	da 5 a 21 giorni	85,1% 85,5%	NS

Nella maggior parte dei casi, le infezioni consistevano essenzialmente in celluliti profonde, ascessi richiedenti un drenaggio chirurgico o ferite infette; sono stati esclusi i pazienti con infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* o da anaerobi: soggetti immunocompromessi, con fascite necrotizzante, ulcere da decubito o del piede diabetico. Nei due studi principali, il 40% dei pazienti era già stato trattato con un antibiotico per l'infezione in corso.

I risultati e la relativa analisi dei dati aggregati[8] dimostrano una sostanziale equivalenza tra ceftarolina e gli antibiotici di confronto. Anche nei pazienti con infezione documentata da MRSA (un terzo circa), i tassi di guarigione clinica con ceftarolina e vancomicina + aztreonam sono risultati simili (91% *vs* 93%)[6], quando non sovrapponibili (95% *vs* 95%)[7].

Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza della ceftarolina si basa sui dati relativi più di 1.400 pazienti trattati col farmaco.

Negli studi "testa a testa" col ceftriaxone, l'incidenza complessiva degli effetti indesiderati e degli eventi più gravi è stata simile: rispettivamente 47% e 11,3% con ceftarolina *vs* 45,7% e 11,7% con ceftriaxone, così la frequenza dei decessi (2,4% *vs* 2,0%)[9]. Analogo è risultato anche il tasso di drop out (4,4% *vs* 4,1%), causato principalmente dalla comparsa di reazioni di ipersensibilità. Gli eventi avversi che sono stati rilevati con maggiore frequenza nel gruppo ceftarolina rispetto al gruppo ceftriaxone sono stati la diarrea (4,2%), la cefalea (3,4%) e l'insonnia (3,1%)[9]. L'analisi integrata degli studi effettuati nel trattamento delle cSSTI indica una analoga tollerabilità tra ceftarolina e l'associazione tra vancomicina e aztreonam[8]. Le reazioni avverse complessive e quelle più gravi hanno avuto infatti una incidenza simile: 44,7% e 4,3% *vs* 47,5% e 4,1%[8].

Gli effetti indesiderati più frequenti sono stati i disturbi gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) con 13,7% nel gruppo ceftarolina e 11,5% nel gruppo vancomicina+aztreonam, la cefalea (5,2% *vs* 4,5%), il prurito e i rush cutanei (6,7% *vs* 10,7%)[8]. Una infezione da *Clostridium difficile* si è verificata in due pazienti del gruppo ceftarolina e in un paziente del gruppo vancomincina+aztreonam[8].

Gravidanza

In studi condotti sull'animale (ratto), la somministrazione di ceftarolina fosamil durante l'organogenesi ha comportato variazioni del peso fetale e ritardo dell'ossificazione. In assenza di dati sull'impiego nella donna incinta, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) raccomanda cautelativamente di evitare l'impiego di ceftarolina fosamil durante la gravidanza[2].

Costo

Di seguito viene proposto il confronto dei costi con gli antibiotici alternativi, tutti somministrati per via endovenosa per un periodo da 7 a 4 giorni.

Farmaco	Schema di trattamento	Costo per ciclo
Ceftarolina	600mg ogni 12 ore	da 690 a 1.380 €
Ceftriaxone (generico)	2g ogni 24 ore	da 105 a 210 €
Linezolid (*Zyvoxid*)	600mg ogni 12 ore	da 924 a 1.848 €
Tigeciclina (*Tygacil)*	100mg, seguiti da 50 mg ogni 12 ore	da 762 a 1.523 €
Daptomicina (*Cubicin*)	4-6mg/kg ogni 24 ore	da 557 a 1.114 €
Vancomicina (generico)	1g ogni 12 ore	da 123 a 246 €

IN SINTESI...

La ceftarolina fosamil è una nuova cefalosporina per uso endovenoso che in studi di fase III si è dimostrata "non inferiore" agli altri antibiotici di confronto in pazienti ospedalizzati con polmoniti acquisite in comunità e infezioni gravi della cute e dei tessuti molli. Nel trattamento della polmonite comunitaria non apporta alcun vantaggio terapeutico rispetto al ceftriaxone, mentre può rappresentare una opzione in pazienti con infezione documentata o sospetta da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) nei casi in cui, a giudizio dello specialista, altri antibiotici elettivi in queste condizioni, come la vancomicina, la daptomicina e il linezolid non possano essere utilizzati o risultino mal 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). European Public Assessment Report (EPAR) for Zinforo (ceftaroline fosamil). Procedure No EMEA/H/C/002252. 21 June 2012. www.emea.europa.eu
2. Zinforo. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
3. File TM jr et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; *66 (suppl.3)*:iii9-32
4. Low DE et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil verus ceftriaxone in community acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; *66 (suppl.3)*:iii33-44
5. File TM jr et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2 : randomized, double-blind, multicenter phase 3 trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; *51*:1395-405
6. Corey GR et al. CANVAS 1 : the first phase III, randomized, double-blind, study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; *65 (suppl.4)*:iv41-51
7. Wilcox MH et al. CANVAS 2: the second phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; *65 (suppl. 4)*:iv53-65
8. Corey GR et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam. *Clin Infect Dis* 2010; *51*:641-50
9. Rank DR et al. Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trials: phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; *66 (suppl.3)*:iii:53-9

Midazolam oromucosale

Buccolam - ViroPharma

4 siringhe 2,5mg, 0,5ml	€ 134,95
4 siringhe 5mg, 1ml	€ 134,95
4 siringhe 7,5mg, 1,5ml	€ 134,95
4 siringhe 10mg, 2ml	€ 134,95

Classe A del PTN. Su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (pediatra, neurologo, neuropsichiatra infantile).

Piano terapeutico AIFA dedicato.

Indicazioni registrate: Trattamento di crisi convulsive acute prolungate, in bambini e adolescenti (da 3 mesi a <18 anni). Deve essere usato solo da genitori/persone che prestano assistenza a bambini che abbiano ricevuto una diagnosi di epilessia.

Dosaggio: da 3 a 6 mesi 2,5mg; da 6 mesi a <1 anno 2,5mg; da 1 anno a <5 anni 5mg; da 5 anni a <10 anni 7,5mg; da 10 anni a <18 anni 10mg.

Proprietà farmacologiche

Il midazolam è una benzodiazepina ad effetto rapido e a breve durata d'azione, utilizzata da diversi anni come soluzione iniettabile soprattutto in campo anestesiologico (*Ipnovel* e generici). Dopo l'autorizzazione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali è ora indicato nel trattamento delle crisi convulsive nel bambino sotto forma di soluzione monodose oromucosale[1]. Al pari delle altre benzodiazepine, il midazolam ha un effetto anticonvulsivante, sedativo, ansiolitico e miorilassante. Come base libera il midazolam è una sostanza lipofila, scarsamente solubile in acqua. L'azoto basico dell'a-

nello imidazo-benzodiazepinico consente di formare con gli acidi il sale cloridrato, una soluzione stabile adatta alla somministrazione per via endovenosa (già disponibile) e oromucosale.
Applicato nello spazio tra gengiva e guancia, il midazolam viene assorbito rapidamente e raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime entro 30 minuti[2]. Legato alle proteine plasmatiche in misura rilevante, viene metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 epatico ed eliminato principalmente con le urine (60-80% della dose). L'emivita terminale è di circa 3 ore[2].

Efficacia clinica

Il diazepam somministrato per via rettale rappresenta attualmente il farmaco di prima scelta nel trattamento domiciliare delle crisi convulsive prolungate (>10 minuti) in età pediatrica. Quale riferimento in questo contesto clinico, il diazepam rettale è stato utilizzato come confronto nei 5 studi condotti col midazolam oromucosale[3-7]. Gli studi presentano, tuttavia, limiti metodologici, come l'assenza di cecità, la randomizzazione non sempre adeguata e le dosi di diazepam inferiori a quelle raccomandate (0,25mg/kg anziché 0,5mg/kg), che ne riducono l'attendibilità delle conclusioni[1,8]. Tutti gli studi sono stati condotti in centri ospedalieri (per lo più reparti di pronto soccorso) e la somministrazione è stata effettuata da operatori sanitari; questo contrasta con le usuali condizioni d'impiego dove sono spesso i genitori o altre persone non esperte a gestire il trattamento d'emergenza delle crisi epilettiche. I risultati sono presentati nella *Tabella*.

Studi comparativi tra midazolam oromucosale e diazepam rettale

Tipo di studio	Numero pazienti	Numero Crisi	Età	Dosi	Crisi cessate entro 10 minuti	Tempo mediano tra somministrazione e cessazione crisi	Ricomparsa entro 1 ora
Randomizzato in aperto[3]	18	79	5 -19 anni	midazolam 10mg diazepam 10mg	75% NS 59%	6 minuti NS 8 minuti	- -
Quasi randomizzato, in aperto[4]	177	219	6 mesi - 15 anni	midazolam 2,5mg <11 mesi; 5mg 1-4 anni; 7,5mg 5-9 anni; 10mg ≥10 anni diazepam (stesse dosi)	65% (p<0,05) 41%	8 minuti (p<0,05) 15 minuti	14% (p<0,05) 33%
Quasi randomizzato, in aperto[5]	43	43	2 mesi - 12 anni	midazolam 0,25mg/kg diazepam 0,5mg/kg ≤5 anni; 0,3mg/kg ≥5 anni	78% NS 85%	NS	- -
Ramizzato in cieco singolo[6]	330	330	3 mesi - 12 anni	midazolam 2,5mg <11 mesi; 5mg 1-4 anni; 7,5mg 5-9 anni; 10mg ≥10 anni diazepam (stesse dosi)	70% (p<0,05) 57%	4,8 minuti NS 4,4 minuti	8% (p<0,05) 17,5%
Randomizzato In aperto[7]	98	98	3 mesi - 5 anni	midazolam 2,5mg <11 mesi; 5mg 1-4 anni; 7,5mg 5-9 anni; 10mg ≥10 anni diazepam (stesse dosi)	- -	4 minuti NS 5 minuti	0% 0%

In due studi, il midazolam oromucosale si è dimostrato statisticamente e clinicamente più efficace del diazepam rettale in termini di percentuale di convulsioni cessate entro 10 minuti senza ricomparsa entro 1 ora dalla somministrazione (principale misura di esito), ma i problemi metodologici di cui si è detto hanno portato l'Agenzia Europea a non accettare la superiorità del midazolam e a propendere per una conclusione più plausibile di "non inferiorità" tra le due benzodiazepine[1]. Gli unici dati disponibili relativi all'uso domiciliare di midazolam provengono da una indagine telefonica retrospettiva[9]. Ai genitori di 53 bambini dimessi dall'Ospedale Pediatrico di Glasgow con la prescrizione di midazolam oromucosale (soluzione endovenosa *off label*) è stato chiesto di esprimere una valutazione sulla efficacia del farmaco nel bloccare le convulsioni dei figli[9]. Il midazolam è stato utilizzato in 40 bambini e in 33 casi (83%) è stato giudicato efficace e facile da somministrare; negli stessi 40 bambini, 20 dei 24 genitori che hanno utilizzato anche il diazepam rettale hanno dichiarato di preferire il midazolam oromucosale[9].

Effetti indesiderati

Negli studi, non sono emerse differenze nella incidenza e tipologia degli eventi avversi tra midazolam oromucosale e diazepam rettale. Nello studio più ampio (n=330), due bambini di ciascun gruppo hanno sviluppato depressione respiratoria (1,2%)[6]. Nell'altro studio di maggiore numerosità (n=177), sono stati riportati 12 casi di depressione respiratoria, 5 casi (2 dei quali hanno richiesto l'intubazione) nel gruppo midazolam (pari al 5%) e 7 (3 dei quali hanno richiesto l'intubazione) nel gruppo diazepam (pari al 6%)[4].
Nello studio che ha arruolato 330 bambini, un paziente trattato con midazolam oromucosale ha manifestato un episodio di prurito che ha reso necessario l'uso di antistaminici[6].

Interazioni

Il midazolam viene metabolizzato dal CYP3A4. L'uso concomitante di anticonvulsivanti potenti induttori degli enzimi del citocromo P450 come la carbamazepina, la fenitoina e il fenobarbital può ridurre le concentrazioni plasmatiche del midazolam e richiedere un aumento della sua dose[2].

Avvertenze

Se la crisi non cessa entro 10 minuti dalla somministrazione di midazolam, deve essere richiesta assistenza medica d'emergenza[2]. Quando le convulsioni si ripresentano dopo una risposta iniziale, una seconda dose va somministrata solo dopo aver consultato il medico[2].
Nei bambini sotto i 6 mesi, l'immaturità del sistema enzimatico P450 può portare ad un rallentamento nella eliminazione del farmaco col rischio di sovradosaggio e di depressione respiratoria. Pertanto, nella fascia di età da 3 a 6 mesi, l'uso di midazolam deve avvenire in un contesto ospedaliero in cui siano disponibili presidi per la rianimazione[2].

Modalità d'impiego

Buccolam è disponibile in confezioni di cartone contenenti 4 tubi di plastica chiusi da un cappuccio contenenti ciascuno una siringa preriempita con stantuffo e tappo di chiusura. L'intero contenuto della fiala preriempita deve essere inserito lentamente nello spazio tra la gengiva e la guancia del bambino[2]. Se necessario (per volumi maggiori e/o nei pazienti più piccoli), si può somministrare metà della dose in un lato della bocca e l'altra metà nell'altro lato[2]. Mancano dati sul rischio di somministrazione accidentale per via orale o di aspirazione (attraverso la trachea).

Costo

Il trattamento di una crisi con midazolam oromucosale ha un costo di 33,74€ indipendentemente dall'età del bambino. Coi microclismi di diazepam (*Micropam* 5 e 10mg) il costo è inferiore a 3€.

IN SINTESI...

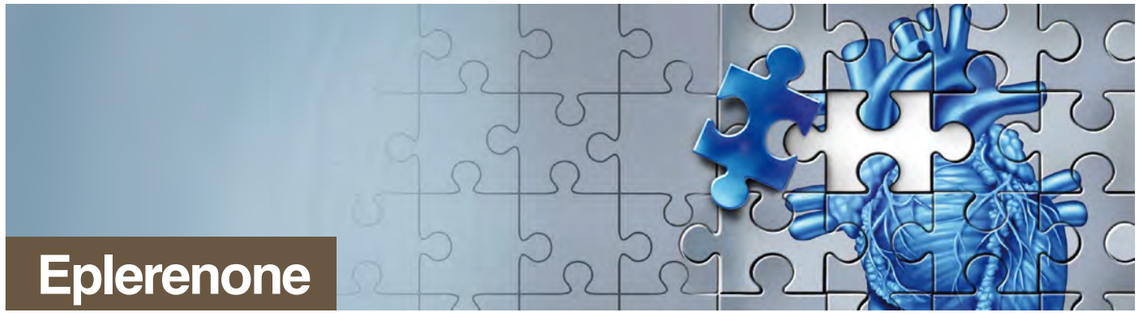
Nel trattamento delle crisi convulsive in età pediatrica, il midazolam oromucosale non è più efficace né meglio tollerato del midazolam rettale, ma ha il vantaggio di semplificare l'impiego in tutte quelle situazioni (es. bambini scolarizzati) in cui la somministrazione per via rettale può risultare problematica, non ben accetta o imbarazzante.

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). European Public Assessment Report (EPAR) for Buccolam. Procedure No EMEA/H/C/002267. www.ema.europa.eu
2. *Buccolam*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
3. Scott RC et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999; *353*:623-6
4. McIntyre J et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; *366*:205-10
5. Baysun S et al. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr* 2005; *44*:771-6
6. Mpimbaza A et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Uganda children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008; *121*:e58-e64
7. Ashrafi MR et al. Efficacy an usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Pediatr Neurol* 2010; *14*:434-8
8. Diazepam. Martindale The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London, 2012. www.medicinescomplete.com
9. Wilson MT et al. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child* 2004; *89*:50-1



Eplerenone

Inspra - Pfizer

30 compresse 25mg	€ 74,27
30 compresse 50mg	€ 74,27

Classe A del PTN

Indicazioni registrate: Riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti stabili con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF ≤40%) ed evidenze cliniche di scompenso cardiaco a seguito di recente infarto del miocardio, in aggiunta alla terapia standard compresi i betabloccanti.

Dosaggio: Il trattamento deve essere iniziato con una dose iniziale di 25mg una volta al giorno e titolato (entro 4 settimane) alla dose raccomandata di mantenimento di 50 mg al giorno.

Proprietà farmacologiche

L'eplerenone è un anti-aldosterone registrato tramite procedura di mutuo riconoscimento per il trattamento della disfunzione ventricolare sinistra grave e insufficienza cardiaca secondarie ad un infarto miocardico recente. L'eplerenone è un antagonista del recettore dell'aldosterone con proprietà simili a quelle dello spironolattone, ma con una maggiore selettività recettoriale[1]. L'aldosterone gioca un ruolo importante nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca: causa ritenzione di sodio ed eliminazione di magnesio e potassio e può contribuire all'attivazione del sistema simpatico, all'inibizione del parasimpatico e alla fibrosi di cuore e vasi. Dopo somministrazione orale l'eplerenone raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime dopo circa 2 ore[2]. Completamente metabolizzato a livello epatico dall'enzima CYP3A4 a composti inattivi, viene eliminato soprattutto con le urine (67%) e in parte con le feci (32%). L'emivita è di circa 3-5 ore.

Efficacia clinica

Le evidenze a supporto della efficacia dell'eplerenone provengono da un unico studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 3 anni (studio EPHESUS), condotto su 6.632 pazienti con infarto acuto del miocardio, disfunzione ventricolare sinistra (misurata in base alla frazione di eiezione ventricolare sinistra LVEF ≤40%) e segni clinici di scompenso cardiaco e/o diabete mellito[3]. I diabetici con disfunzione ventricolare sinistra, anche se non presentavano segni di insufficienza cardiaca sono stati inclusi perché hanno un rischio di eventi cardiovascolari sovrapponibile a quello di pazienti non diabetici con insufficienza cardiaca.

Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con creatininemia superiore a 2,5mg/dl o con una kaliemia superiore a 5 mEq/l o in trattamento con diuretici risparmiatori di potassio. La maggior parte dei pazienti assumeva una terapia standard post-infarto: un ACE-inibitore o un sartano (87%), un beta-bloccante (75%), aspirina (88%) e una statina (47%). Solo il 60% dei pazienti assumeva un diuretico, il che lascia supporre come in molti casi l'insufficienza cardiaca fosse lieve e/o transitoria.

Nell'arco di 3-14 giorni successivi ad un infarto miocardico acuto, i pazienti sono stati trattati con placebo o con eplerenone alla dose iniziale di 25mg una volta al giorno (portata a 50mg dopo 4 settimane). Le principali misure di esito erano due: la mortalità per tutte le cause e un esito composito comprendente mortalità od ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

Complessivamente, il 15% dei pazienti di entrambi i gruppi ha sospeso il trattamento, in un terzo dei casi per la comparsa di effetti indesiderati. Dopo 16 mesi si sono registrati 554 decessi nel gruppo placebo (16,7%) e 478 nel gruppo eplerenone (14,4%), mentre il 26,7% dei pazienti trattati con eplerenone e il 30% di quelli trattati con placebo hanno raggiunto l'end point combinato di morte per cause cardiovascolari o di ospedalizzazione.

Le riduzioni assolute del rischio di morte e di mortalità cardiovascolare/ospedalizzazione sono rispettivamente del 2,3% e del 3,3%[3]. Questo significa che occorre trattare 44 pazienti per 16 mesi per evitare un decesso e 33 pazienti per evitare una morte o una ospedalizzazione per cause cardiovascolari. Un quarto delle morti verificatesi nel gruppo placebo durante lo studio è avvento nei primi 30 giorni successivi alla randomizzazione.

L'analisi dei dati relativi a questo periodo, prevista nel disegno dello studio, indica che l'eplerenone riduce questa mortalità precoce: 3,2% *vs* 4,6% con placebo[4]. Durante i primi 30 giorni, l'eplerenone non ha invece diminuito in modo significativo le morti o le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (8,6% *vs* 9,9% con placebo)[4].

La riduzione della mortalità totale è risultata significativa anche in tre sottogruppi predefiniti di pazienti (con meno di 65 anni, ipertesi, trattati con ACE-inibitori più betabloccanti), mentre la differenza rispetto al placebo non ha raggiunto la significatività statistica nei pazienti con più di 75 anni, nei diabetici senza segni di scompenso cardiaco e nei soggetti non ipertesi.

Effetti indesiderati

Nello studio, dopo un anno la creatininemia media è aumentata di 0,06mg/dl con eplerenone *vs* 0,02mg/dl con placebo[3]. L'incidenza di iperkaliemia grave (potassio sierico ≥6 mmol/l) è stata statisticamente superiore nel gruppo trattato con eplerenone (5,5% *vs* 3,3% nel gruppo placebo) e ha portato alla ospedalizzazione di 12 pazienti (*vs* 3 con placebo)[3]. Il rischio di iperkaliemia aumenta in presenza di ridotta funzionalità renale[2]. L'ipokaliemia (potassio < 3,5 mmol/l) è risultata invece meno frequente con eplerenone (8,4% *vs* 13,1%). Secondo la scheda tecnica (RCP), oltre alla iperkaliemia, gli eventi avversi che hanno interessato tra l'1% e il 10% dei pazienti sono capogiri, ipotensione, nausea, diarrea, rash e anormalità della funzionalità renale[2]. L'incidenza di ginecomastia è stata simile con eplerenone e placebo (0,5% *vs* 0,6%), così come l'incidenza di impotenza negli uomini (0,9% *vs* 0,9%) e di mastodinia nelle donne (0,1% *vs* 0,3%)[3].

Controindicazioni

L'eplerenone non va somministrato nei pazienti con una kaliemia superiore a 5mmol/l, una clearance della creatinina inferiore a 50ml/min o una insufficienza epatica grave (Child-Pugh C), nei pazienti che assumono diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio[2].

Interazioni

L'eplerenone viene metabolizzato principalmente dal CYP3A[4], di conseguenza i pazienti che assumono potenti inibitori di questo enzima (es. itraconazolo, ritonavir, claritromicina) non devono iniziare un trattamento col farmaco[2]. Nei pazienti in trattamento con inibitori deboli-moderati del CYP3A4 (es. eritromicina, diltiazem, verapamil, fluconazolo) il dosaggio di eplerenone non deve superare i 25mg al giorno[2].

L'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoina, iperico) con eplerenone non è raccomandato perché ne riduce significativamente i livelli plasmatici[2]. L'eplerenone non deve essere somministrato insieme al litio (per il rischio di tossicità da litio), ciclosporina e tacrolimus (che possono causare insufficienza renale e iperkaliemia)[2].

Costo

Il costo per il SSN nazionale di un anno di trattamento con eplerenone (50mg/die) è di 891 euro rispetto a 48 euro con spironolattone (*Aldactone* 25mg/die).

IN SINTESI...

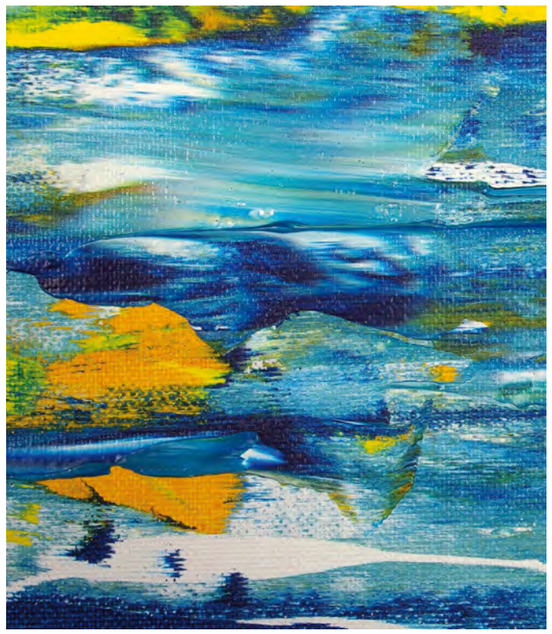
Nei pazienti che sviluppano una disfunzione sistolica ventricolare sinistra, complicata da insufficienza cardiaca nel post-infarto, il rischio di morte prematura è più alto rispetto ai pazienti con infarto miocardico non complicato. In questi pazienti, soprattutto in quelli con meno di 65 anni, l'eplerenone (un antagonista dell'aldosterone), iniziato entro 3-14 giorni dall'infarto, ha dimostrato di ridurre morbilità e mortalità. Il farmaco può causare iperkaliemia grave e di conseguenza richiede un adeguato monitoraggio. In teoria ci si può attendere che lo spironolattone sia efficace quanto l'eplerenone nel post-infarto, ma in assenza di studi comparativi diretti non è possibile indicare di sostituire l'eplerenone con lo spironolattone. L'impiego dell'eplerenone al di fuori delle indicazioni registrate (es. al posto dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca cronica) non è giustificato.

IL NOSTRO GIUDIZIO

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

Bibliografia

1. Eplerenone in *Martindale*. The Complete Drug Reference. 35th ed. *The Pharmaceutical Press* 2007; pag. 1149-50
2. Inspra. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
3. Pitt B et al Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 2003; *348*:1309-21 + letters *349*:88-9
4. Pitt B et al. Eplerenone reduces mortality after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Cardiol* 2005; *46*:425-31



Mirabegron

Betmiga - Astellas Pharma

30 compresse 25mg RP € 68,29
30 compresse 50mg RP € 68,29

Classe C del PTN

Indicazioni registrate: Trattamento sintomatico dell'urgenza, aumentata frequenza della minzione e/o incontinenza da urgenza in pazienti adulti con sindrome della vescica iperattiva

Dosaggio: 50mg una volta al giorno; 25mg nei pazienti con insufficienza epatica e/o renale lieve-moderata

Proprietà farmacologiche

Mirabegron è il primo di una nuova classe di farmaci, gli agonisti dei recettori adrenergici beta-3, registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dei sintomi dell'urgenza, aumentata frequenza della minzione e/o incontinenza da urgenza in pazienti adulti con sindrome della vescica iperattiva[1]. Stimolando i recettori beta-3 della vescica, mirabegron determina il rilassamento della muscolatura liscia, aumentando il volume medio di svuotamento per minzione e diminuendo la frequenza delle contrazioni che non portano allo svuotamento[2]. Dopo somministrazione per via orale della compressa a rilascio prolungato, mirabegron raggiunge il picco di concentrazione plasmatica tra le 3 e le 4 ore. Viene metabolizzato attraverso molteplici vie (dealchilazione, ossidazione, glucuronidazione e idrolisi) che vedono parzialmente coinvolti gli enzimi epatici CYP3A4 e CYP2D6: il 30% dei metaboliti non è farmacologicamente attivo. L'emivita è di circa 50 ore. L'eliminazione renale avviene principalmente attraverso la secrezione tubulare attiva insieme alla filtrazione glomerulare[2]. Nei pazienti con compromissione renale lieve (GFR da 60 a 89ml/min) e moderata (GFR da 30 a 59ml/min), i livelli ematici aumentano rispettivamente del 31% e 66%, rendendo necessario un dimezzamento della dose[2]. Analogo provvedimento va adottato nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (Classe A e B di Child-Pugh) nei quali le concentrazioni plasmatiche risultano aumentate del 19% e 65%[2].

Efficacia clinica

L'efficacia di mirabegron è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 12 settimane, che hanno incluso pazienti prevalentemente di sesso femminile (72%), con una età media di 59 anni, con sintomi di urgenza e frequenza associati a sindrome della vescica iperattiva[1,3,4]. Nei criteri di ingresso era previsto un numero minimo di 8 minzioni nelle 24 ore e 3 o più episodi di urgenza nei 3 giorni precedenti. La metà (52%) dei pazienti era già stata trattata in passato con farmaci antimuscarinici. Mirabegron è stato utilizzato alla dose di 50 e 100mg al giorno. In uno studio, 495 pazienti sono stati trattati con tolterodina a rilascio controllato (4mg/die) come controllo attivo (non come confronto)[3]. Le misure di esito principali erano rappresentate dalla variazione del numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore alla fine del trattamento e del numero medio di minzioni nelle 24 ore in base a un diario completato nell'arco di 3 giorni. End point secondari erano gli episodi di incontinenza da urgenza, il volume di svuotamento medio e la qualità della vita. Sono stati pubblicati solo i risultati di due studi[3,4]; il terzo è incluso del dossier registrativo dell'EMA[1]. I risultati relativi alla dose registrata di 50mg di mirabegron sono presentati nella *Tabella*.

Tabella. Studi clinici controllati in pazienti con sindrome della vescica iperattiva

	RCT[3]			RCT[4]		RCT[1]	
	placebo	mirabegron	tolterodina	placebo	mirabegron	placebo	mirabegron
Numero medio di episodi di incontinenza nelle 24 ore							
Valore basale	2,7	2,8	2,6	3,0	2,8	2,4	2,5
Variazione media	-1,2	-1,6	-1,3	-1,1	-1,5	-1,0	-1,4
Numero medio di minzioni nelle 24 ore							
Valore basale	11,7	11,6	11,5	11,5	11,8	11,5	11,7
Variazione media	-1,3	-1,9	-1,6	-1,1	-1,7	-1,2	-1,6

Al termine delle 12 settimane di trattamento, nei tre studi la variazione media rispetto al placebo negli episodi di incontinenza nelle 24 ore è stata di 0,4 rispetto ad un valore al basale di 3, mentre nel numero di minzioni, in media 12 al basale, la variazione è stata di 0,6 in due studi e 0,4 nel terzo. Tutte le differenze sono statisticamente significative, ma di scarsa rilevanza clinica. Uno degli RCT non riporta la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la continenza al termine del trattamento[4]. In un altro RCT, la differenza nella percentuale di responders (incontinenti all'inizio dello studio diventati continenti al termine) non è risultata diversa tra mirabegron e placebo (45% *vs* 41%)[3]. Il miglioramento della qualità di vita in riferimento alla salute è risultato significativo rispetto al placebo in alcuni parametri (capacità di affrontare il problema dell'incontinenza, livello di preoccupazione, qualità del sonno), ma non in altri (grado di interazione sociale)[4].

Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con mirabegron 50 mg nel corso dei tre studi clinici registrativi sono state tachicardia e infezioni del tratto urinario, che si sono verificare rispettivamente nell'1,2% e 2,9% dei pazienti[2]. Nei pazienti che avevano ricevuto mirabegron è stato osservato un aumento medio di un battito per minuto e di circa 1 mmHg di pressione arteriosa (sistolica/diastolica)[2]. Tra gli eventi avversi più gravi sono stati segnalati casi di fibrillazione atriale (0,2%). Per valutare la sicurezza di mirabegron è stato condotto uno studio della durata di 1 anno che ha coinvolto 2.444 pazienti con vescica iperattiva, l'81% dei quali aveva già partecipato ad uno studio precedente di 12 settimane[5]. Dopo un periodo di wash out di 2 settimane, i pazienti sono stati randomizzati a mirabegron (50mg e 100mg) o a tolterodina a rilascio controllato (4mg) L'end point primario era rappresentato dalla incidenza e dalla gravità degli eventi avversi correlati al trattamento. La percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento per la comparsa di effetti indesiderati è stata simile tra i due gruppi: 5,9% con mirabegron e 6,4% con tolterodina. Ad eccezione della secchezza della bocca, risultata più frequente con tolterodina (8,6% *vs* 2,3%), gli altri effetti indesiderati hanno avuto una incidenza simile[5].

Avvertenze

Nel corso degli studi clinici, la somministrazione di mirabegron non ha causato un prolungamento del tratto QT clinicamente rilevante, ma il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di prolungamento del QT o in trattamento con medicinali noti per aumentare l'intervallo QT in quanto esclusi dagli studi[2].

Costi

Il trattamento con mirabegron (50mg/die) ha un costo annuo di circa 819 euro, a totale carico del paziente. Un analogo trattamento con un anticolinergico, prescrivibile a carico del SSN, (es. tiotropio 4mg/die), ha un costo di circa 972 euro.

IN SINTESI...

Mirabegron è il primo di una nuova classe di farmaci, gli agonisti dei recettori adrenergici beta-3, registrato per il trattamento dei sintomi della vescica iperattiva. Sotto il profilo clinico, la sua efficacia è modesta: rispetto al placebo è in grado di ridurre meno di un episodio di incontinenza e una minzione scarsa ogni 2 giorni. Mancano confronti diretti, ma la sua efficacia sembra analoga a quella della tolterodina, rispetto alla quale, a fronte di una tollerabilità complessivamente sovrapponibile, può vantare una minore incidenza di secchezza della bocca. Al momento non è prescrivibile a carico del SSN.

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 Assessment Report. Mirabegron (Betmiga). Procedure no. EMEA/H/002388. www.ema.europa.eu
2. *Betmiga*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
3. Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; *62*:283-95
4. Nitti V et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; *189*:1388-95
5. Chapple CR et al. randomized, double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β3-adrenoceptor agonist in overactive bladder. *Eur Urol* 2013; *63*:296-305

DSM-5: una diagnosi e un farmaco non si negano a nessuno

FRANCESCO NONINO, NICOLA MAGRINI
Area Valutazione del Farmaco, WHO Collaborating Centre in Evidence-Based Research Synthesis and Guideline Development, Agenzia Sociale e Sanitaria, Regione Emilia Romagna

Tra le discipline mediche, la psichiatria è quella che più di altre basa la diagnosi su giudizi che implicano una forte componente di soggettività nella interpretazione di sintomi-problemi (al di là della pretesa oggettività di scale od algoritmi diagnostici), ed e' pertanto più esposta ad una forte variabilità diagnostica, prognostica e di strategie di intervento e di valutazione di esiti soggettivi piuttosto che su test biologici oggettivi, ed è pertanto più esposta a una scarsa riproducibilità diagnostica tra osservatori diversi. Il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), pubblicato a partire dal 1958 sotto l'egida della American Psychiatric Association (APA), rappresenta il documento di riferimento per la classificazione delle malattie mentali e, pur essendo nato come manuale a fini prevalentemente statistici, è negli anni diventato anche un riferimento per i clinici nella diagnostica delle condizioni psichiatriche, accanto all'analogo sistema di classificazione prodotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità: lo ICD (International Classification of Diseases) giunto alla 10° edizione, che riporta nel capitolo V una sezione dedicata alle malattie psichiatriche.

La quinta edizione del DSM[1] (aggiornamento della quarta edizione pubblicata nel 1994 e successivamente aggiornata nel 2000) è stata ufficialmente pubblicata nel maggio 2013, dopo approvazione da parte del comitato direttivo dell'APA, e già prima della sua uscita ha suscitato un acceso dibattito tra i membri del gruppo che ha redatto il documento e che ne difende i contenuti, e chi invece ne vede alcune importanti e sostanziali limitazioni sia di carattere generale, sia riguardo a tematiche specifiche. La discussione si è sviluppata vivacemente su riviste biomediche, di area psichiatrica e non: lanciando su PubMed il termine "DSM-5", anche filtrando i risultati (presenza del termine nel solo titolo dell'articolo, limite temporale a gennaio 2012) è possibile reperire oltre 150 pubblicazioni, gran parte delle quali discutono criticamente le implicazioni dei contenuti del documento, e si nota che riviste come *British Medical Journal*, *JAMA* e *New England Journal of Medicine*, pur non essendo focalizzate sulla psichiatria, hanno dedicato ampio spazio a questo argomento. L'eco della discussione è arrivato anche sui mezzi di informazione non medici, come il quotidiano *Washington Post*, sul quale il giornalista Peter Whoriskey ha redatto un articolo dai toni fortemente critici nei confronti degli autori del DSM-5, definiti come "psichiatri legati all'industria dei farmaci"[2].

Alcune perplessità sulla sua impostazione generale hanno da tempo alimentato la percezione che il DSM sia uno strumento inadeguato ad orientare la diagnosi in psichiatria. Thomas Insel, direttore del National Institute of Mental Health (NIMH) statunitense ha dichiarato che *"le diagnosi del DSM sono basate sul consenso riguardo a gruppi di sintomi clinici, senza alcuna misura obiettiva di laboratorio: i pazienti con malattie mentali meritano di meglio"* [3]. In questo senso il NIMH si è impegnato a lanciare un programma di orientamento della ricerca, The Research Domain Criteria volto a creare una base scientifica che consenta di informare le decisioni diagnostiche e terapeutiche in psichiatria attraverso riscontri sperimentali e riproducibili, anziché attraverso il semplice consenso tra esperti, analogamente a quanto già succede in altri campi della medicina[4].

Oltre a questi aspetti di carattere generale, le principali critiche rivolte al DSM-5 ruotano essenzialmente attorno a due elementi specifici: la tendenza alla medicalizzazione, cioè a etichettare come malattie anche condizioni che fanno parte delle normali esperienze psichiche di ognuna/o di noi, e il sospetto che conflitti di interesse, sia economici sia intellettuali, abbiano condizionato le scelte dei membri del comitato produttore del documento.

DSM-5 e medicalizzazione

> "Abbiamo stimato la prevalenza di malattie in modo totalmente descrittivo, senza considerare che molte di queste condizioni potrebbero essere reazioni normali anziché vere malattie, poiché non abbiamo analizzato il contesto in cui queste condizioni si sviluppavano. In una certa misura abbiamo medicalizzato una buona parte della tristezza, della paura e delle comuni esperienze umane."
> Robert Spitzer, psichiatra, coordinatore del gruppo produttore del DSM-III[3]

Alcune tra le critiche più severe al nuovo DSM, soprattutto in relazione al rischio di medicalizzazione, arrivano proprio dal mondo psichiatrico. A fare eco alla dichiarazione di Spitzer sopra riportata, Frank Farley, ex-presidente della APA, si dichiara preoccupato dalla "incessante produzione di patologie e dalla 'patologizzazione' degli estremi della normalità"[3].

La tendenza a trasformare condizioni normali in problemi psichiatrici va di pari passo con la sovra-diagnosi di condizioni i cui confini diventano meno definiti grazie a criteri diagnostici poco precisi, un processo definito come "inflazione diagnostica" e che ha come inevitabile conseguenza un aumento di diagnosi falsamente positive e di trattamenti non necessari.

Allen Frances, coordinatore del gruppo di lavoro che ha prodotto il DSM-IV, sostiene che *"la diagnosi psichiatrica sta attraversando un periodo di crisi e di incertezza, in quanto la demarcazione tra le normali preoccupazioni umane e la malattia mentale si fa sempre meno definita. Il DSM-III a suo tempo aveva già aperto le porte a diagnosi vaghe, producendo definizioni diagnostiche di situazioni che in realtà erano modeste accentuazioni di problemi quotidiani, come ad esempio depressione lieve, ansia generalizzata, ansia sociale, fobie semplici, disfunzioni sessuali, disturbi del sonno, etc…"* [5]. Dopo la pubblicazione del DSM-IV, sotto l'influsso di pressioni di mercato, si è assistito a un marcato aumento della frequenza di alcune condizioni psichiatriche "di moda". Basti pensare ad esempio al disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) la cui frequenza negli ultimi 20 anni è triplicata, o al tasso di autismo, aumentato di oltre 20 volte, o al disturbo bipolare, il cui tasso diagnostico negli USA è raddoppiato tra gli adulti e quadruplicato tra gli adolescenti in un solo decennio[5,6]. Lo sforzo di arginare l'inflazione diagnostica riscontrabile in precedenti versioni del DSM è stato secondo alcuni ignorato dalla task force del DSM-5 con il risultato che, sempre secondo Frances, *"i pazienti preoccupati per la propria salute riceveranno la diagnosi di 'disturbo psicosomatico', una normale reazione di lutto verrà diagnosticata come 'episodio depressivo maggiore', la smemoratezza dell'età senile sarà confusa con un 'disturbo cognitivo minore', gli scatti d'ira saranno definiti come 'disturbo da disregolazione dirompente dell'umore' (disruptive mood dysregulation disorder), gli eccessi alimentari diventeranno 'disturbo da alimentazione incontrollata' (binge eating disorder) e la già inflazionata diagnosi di disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività ora potrà essere facilmente applicata anche agli adulti, grazie a criteri ulteriormente allargati"* [5].

Reazione di lutto

> "La ricerca medica dovrebbe normalizzare il lutto, non medicalizzarlo."
> Richard Friedman, psichiatra, psicofarmacologo[7]

Uno degli aspetti del DSM-5 che ha suscitato il maggior numero di critiche è la modifica dei cosiddetti *'grief exclusion criteria'*, cioè dei criteri diagnostici che consentono di distinguere tra una normale reazione emotiva alla perdita di un familiare e una reazione depressiva patologica. Tra i criteri che consentono la diagnosi di 'episodio depressivo maggiore' nella precedente edizione del DSM veniva esplicitata la necessità che le reazioni psicologiche a impronta depressiva conseguenti alla perdita di una persona amata durassero per oltre 2 mesi dopo il decesso. La task force che ha redatto il DSM-5 ha eliminato questa clausola di esclusione, consentendo di estendere notevolmente il concetto di malattia nell'ambito di quella che è – secondo il comune buon senso e da parte di molti psichiatri - una normale reazione emotiva a un avvenimento stressante come la perdita di un proprio caro. A margine di questo criterio diagnostico il gruppo di lavoro ha aggiunto una precisazione, specificando che "per evitare la medicalizzazione di normali fluttuazioni dell'umore" la diagnosi dovrebbe essere fatta solo qualora i sintomi, a giudizio del medico, siano associati a un livello di stress o di limitazione funzionale tale da richiedere un intervento terapeutico: una affermazione generica e soggetta alla interpretazione personale, che non esclude la possibilità di applicare l'etichetta di "condizione psichiatrica" a una normale reazione di lutto.

Demenza

> *Secondo le modifiche del DSM-5 [n.d.r.]…* "le dimenticanze quotidiane tipiche dell'età senile verranno scambiate per '*Disordine Neurocognitivo Minore*' creando così una enorme popolazione di falsi positivi composta da persone non particolarmente a rischio di demenza. Dal momento che non esistono terapie efficaci per questa '*condizione*' (e nemmeno per la demenza), questa diagnosi non offre assolutamente alcun vantaggio (creando invece molta ansia) nemmeno per coloro con un autentico rischio di sviluppare successivamente una demenza."
> Allen Frances, psichiatra, coordinatore del gruppo produttore del DSM-IV[8]

Un altro esempio dell'orientamento verso la medicalizzazione del DSM-5 riguarda la diagnosi di demenza. La classificazione definisce come "disturbo cognitivo minore" un lieve declino in qualsiasi dominio della sfera cognitiva riferito dal paziente, dal medico o da un conoscente, qualora un test neuropsicologico formale riveli un valore alterato di oltre una deviazione standard rispetto ai valori normali. Applicando questa definizione circa il 16% della popolazione verrebbe automaticamente definita come malata, senza contare il rischio di un ulteriore aumento delle persone etichettate come affette da "disturbo cognitivo minore" legato alla imprecisione dei test per la memoria[9]. A questo proposito una metanalisi ha stimato che in una popolazione con una prevalenza di demenza del 6% un medico di medicina generale sarebbe in grado – utilizzando i comuni test cognitivi – di diagnosticare correttamente 4 nuovi casi di demenza ogni 100 persone

consecutivamente visitate, ma porrebbe una diagnosi falsamente positiva in altre 23[9]. Una recente revisione sistematica della letteratura, i cui dati sono stati preliminarmente presentati a Boston in occasione della Alzheimer's Association International Conference, mostra che lo screening di popolazione per la demenza non produce alcun beneficio clinico, a fronte di un importante onere economico. Per *contro*, non vi sono evidenze empiriche riguardo ai possibili impatti negativi che lo screening potrebbe avere sulle persone (come ad esempio ansia, depressione o discriminazione)[10,11]. Viene quindi da chiedersi se abbia un senso modificare i criteri diagnostici (mirando a una diagnosi più precoce) di una malattia per cui non esiste al momento né una cura né una efficace prevenzione, e i cui trattamenti farmacologici – pur rappresentando un grande onere economico per la sanità pubblica – hanno dimostrato una efficacia clinicamente modesta e limitata a esiti surrogati. Queste perplessità hanno spinto nel 2012 un gruppo di esperti di demenza del Regno Unito a scrivere una lettera aperta al primo ministro Cameron in risposta a un progetto governativo che prevedeva uno screening di popolazione da parte dei medici di medicina generale, sottolineando come non esistano basi scientifiche per giustificarne l'implementazione[12]. Secondo alcuni l'allargamento dei criteri diagnostici di demenza è spinto da importanti conflitti di interesse economici alimentati dall'industria farmaceutica e – in alcune realtà - anche politici, mirati al raggiungimento di un consenso popolare nella "lotta" a una malattia che spaventa più di qualsiasi altra la popolazione oltre i 55 anni di età[9].

Medicalizzazione e fattori di rischio: un problema non solo in psichiatria

La tendenza a modificare i criteri diagnostici delle malattie in modo da aumentare il numero di persone che possono essere definite "malate" - e quindi oggetto di cure farmacologiche - è comune in molte discipline mediche, e non solo in psichiatria. Già nel 1999, dopo che alcune società scientifiche statunitensi avevano proposto modifiche dei valori-soglia di parametri e criteri diagnostici in alcune comuni condizioni croniche, un gruppo di ricercatori aveva calcolato il potenziale impatto di queste modifiche sulla prevalenza delle relative malattie (soglia di colesterolo plasmatico nella diagnosi di ipercolesterolemia, valori pressori nella diagnosi di ipertensione arteriosa, valori glicemici nella diagnosi di diabete, etc.). Se fossero stati rigorosamente applicati tutti i criteri proposti relativamente a diabete, sovrappeso, ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa, circa tre quarti della popolazione adulta americana sarebbero stati dichiarati "malati" di almeno una delle 4 condizioni[13].

I criteri diagnostici vengono generalmente "allargati" con lo scopo dichiarato di migliorare i livelli di salute: abbassare le soglie che definiscono uno stato di malattia consente di aumentare il numero di persone che - ricevendo una diagnosi tempestiva – possono beneficiare di cure che ridurranno le conseguenze a lungo termine delle condizioni croniche. L'entità di tali benefici rimane tuttavia quasi sempre indeterminata o stimata in modo approssimativo, mentre gli eventuali rischi associati a prevalenze "gonfiate" delle malattie (diagnosi erroneamente positive con conseguente erogazione di cure inutili e potenzialmente dannose, stress per le persone sane etichettate come malate) non vengono mai considerati accuratamente, e in questo senso il DSM-5 non fa eccezione.

DSM-5 e conflitti di interesse, economici e non

> *I componenti del gruppo produttore del DSM-5 [n.d.r.]…* "sono stati accusati di avere un conflitto di interessi finanziario perché alcuni di loro hanno (minimi) legami con l'industria farmaceutica e perché molte modifiche apportate dal DSM-5 incrementeranno i profitti dell'industria farmaceutica (…). Io conosco le persone che hanno lavorato al DSM-5 e so che queste accuse sono false e ingiuste. Essi hanno preso alcune decisioni veramente sbagliate, ma lo hanno fatto in buona fede e non perché volessero aiutare le ditte farmaceutiche. Il loro non è un conflitto di interessi economico ma intellettuale, che origina dalla tendenza naturale che gli esperti altamente specializzati hanno a sopravvalutare le idee a cui sono affezionati e a voler espandere le proprie aree di interesse nella ricerca, ignorando le distorsioni originate dalla traslazione del DSM-5 alla pratica clinica quotidiana (particolarmente in medicina generale, dove avvengono l'80% delle prescrizioni di farmaci psichiatrici)." Allen Frances, psichiatra, coordinatore del gruppo produttore del DSM-IV[8]

Il sospetto che la stesura del DSM-5 possa essere stata condizionata da pressioni dell'industria farmaceutica, con lo scopo di allargare il bacino di pazienti potenzialmente candidabili a terapie farmacologiche, è stato oggetto di un articolo comparso sul *Washington Post* il 26 Dicembre 2012[2]. Analizzando le dichiarazioni di conflitti di interesse fornite da parte dei membri del comitato scientifico che ha redatto il DSM-5, il giornalista Peter Whoriskey fa notare come 8 degli 11 componenti del gruppo di lavoro che ha proposto l'abolizione delle clausole limitative relative al lutto hanno dichiarato conflitti di interesse economici con industrie farmaceutiche, tra le quali anche la Glaxo Wellcome, sponsor di un piccolo studio (22 pazienti) il cui scopo era di valutare se il bupropione a rilascio modificato (*Wellbutrin ©*) poteva essere utilizzato per trattare i sintomi depressivi associati al lutto definiti dal DSM-IV. Gli autori, nonostante la debolezza dei risultati dello studio (assenza di randomizzazione e di un gruppo di controllo, esiguità del campione) concludevano che essi "sfidano la nozione prevalente secondo cui il lutto così come definito dal DSM-IV non dovrebbe essere trattato"[14] . Nell'articolo sul *Washington Post* viene sottolineato inoltre che il membro del gruppo che ha scritto la proposta di modifica della clausola era anche primo autore del suddetto studio[2].

Il sospetto che le decisioni del gruppo siano state influenzate da interessi economici origina anche dallo

scarso rigore della politica sui conflitti di interesse che la task force DSM-5 ha adottato. I limiti che configurano un conflitto di interessi economico sono infatti discutibili e non in linea con quanto raccomandato dagli standard comunemente adottati da parte di gruppi di questo livello. Secondo la *policy* adottata dalla task force del DSM-5, ricevere dalle industrie fino a 10.000 dollari all'anno o possedere titoli azionari di aziende farmaceutiche fino a 50.000 dollari non configurano un conflitto di interessi. Pur essendo – come dichiara David Kupfer, coordinatore della task force DSM-5 – *"più stringenti di quelli adottati dalla maggior parte delle istituzioni accademiche, dallo staff del National Institute of Health e dagli advisory boards della FDA"*[3], essi non rispettano certamente le indicazioni fornite da un rapporto dello Institute of Medicine (IOM) del 2009, che invita a escludere i membri con conflitti di interesse dai gruppi che elaborano raccomandazioni, o quanto meno a limitarne il numero a una minoranza, e ad affidare il coordinamento del gruppo a un chairman privo di conflitti di interesse[15].

In risposta al crescente problema dei legami tra industria e comunità scientifica, e vista la necessità di garantire una ricerca obiettiva e non condizionata da interessi economici, anche il National Institute of Health (NIH) dal 2012 ha adottato una normativa sui finanziamenti pubblici per la ricerca i cui parametri sono ben più stringenti di quella adottata da parte della task force DSM-5: entrate per 5.000 o più dollari all'anno e qualsiasi partecipazione azionaria in seno all'industria farmaceutica sono la soglia per identificare un "interesse finanziario significativo"[16].

Il condizionamento che i conflitti di interesse economici producono sulle decisioni di gruppi di lavoro è comune in molte discipline mediche, non solo in psichiatria. La presenza di conflitti di interesse è frequente tra i professionisti che producono documenti finalizzati a orientare le scelte dei medici, ed è spesso associata ad una tendenza a modificare i criteri diagnostici in modo da aumentare il numero di persone che possono essere definite "malate" e quindi oggetto di cure farmacologiche. Uno studio svolto in USA e focalizzato su linee guida cliniche riguardanti condizioni morbose comuni (come ad esempio l'ipertensione arteriosa e la malattia di Alzheimer) ha evidenziato che vi è una tendenza prevalente a modificare i criteri diagnostici in modo da allargarne le definizioni, ad esempio definendo stati di "pre-malattia", o abbassando le soglie dei test diagnostici raccomandandone un utilizzo più precoce. Allo stesso tempo lo studio mostra che la maggioranza (75%) dei membri di panel produttori di raccomandazioni dichiarano conflitti di interesse economici. Tra i gruppi di lavoro che questo studio ha considerato ve ne sono 2 tra quelli che hanno elaborato il DSM-5: i sottogruppi ADHD e disturbo bipolare/depressione, che annoverano complessivamente 21 membri, 13 dei quali hanno dichiarato conflitti di interesse con industrie farmaceutiche. Una analisi puntuale dei conflitti di interesse dichiarati dagli specialisti mostra una prevalenza delle ditte che producono proprio i farmaci utilizzati nella malattia oggetto della linea guida. Gli autori dello studio sottolineano anche che i criteri suggeriti dallo IOM nel 2009 per ridurre la prevalenza di conflitti di interesse all'interno dei gruppi di lavoro non sembrano essere rispettati; se si confrontano i documenti pubblicati prima e dopo i rapporti IOM, non si osservano infatti differenze nelle proporzioni di membri che dichiarano conflitti[17].

Conflitti di interesse intellettuali

C'è invece chi, come Allen Frances (vedi box in apertura di questo paragrafo), sostiene che le decisioni dei componenti della task force DSM-5 sono state condizionate non tanto da conflitti di interesse economici, ma piuttosto da conflitti di tipo intellettuale.

E' noto che all'interno di gruppi di lavoro a prevalenza mono-specialistica si possono creare derive di interesse orientate su argomenti specifici, e da molte parti viene raccomandato di includere tra i membri anche figure non specialistiche e non cliniche, per evitare che i pareri vengano influenzati da componenti le cui ricerche e relative pubblicazioni riguardano l'argomento oggetto di discussione[18,19,20]. In questo senso è stato avanzato il sospetto che i membri della task force del DSM-5 abbiano aumentato in modo autoreferenziale il numero di malattie elencate nel documento basandosi su interessi personali anziché su solide prove scientifiche, sospetto alimentato anche dal rifiuto di sottoporre il documento a un processo di revisione da parte di membri esterni indipendenti sottoscritto da oltre 50 associazioni per la

salute mentale, adducendo come motivazione una urgenza nei tempi di pubblicazione[5].
Il rischio che alcuni ricercatori attribuiscano una importanza sproporzionata ad argomenti oggetto di pubblicazioni da essi stessi prodotte è stato sottolineato a proposito delle raccomandazioni di linee guida cliniche[21] e ribadito anche da alcuni tra i detrattori del DSM-5. Nel suo libro *The Book of Woe—The DSM and the Unmaking of Psychiatry* lo psicoterapeuta statunitense Gary Greenberg usa toni fortemente critici nei confronti del DSM-5, sostenendo che la presenza in esso di alcuni disturbi dipende largamente da interessi personali di singoli membri del comitato, i quali approfittano del proprio ruolo decisionale per far comparire diagnosi prive di basi scientifiche[22].

Conclusione

Pur essendo nato come manuale statistico e classificatorio, il DSM si è imposto anche come strumento diagnostico in ambito clinico e rischia ora - anche a causa di una inadeguata gestione dei conflitti di interesse dei membri del gruppo che lo produce - di favorire la medicalizzazione di condizioni di per sé non patologiche, pur in presenza di evidenze scarse e di bassa qualità.
Questa tendenza crea vantaggi per chi produce e vende i farmaci, aumentando sia il bacino di persone potenzialmente candidabili a terapie farmacologiche sia il grado di dipendenti da risposte-strumenti medici, anche quando i problemi hanno radici, e possono trovare eventualmente risposte, nelle condizioni di vita personali e in carenze-bisogni di reti sociali, individuali e collettive, che potrebbero offrire più opportunità di recupero di autonomia.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association 2013 – The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition. http://www.dsm5.org/ (accesso 18 ottobre 2013)
2. Whoriskey P. Antidepressants to treat grief? Psychiatry panelists with ties to drug industry say yes. Washington post, December 26, 2012. http://articles.washingtonpost.com/2012-12-26/business/36015527_1_drug-companies-antidepressants-wellbutrin (accesso 18 ottobre 2013)
3. Gornall J. DSM-5: a fatal diagnosis? *BMJ* 2013; *346*:f3256
4. National Institute of Health, Research Domain Criteria 2011 - http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml (accesso 18 ottobre 2013)
5. Frances A. The New Crisis in Confidence in Psychiatric Diagnosis. *Ann Intern Med* 2013; *159*(3):221-2
6. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry* 2007; *64(9)*:1032-9
7. Friedman RA. Grief, depression, and the DSM-5. *N Engl J Med* 2012; *366*(20):1855-7
8. Allen Frances. DSM-5 Is a Guide, Not a Bible: Simply Ignore Its 10 Worst Changes. Huffington Post, posted 12/03/2012 6:42 pm. http://www.huffingtonpost.com/allen-frances/dsm-5_b_2227626.html (accesso 7 novembre 2013)
9. Le Couteur DG, Doust J, Creasey H, Brayne C. Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *BMJ* 2013; *347*:f5125
10. Hawkes N. Systematic review finds no benefits to population screening for dementia. *BMJ* 2013; *347*:f4638
11. Lin J, O'Connor E, Rossom R, Perdue L, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;*159*:601-12
12. Brunet MD, McCartney M, Heath I, Tomlinson J, Gordon P, Cosgrove J, Deveson P, Gordon S, Marciano SA, Colvin D, Sayer M, Silverman R, Bhattia N. There is no evidence base for proposed dementia screening. *BMJ* 2012; *345*:e8588
13. Schwartz LM, Woloshin S. Changing disease definitions: implications for disease prevalence. Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Eff Clin Pract* 1999; *2(2)*:76-85
14. Zisook S, Shuchter SR, Pedrelli P, Sable J, Deaciuc SC. Bupropion sustained release for bereavement: results of an open trial. *J Clin Psychiatry* 2001; *62(4)*:227-30
15. Bernard Lo and Marilyn J. Field, Editors; Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice; Institute of Medicine 2009. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12598 (accesso 18 ottobre 2013)
16. National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. 42 CFR Part 50, 45 CFR Part 94 Responsibility of Applicants for Promoting Objectivity in Research for which Public Health Service Funding is Sought and Responsible Prospective Contractors. 2012. http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-08-25/pdf/2011-21633.pdf (accesso 18 ottobre 2013)
17. Moynihan RN, Cooke GPE, Doust JA, Bero L, Hill S, et al. Expanding Disease Definitions in Guidelines and Expert Panel Ties to Industry: A Cross-sectional Study of Common Conditions in the United States. *PLoS Med* 2013; *10(8)*:e1001500
18. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999; *318(7183)*:593-6
19. Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA* 2009; *301(8)*:868-9
20. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, Kearon C, Crowther M, Gutterman D, Lewis SZ, Nathanson I, Jaeschke R, Schünemann H. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med* 2010; *152(11)*:738-41
21. Hirsh J, Guyatt G. Clinical experts or methodologists to write clinical guidelines? *Lancet* 2009; *374(9686)*:273-5
22. Greenberg G. The Book of Woe—The DSM and the Unmaking of Psychiatry. Blue Rider Press, 2013

La comunicazione fuorviante in medicina

A Scuola di Mostro: ovvero, come aumentare la rilevanza dei risultati della ricerca

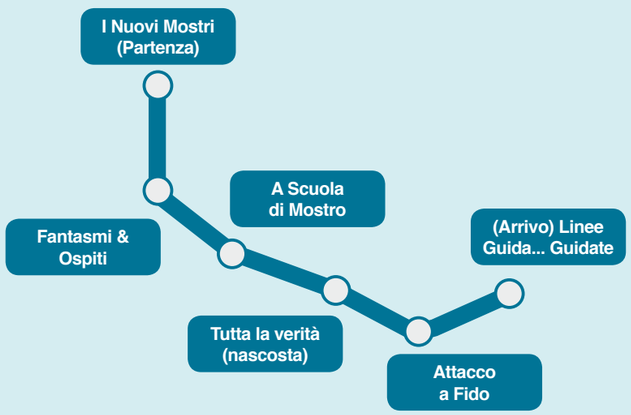
EMILIO MAESTRI[1,2], GIULIO FORMOSO[1]
[1]Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - [2]Azienda Sanitaria Locale di Reggio Emilia

Dopo un primo articolo introduttivo, quasi una descrizione dell'itinerario che ci aspetta[1] (vedi *figura* a sotto) il viaggio attraverso la mistificazione e le tecniche di convincimento sui Medici ha toccato la stazione dei fantasmi e degli ospiti illustri (quelli la cui autorevolezza viene usata per dare peso alle pubblicazioni scientifiche)[2]; con questo terzo contributo vengono esposte alcune tecniche consolidate per presentare (in modo distorto o parziale) i risultati in modo che possano essere facilmente fraintesi, estendendo la applicabilità del trattamento a categorie di persone che non ne hanno ottenuto beneficio nello studio.
Peccati solo in apparenza veniali minano le basi della credibilità della ricerca e la trasferibilità dei suoi risultati. Riconoscere le "tecniche consolidate" che li generano può darci qualche strumento in più per evitare di trasferire il raggiro sui nostri pazienti.

Patti chiari....

Una premessa è necessaria: ciò che è pubblicato rappresenta in genere solo la parte migliore della ricerca effettuata; quella meno "appealing" viene, se possibile, nascosta. In un prossimo contributo analizzeremo l'impatto di queste "verità nascoste". Ma intanto proseguiamo con il ragionamento su come sono presentati i risultati degli studi. La chiarezza del metodo scientifico applicato, del disegno di uno studio rappresenta il fondamento su cui si basa la affidabilità dei risultati dello studio stesso. Questo concetto è vero per qualsiasi tipo di studio, sia osservazionale che – soprattutto – sperimentale ed è un assunto che - se non verificato (o verificabile) - rende impossibile l'applicazione dei risultati dello studio nella clinica.
Nell'interpretazione degli studi e delle loro implicazioni spesso si sorvola sulla scarsa corrispondenza delle popolazioni sulle quali i trattamenti sono sperimentati, rispetto a quelle trattate nella pratica clinica quotidiana, e sulla scarsa esplicitazione delle caratteristiche delle popolazioni studiate. Eppure tutto ciò sareb-

È importante leggere accuratamente le caratteristiche della popolazione studiata, per capire se i risultati ottenuti possono essere utilmente trasferiti dallo studio ai nostri assistiti.



Il percorso tra le presenze "mostruose" tocca diversi argomenti come stazioni di un viaggio. Per certi versi è simile alla «giostra della paura» che si vedeva nelle fiere patronali alcuni lustri fa.
Era palesamente un gioco che si concludeva con una risata, mentre in questo serraglio di mostri è in gioco la nostra professionalità e la salute dei nostri assisititi.

be importante per decidere se i risultati descritti sono trasferibili alla "nostra" popolazione in generale o al "nostro" paziente in particolare. Questi sono concetti talmente noti e condivisi che non può non stupire il fatto che essi vengano così tante volte disattesi.

Che cosa trasferire dagli studi alla pratica?

La prima preoccupazione di chi legge un articolo dovrebbe essere quella di capire se gli assistiti ai quali intendiamo proporre il trattamento studiato sono simili alla popolazione valutata nel trial e se sia possibile quindi trasferire a questi le attese di efficacia del trattamento.
È vero che ci viene solitamente in aiuto qualche tabella che sintetizza le caratteristiche della popolazione studiata, ma è altrettanto vero il fatto che la sezione Materiali e Metodi – complici le dimensioni ridotte dei caratteri di stampa – è spesso "saltata" dal lettore che tende di più a concentrarsi sugli accattivanti grafici dei risultati o sugli scorrevoli riassunti dove non di rado vengono elegantemente omessi i lati scomodi dello studio.
Alla lettura attenta delle caratteristiche dei soggetti studiati risulta il più delle volte che il paziente che vorremmo curare possiede un profilo di salute diverso da quello descritto per le popolazioni studiate e quindi la trasferibilità dei risultati di quello studio è da considerare limitata.

Un esempio viene dallo studio LIFE[3] dove il losartan risulta più efficace dell'atenololo nella prevenzione di eventi in una popolazione di pazienti ipertesi affetti da ipertrofia cardiaca: questa caratteristica rende scarsamente trasferibili i risultati dello studio alla popolazione generale degli ipertesi dove l'ipertrofia cardiaca alla diagnosi è presente solo nel 25%.
Un altro esempio molto più attuale viene dai recenti studi sui nuovi anticoagulanti orali: i problemi importanti di trasferibilità sono addirittura due[4,5,6]. Il primo è rappresentato dalla età delle popolazioni studiate che - con una media di poco superiore ai 70 anni in tutti i tre studi - relega al 5-10% della casistica la proporzione di pazienti ottuagenari che nella realtà clinica sono invece una fetta molto importante delle popolazioni trattate: viste le caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali che li rendono problematici nei pazienti con una funzione renale compromessa, è azzardato trasferire ai pazienti più anziani i risultati conseguiti in una popolazione consistentemente più giovane. Il secondo problema di trasferibilità deriva dai poco lusinghieri risultati ottenuti con gli anticoagulanti antagonisti della vitamina K nei gruppi di controllo. È chiaro come un gruppo di confronto trattato in modo non ottimale (al di sotto degli standard normalmente conseguiti nei Centri della Regione Emilia Romagna) tenda a fare risaltare l'efficacia del farmaco in studio; sorgono tuttavia perplessità sulla trasferibilità dei risultati di questi studi alla nostra realtà[7].

L'importanza dell'analisi della trasferibilità riguarda soprattutto la "confusione" del rischio, cioè il trasferimento inappropriato dei risultati conseguiti in una popolazione a rischio elevato su una popolazione a rischio inferiore. Come dire: il trattamento giusto alla popolazione sbagliata. La maggior parte degli esiti favorevoli in area preventiva viene ottenuta in prevenzione secondaria, cioè in popolazioni di pazienti che hanno già fatto registrare un evento: per es. un ictus, un infarto, una frattura. In questi soggetti, a rischio elevato di recidiva del problema, esistono prove di efficacia in favore di diversi trattamenti nel ridurre la probabilità di un secondo evento. Tuttavia è inappropriato trasferire il risultato di efficacia a persone che presentano un fattore di rischio ma senza eventi pregressi. Eppure è spesso così: le prove dell'efficacia antifratturativa dei bisfosfonati provengono principalmente da studi in prevenzione secondaria, in donne o uomini (pochi) che avevano già subito una frattura: al contrario questi farmaci vengono utilizzati principalmente in prevenzione primaria, in persone che posseggono solo un fattore di rischio (la demineralizzazione) per le quali i risultati sono limitati a studi su esiti surrogati (il valore densitometrico).
L'impressione generale di medici e pazienti è che i farmaci siano efficaci: le fratture nelle persone di 50-60 anni sono davvero rare... in effetti i trattamenti preventivi figurano molto bene quando il rischio è basso o inesistente....

> I nuovi anticoagulanti orali sono stati sperimentati su campioni molto numerosi, ma che generalmente non hanno incluso le popolazioni di anziani per le quali sono più spesso utilizzati. I dati sui pazienti >80 anni sono limitati ed i nuovi anticoagulanti sono stati confrontati con gruppi di controllo sottoposti ad un trattamento subottimale.

> L'efficacia antifrattura dei farmaci per l'osteoporosi è stata sperimentata quasi esclusivamente in donne già fratturate: i dati in prevenzione primaria sono molto limitati. Eppure circa il 90% della prescrizione avviene in donne senza anamnesi di frattura...

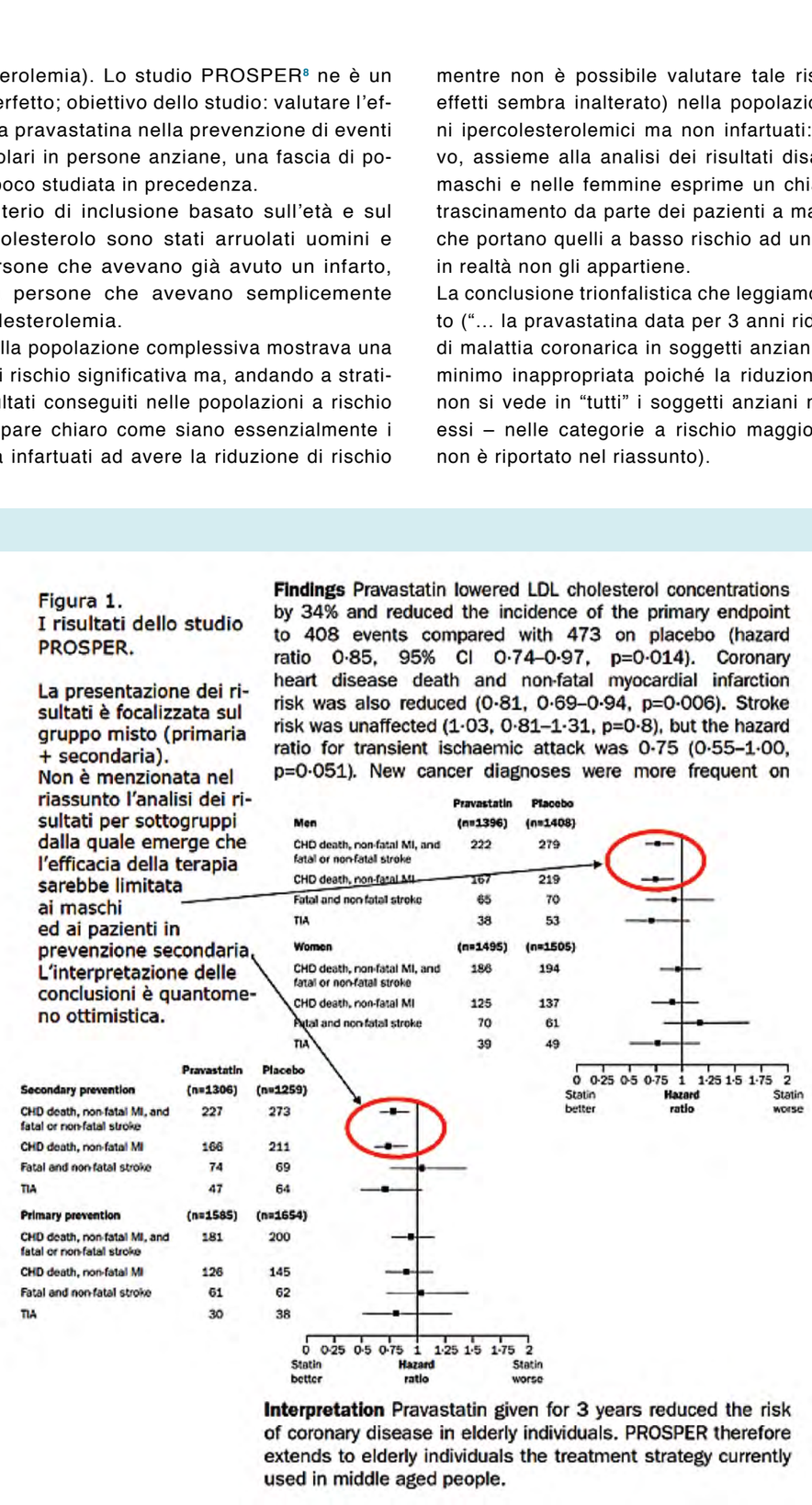
Popolazioni miste

Uno scenario molto diffuso nell'ambito della ricerca clinica è il reclutamento di popolazioni miste: vengono rispettati criteri di esclusione e di inclusione ma della casistica fanno parte pazienti a rischio elevato che hanno già sofferto di un evento (p.es. un infarto) assieme a soggetti a minor rischio dei quali condividono solo i criteri di inclusione (es. l'età e l'ipercolesterolemia). Lo studio PROSPER[8] ne è un esempio perfetto; obiettivo dello studio: valutare l'efficacia della pravastatina nella prevenzione di eventi cardiovascolari in persone anziane, una fascia di popolazione poco studiata in precedenza.
Con un criterio di inclusione basato sull'età e sul livello di colesterolo sono stati arruolati uomini e donne, persone che avevano già avuto un infarto, assieme a persone che avevano semplicemente una ipercolesterolemia.
L'analisi della popolazione complessiva mostrava una riduzione di rischio significativa ma, andando a stratificare i risultati conseguiti nelle popolazioni a rischio diverso, appare chiaro come siano essenzialmente i pazienti già infartuati ad avere la riduzione di rischio mentre non è possibile valutare tale rischio (che in effetti sembra inalterato) nella popolazione di anziani ipercolesterolemici ma non infartuati: questo rilievo, assieme alla analisi dei risultati disaggregati nei maschi e nelle femmine esprime un chiaro effetto di trascinamento da parte dei pazienti a maggior rischio che portano quelli a basso rischio ad un risultato che in realtà non gli appartiene.
La conclusione trionfalistica che leggiamo nel riassunto ("... la pravastatina data per 3 anni riduce il rischio di malattia coronarica in soggetti anziani ...") è come minimo inappropriata poiché la riduzione del rischio non si vede in "tutti" i soggetti anziani ma solo – tra essi – nelle categorie a rischio maggiore (e questo non è riportato nel riassunto).

Figura 1.
I risultati dello studio PROSPER.

La presentazione dei risultati è focalizzata sul gruppo misto (primaria + secondaria).
Non è menzionata nel riassunto l'analisi dei risultati per sottogruppi dalla quale emerge che l'efficacia della terapia sarebbe limitata ai maschi ed ai pazienti in prevenzione secondaria. L'interpretazione delle conclusioni è quantomeno ottimistica.

Findings Pravastatin lowered LDL cholesterol concentrations by 34% and reduced the incidence of the primary endpoint to 408 events compared with 473 on placebo (hazard ratio 0·85, 95% CI 0·74–0·97, p=0·014). Coronary heart disease death and non-fatal myocardial infarction risk was also reduced (0·81, 0·69–0·94, p=0·006). Stroke risk was unaffected (1·03, 0·81–1·31, p=0·8), but the hazard ratio for transient ischaemic attack was 0·75 (0·55–1·00, p=0·051). New cancer diagnoses were more frequent on



Interpretation Pravastatin given for 3 years reduced the risk of coronary disease in elderly individuals. PROSPER therefore extends to elderly individuals the treatment strategy currently used in middle aged people.

Dallo studio HIP un altro esempio nel fertile campo dell'osteoporosi. In donne anziane e con demineralizzazione ossea grave è stato valutato per 3 anni l'effetto del risedronato (5 mg/die *contro* placebo) sulle fratture del femore. L'analisi dei risultati nel campione complessivo mostrava una riduzione di rischio significativa dopo 3 anni di trattamento ma, anche in questo caso di arruolamento di popolazioni miste (prevenzione primaria e secondaria) la significatività era raggiunta nel sottogruppo di donne che avevano già subito una frattura mentre nel sottogruppo che non aveva mai subito fratture, il trattamento produceva una riduzione di rischio non significativa. Anche per questo "paper" le conclusioni del riassunto sono scritte in modo di dimenticare questo particolare, magnificando l'effetto protettivo in genere[9].

Popolazione	Fratture d'anca: % a 3 anni		
	Placebo	Risedronato (NNT)	
Casistica complessiva 5445 donne età 70-79 anni T score: media -3,7	3,2	1,9	(77)
Prevenzione secondaria 1703 donne con frattura vertebrale al reclutamento*	5,7	2,3	(29)
Prevenienza primaria 2648 donne senza fratture*	1,6	1,0	

* i dati sulle fratture vertebrali al reclutamento erano disponibile solo per 4351 donne

Nella popolazione mista il risedronato riduce significamente il rischio: devono essere trattare 77 donne per 3 anni per evitare una frattura di femore

In prevenzione secondaria l'effetto preventivo è più evidente: basta trattare 29 donne per 3 anni per evitare una frattura

In prevenzione primaria il risedronato non risulta efficace nel prevenire la frattura di femore.

Esiti surrogati o rilevanti?

Sembra strano ma, ad oltre 10 anni dall'inizio del terzo millennio, assistiamo ancora al fenomeno di farmaci spacciati come efficaci anche se sostenuti solo da studi su esiti "surrogati". Gli esempi sono innumerevoli: anti-ipertensivi che abbassano la pressione ma dei quali nulla si sa rispetto agli eventi cardiovascolari; farmaci per l'osteoporosi che migliorano la densità ossea senza la dimostrazione di una riduzione del rischio di frattura; oppure prodotti ipolipemizzanti che in prevenzione primaria riducono i lipidi ma non gli infarti.
Siamo tutti consapevoli del fatto che nel piano di sviluppo di un farmaco c'è una fase anche per gli studi sugli esiti surrogati: fino a questa fase il farmaco può essere promettente, ma l'efficacia che interessa davvero il clinico è quella degli esiti importanti: per questo è meglio attendere che la promessa venga mantenuta. La memoria dei fluoruri che miglioravano la densità ossea, ma che inducevano un aumento del rischio di frattura[10] o dei vasodilatatori che riducevano la pressione arteriosa, ma aumentavano il rischio di scompenso[11] o degli antiaritmici che aumentavano la mortalità[12] non possono essere archiviati e dimenticati.

Esiti principali o secondari?

L'affidabilità di uno studio si basa su un progetto accurato dove vengono identificati gli esiti principali che i ricercatori si propongono di modificare con l'intervento. Stimando il beneficio che, con accurate analisi preliminari, è ragionevole attendersi nel gruppo sottoposto al trattamento attivo, i ricercatori determinano il numero di persone da includere nello studio, necessario per potere rilevare questo eventuale beneficio nel periodo di tempo dello studio. L'esito (o gli esiti) su cui viene in pratica progettato lo studio rappresenta l'esito "principale"; gli altri parametri comunque monitorabili vengono definiti "secondari" non perché di minore importanza, ma perché le caratteristiche dello studio - decise "su misura" per l'esito principale - potrebbero non essere altrettanto appropriate per rilevare modifiche per gli altri esiti. È contemplato che nel corso della ricerca possano esservi rilievi che inducano a modificarne il protocollo, ma – nella massima trasparenza – queste modifiche dovrebbero essere "registrate" (esistono appositi registri degli studi clinici per aumentare la trasparenza della ricerca) e menzionate nella pubblicazione dello studio.
In alcuni studi purtroppo le cose non vanno in questo modo perché non è infrequente che l'esito primario non venga conseguito (es. la riduzione di eventi cardiovascolari) ma risulti significativa la riduzione di un altro esito secondario (es. i ricoveri ospedalieri), sul quale vengono successivamente puntati i riflettori ma per il quale lo studio – progettato per l'esito principale - potrebbe non essere adeguato. L'obbligatorietà di registrare i protocolli sperimentali presso registri di consultazione pubblica ha consentito di individuare numerosi casi di difformità tra il protocollo sperimentale e le modalità di presentazione dei risultati pubblicati. In quest'ambito (ed in molti altri…) ha fatto scuola il "caso Neurontin"[13]. Da una revisione che confrontava i risultati pubblicati (e non) con i protocolli originari in 20 studi su indicazioni off label, sui 12 studi pubblicati solo in 4 casi esisteva una effettiva corrispondenza tra l'esito primario come pubblicato e quello indicato nel protocollo e addirittura in 5 studi dell'esito primario indicato nel protocollo non vi era traccia. Quando per un esito primario non veniva conseguita la significatività statistica, lo studio non veniva pubblicato oppure l'esito non veniva menzionato nell'articolo pubblicato. Dei 28 esiti primari pubblicati, 12 erano stati introdotti ex novo, non essendo inclusi nei protocolli originali. Dei 180 esiti secondari inclusi nei protocolli originali dei 12 studi pubblicati ben 122 scompaiono, non menzionati negli articoli, mentre ne compaiono 25 non elencati nei protocolli registrati senza che venisse fatta la menzione – come correttezza avrebbe voluto - di analisi "post-hoc". Solo in uno degli 8 studi non pubblicati il trattamento aveva conseguito la significatività statistica per l'esito primario: il destino dei risultati non graditi viene guidato molto spesso nell'oblio e solo un procedimento processuale (nel quale la ditta fu condannata a pagare 142 milioni di dollari per aver riportato selettivamente o distorto i risultati degli studi clinici) ha consentito di svelare risvolti che altrimenti sarebbero rimasti ben custoditi negli archivi dell'industria[14]. Se analizziamo le conclusioni contrastanti tra la Linea guida Canadese della Canadian Pain Society[15] (basata sui dati pubblicati) e la revisione dell'Organismo rego-

The Neurontin Legacy — Marketing through Misinformation and Manipulation

C. Seth Landefeld, M.D., and Michael A. Steinman, M.D.

Tabella 1. Studi su gabapentin per indicazioni off-label: alcuni numeri da un'analisi su 20 studi effettuati[11]

Studi pubblicati (12/20)	
Esiti favorevoli	12/12 studi
Corrispondenza risultati-protocollo	4/12 studi
siti principali "nuovi"	12/28 esiti pubblicati
Esiti principali scomparsi	5/28 esiti da protocollo
Esiti secondari "nuovi"	12/93 esiti pubblicati
Esiti secondari scomparsi	122/180 esiti da protocollo
Studi non pubblicati (8/20)	
Esiti favorevoli	1/8
Da questa revisione emergono due problemi principali: 1. la mancata pubblicazione del 40% degli studi (quasi tutti con esito sfavorevole) 2. la inquietante disinvoltura con la quale si cambiano le carte in tavola spacciando come ottenuti su esiti principali i risultati che possedevano una qualsivoglia significatività statistica ed occultando gli esiti "falliti"	

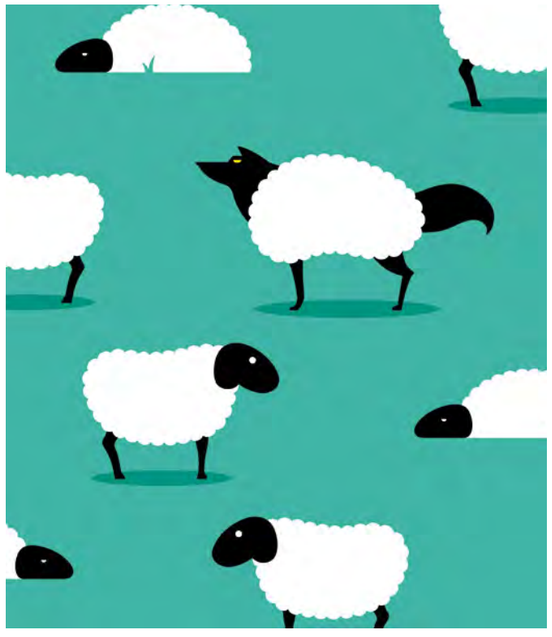
latorio nazionale[16] (che includeva anche i risultati degli studi non pubblicati) sull'impiego del pregabalin nel dolore della neuropatia diabetica, ancora una volta emerge come il giudizio clinico dovrebbe basarsi anche su risultati di studi già conclusi che attendono, nel limbo degli archivi, una pubblicazione che probabilmente non avverrà mai. Il problema dei risultati degli studi non pubblicati sarà oggetto di un'analisi approfondita in uno dei prossimi contributi.

Ancora una volta….

Ancora una volta, leggere con attenzione si conferma l'arma di difesa migliore per evitare di attribuire ad un trattamento una efficacia terapeutica mai dimostrata. Ovviamente è impossibile per il "singolo" medico avere tutto il tempo per la analisi critica di tutto quanto gli interessa, e qui si conferma importante una attività coordinata di revisioni secondarie indipendenti. Forse i sistemi sanitari dovrebbero adoperarsi per supportare i medici con informazioni reperite e valutate in modo sistematico, per offrire il punto di vista della sanità pubblica con l'obiettivo della salvaguardia e della cura della salute. Altrimenti, i medici rischiano di essere esposti solo o prevalentemente al punto di vista di chi produce farmaci e interventi sanitari, sia (come abbiamo discusso qui) attraverso la selezione e la manipolazione dei risultati della ricerca, sia attraverso il trasferimento di questa ricerca con una capillare attività di informazione scientifica portata direttamente negli ambulatori. Per l'informazione di parte pubblica non sarà mai possibile avere un grado di penetrazione paragonabile a quello dell'industria, che investe mediamente un quarto dei suoi ricavi (che sono in continuo aumento) in attività di marketing e meno della metà nella ricerca di nuovi farmaci[17]. Ma la situazione potrebbe notevolmente migliorare con la pubblicazione dei risultati di tutti gli studi, anche di quelli con esito sfavorevole[18] (come vedremo nel prossimo contributo di questa serie), e con un atteggiamento più rigoroso dei comitati redazionali (troppo spesso forti coi deboli e deboli coi forti) attraverso la rinuncia a pubblicare manoscritti di studi dove emergono contrasti palesi tra i risultati ed il protocollo registrato o tra il riassunto e la sezione dei risultati. È diritto dei pazienti potersi fidare di medici adeguatamente informati con dati per i quali l'influenza dei conflitti di interesse sia il più possibile ridotta.

Bibliografia

1. Maestri E, Formoso G. L'evoluzione della specie. *Informazioni sui Farmaci* 2013; *37*:26-28
2. Maestri E, Formoso G. Storie di fantasmi ed ospiti illustri alla corte del (fa)Re Ricerca: come ti costruisco un pozzo di scienza. *Informazioni sui Farmaci* 2013; *37*:53-56
3. Dahlof B et al Cardiovascular Morbilityand mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; *359*:1003
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al .Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; *361*:1139-51
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; *365*:883-91
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators.Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15; *365(11)*:981-92
7. Gruppo di lavoro multidisciplinare della Regione Emilia-Romagna. Documento Regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare Regione Emilia Romagna 2013
8. Shepherd J, Blauw GJ, MurphyMB et al Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial *Lancet* 2002; *360*:1623-30
9. McClung MR, Geusens P, Miller PD et aL Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women n *Engl J Med* 2001; *344*:333-340
10. Riggs BO, Hodgson SF, O'Fallon WM et alEffect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis *N Engl J Med* 1990; *322*:802-09
11. ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in patients randomized to doxazosin vs. chlortalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial *JAMA* 2000; *283*:1967-75
12. Echt DS, Liebson PR, Brent Mitchell L, et al.Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *NEJM* 1991; *324*:781-788
13. Ladenfeld CS, Steinman MA The Neurontin Legacy: marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 2009; *360*:103-06
14. Vedula SS, Bero L, Scherer LW, Dickersin K.Outcome Reporting in Industry-Sponsored Trials of Gabapentin for Off-Label Use *N Engl J Med* 2009; *361*:1963-71
15. Moulin D et al Pharmacological management of chronic neuropathic pain – *Consensus statement and Guidelines from the Canadian Pain Socierty Pain Res Manag* 2007; *12*:13-21
16. Common Drug Review. Canadian Expert Drug Avisory Committee. Pregabalinresubmission. Disponibile al sito http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lyrica%20Resubmission_September_25-2009.pdf (ultimo accesso 22 ottobre 2013)
17. Formoso G, Magrini N. Il prezzo dei farmaci è un problema per tutti. La voce.info, 31 maggio 2013
18. Formoso G, Nonino F, Maestri E, Magrini N. Ricerca clinica nella UE e pubblicazione dei dati: maggiore trasparenza? *Informazioni sui Farmaci* 2013; *37*:43-6



Il punto su

Infezione da *Clostridium difficile*: che cosa occorre sapere in Medicina generale

PIETRO RAGNI*, SILVIA STORCHI INCERTI, VALENTINA STELLUTO***
*Direzione Sanitaria Azienda USL di Reggio Emilia - **Laboratorio Analisi di Guastalla, Azienda USL di Reggio Emilia

Cenni clinici

Il *Clostridium difficile* è un bacillo Gram-positivo, anaerobio, sporigeno, opportunista. Manifesta l'azione patogena tramite la produzione di tossine: la tossina A e la tossina B. I ceppi non tossigeni non sono responsabili di sintomatologia clinica.
Da alcuni anni è segnalata la presenza di un ceppo particolarmente virulento, denominato BI/NAP1/027, produttore di grandi quantità di entrambe le tossine e quindi responsabile di epidemie molto gravi, che tuttavia non hanno colpito il nostro paese.
Ha un periodo di incubazione variabile, di cui è noto il minimo (1-2 giorni), ma non il massimo, convenzionalmente (e artificiosamente) considerato attorno alle 12 settimane.
La trasmissione è interumana, feco-orale; i pazienti in fase diarroica sono estremamente contagiosi; la contagiosità si riduce in modo drastico alla scomparsa della diarrea. Il *C. difficile* è presente in parte della popolazione sana (si stima il 2-3% degli adulti sani), ma la sua prevalenza aumenta negli anziani, specie se ospiti di strutture residenziali.
L'infezione da *C. difficile* (CDI) può avere molteplici espressioni cliniche, di diversa gravità: dalla semplice diarrea, alla colite, alla colite pseudomembranosa, fino alle complicanze più gravi come il megacolon tossico, la perforazione, la sepsi. La diarrea, spesso associata a dolori addominali e febbre, può presentarsi con poche o moltissime scariche giornaliere; le feci sono particolarmente e caratteristicamente maleodoranti, come accade per altre infezioni da anaerobi.

Un'epidemiologia in rapida evoluzione

La CDI fu identificata alla fine degli anni '70, quando ancora le manifestazioni cliniche erano relativamente rare. E' però dai primi anni 2000, e in Italia in particolare negli ultimi 4-5 anni, che nei Paesi industrializzati la sua diffusione ha assunto una dimensione crescente e di grandi proporzioni, fino a portare la CDI ad essere oggi la prima causa di diarrea infettiva correlata all'uso di antibiotici e tra le infezioni più frequenti correlate all'assistenza.
L'ascesa negli ultimi due-tre anni è stata talmente rapida che i sistemi di sorveglianza tradizionali, come quello italiano, che includono la CDI genericamente tra le diarree di origine infettiva "non da salmonelle", non sono al momento adeguati per fornire dati significativi, né in ambiente ospedaliero né in comunità. I dati di diversi Paesi industrializzati mostrano comunque nell'ultimo decennio una crescita dell'incidenza di circa dieci volte. Nel Regno Unito, ad esempio, dati recenti documentano un'incidenza annuale di oltre 20 casi per 100.000 abitanti.
Benché anche pubblicazioni recenti descrivano la CDI come patologia epidemica nosocomiale e soltanto di eccezionale riscontro nel territorio, osservazioni dirette degli ultimi mesi forniscono uno scenario epidemiologico locale in rapida evoluzione, verso il quadro osservato già da qualche anno negli Stati Uniti e in altri paesi europei. In sostanza, potremmo tracciare oggi quattro profili epidemiologici fondamentali dei casi di CDI:

1. casi che si manifestano in ospedale o in struttura socio-assistenziale dopo almeno 1-2 giorni dal ricovero in ospedale, considerati di origine nosocomiale certa;
2. focolai epidemici in ambito nosocomiale o in strut-

ture socio-assistenziali, sempre più rari e via via di minor impatto dopo l'implementazione delle complesse e impegnative misure di controllo;

3. casi che esordiscono in comunità (cioè nel territorio), in pazienti che hanno avuto un recente ricovero in ospedale (entro 12 settimane precedenti l'esordio dei sintomi), in deciso aumento;
4. casi comunitari, in pazienti che non hanno in anamnesi un recente ricovero in ospedale.

I casi di cui ai punti 3 e 4 costituiscono una vera emergenza epidemiologica, in rapida espansione; in molte casistiche internazionali costituiscono ormai circa la metà di tutti casi di CDI. In un recente lavoro condotto in Gran Bretagna, in meno della metà dei 1200 casi di CDI osservati il genoma di *C. difficile* correlava con altri casi, probabilmente a suggerire che la trasmissione avviene oggi più raramente da pazienti sintomatici e che la diffusione della CDI deve ormai considerarsi non più sporadica con saltuarie manifestazioni epidemiche, bensì endemica. I pazienti indicati al punto 4 sono mediamente più giovani (età media 50 anni, rispetto agli oltre 70 dei ricoverati), hanno minore comorbilità, generalmente manifestazioni meno gravi e l'associazione con una terapia antibiotica in atto o pregressa è tendenzialmente meno frequente.
In generale, la CDI compare comunque nella gran parte dei casi in presenza di fattori di rischio (*Tabella 1*), per quanto siano descritti anche casi che non ne presentano alcuno.

I primi tre fattori evidenziati sono i più rilevanti. In particolare, per un soggetto semplicemente colonizzato - cioè asintomatico - la terapia antibiotica (specie con alcuni principi attivi come le cefalosporine di 2° o 3° generazione e i fluorochinoloni), aumenta il rischio di CDI di circa 5 volte, e la terapia con PPI la raddoppia. *(Non è forse superfluo rammentare in questa sede che antibiotici e PPI hanno attualmente una diffusione molto superiore rispetto a quanto scientificamente giustificato, e che fra le conseguenze del loro abuso rientrano anche numerosi altri problemi. Riguardo ai PPI in particolare, vi sono ad esempio recenti e inquietanti segnalazioni inerenti alla loro influenza negativa sull'aspettativa di vita per i pazienti anziani)*. In sostanza, la CDI diviene più frequente nelle situazioni nelle quali sia sovvertita la normale flora microbica, che possono quindi lasciar spazio nell'ecosistema intestinale a patogeni opportunisti come il *C. difficile*.
Da notare che gli stessi fattori di rischio del primo episodio di CDI influiscono pesantemente anche sulla probabilità di recidiva, purtroppo già di base significativa.

Tabella 1. Fattori di rischio per CDI

Recente terapia antibiotica, specie con fluorochinoloni, cefalosporine, penicilline, clindamicina, e se protratta per almeno 6-8 settimane
Assunzione di inibitori di pompa protonica (PPI)
Età > 65 anni
Precedenti interventi di chirurgia gastrointestinale
Sondino nasogastrico o gastrostomia
Permanenza in ospedale (>7 giorni) o in strutture residenziali
Recente episodio di CDI (possibile recidiva)
Recente esposizione a casi di CDI
Presenza di gravi patologie di base
Immunodepressione, anche iatrogena (cortisonici, chemioterapia antiblastica, ecc.)

La diagnostica ovvero quando sospettare una CDI, quali accertamenti effettuare e quali no

Occorre considerare la diagnosi di Diarrea Associata a *C. difficile* (CDAD) in caso di comparsa di diarrea, specie se con feci tipicamente maleodoranti. Il sospetto deve essere ancora più forte in presenza di uno o più dei fattori di rischio descritti. La conferma diagnostica si può avere con la ricerca nelle feci dell'antigene (Ag) e delle tossine di *C. difficile*.
La ricerca deve essere eseguita soltanto su feci liquide (in pratica, che assumono la forma del contenitore). *Non deve essere invece eseguita su feci formate né su tampone rettale*.
Raccolta e conservazione del campione di feci per ricerca di *C. difficile*:

- il campione di feci deve essere raccolto in un contenitore sterile a secco (senza conservante) e può essere conservato in frigorifero (+4°C) per max 48-72 ore. Una volta prodotte, le tossine sono molto labili e di conseguenza non più ritrovabili (falsa negatività del test per la produzione di tossine);
- la quantità di campione deve essere indicativamente non meno di un cucchiaio per garantire il più possibile un risultato finale attendibile del test.

I test disponibili sul mercato sono molti e ci limitiamo in questa sede a considerazioni generali.
In molti laboratori si usano test rapidi che rilevano l'antigene (glutammato deidrogenasi) di C. difficile e le sue due tossine A e B (senza distinguerle) in campioni di feci, con valori predittivi positivo e negativo superiori al 97%.

NB. Il test non va mai richiesto:

- su feci formate
- al termine della terapia, per verifica dell'efficacia (risulta comunque positivo per molte settimane)
- sugli asintomatici (conviventi o in contatto con un caso di CDI)

Terapia

Vi è ampio accordo in letteratura sui punti fondamentali del trattamento della CDI, che di seguito si espongono. La sospensione immediata della terapia antibiotica (somministrata per altro motivo), quando possibile, è la prima misura che si impone. Se ciò non è possibile, alcuni Autori suggeriscono di valutare la sostituzione con un antibiotico a minore rischio di favorire la CDI, come ad es. amoxicillina, macrolidi, cotrimossazolo, aminoglicosidi. I farmaci antiperistaltici e gli oppiacei dovrebbero essere evitati. Ovviamente, si impone anche una rivalutazione dell'appropriatezza della terapia con PPI, se in uso in quel paziente, con l'immediata sospensione in caso di indicazione "incerta" sia essa, come spesso avviene in questa fascia di età, la prevenzione del sanguinamento gastrointestinale da FANS (vedi Box) o come può essere in situazioni più limitate, il trattamento sintomatico di problemi gastrici.

Indicazioni documentate dei PPI
Trattamento dell'ulcera gastrica/duodenale
Malattia da reflusso gastroesofageo
Prevenzione delle gravi complicanze del tratto gastrointestinale superiore in pazienti *in terapia antiaggregante con ASA* o in *trattamento cronico con FANS,* di età ≥70 anni e • con pregresse emorragie GI o • in trattamento con anticoagulanti o cortisonici

Nei casi con sintomatologia moderata e senza complicanze l'antibiotico di prima scelta è rappresentato dal *metronidazolo* per via orale, alla posologia di 500 mg tre volte al dì per 10 giorni. Nei casi in cui sia impossibile l'assunzione per via orale, il metronidazolo va somministrato per infusione endovenosa (classe H/Osp), alle stesse dosi. Richiede cautela nei pazienti con epatopatia grave e insufficienza renale grave. Se la clearance della creatinina è <10ml/min, deve essere somministrata metà della dose. La *vancomicina* è di seconda scelta. La posologia raccomandata in letteratura è di 125mg per os, quattro volte al giorno, per 10-14 giorni. In Italia, la sola disponibilità delle capsule da 250mg rende di fatto obbligatoria la somministrazione di 1g al giorno, ma senza rischi particolari: la vancomicina per via orale non viene assorbita a livello sistemico e ha l'obiettivo di raggiungere elevate concentrazioni nel colon. Viceversa, se somministrata per via endovenosa non ha effetto sulla CDI, perché non raggiunge concentrazioni efficaci nel colon. *Nei casi più impegnativi* (ad esempio per

Tabella 2. Interpretazione dei risultati dei test di laboratorio

Risultati		Interpretazione
Ricerca Ag	Ricerca tossine A e B	
Negativa	Negativa	Indica l'assenza dell'Ag e delle tossine nel campione in esame, o la presenza di entrambi al di sotto della concentrazione rilevabile dal test.
Positiva	Negativa	Indica la presenza dell'antigene di *C. difficile*, ma non delle tossine in concentrazioni rilevabili dal test, nel campione in esame. In questo caso, se il quadro clinico persiste, si consiglia di eseguire il test su un nuovo campione per escludere la falsa negatività dovuta a condizioni di conservazione non adeguate.
Positiva	Positiva	Indica la presenza sia dell'Ag che delle tossine nel campione in esame.
Non interpretabile o indeterminato	Non interpretabile o indeterminato	Si consiglia di ripetere il test su un campione fresco di feci per escludere fattori interferenti dovuti a inadeguate condizioni di conservazione del campione o a particolari condizioni del paziente.
Campione non idoneo	Campione non idoneo	FECI FORMATE, campione non idoneo per ricerca Ag e tossine di *C.difficile*.

età avanzata del paziente, numero di scariche, dolore addominale, febbre >38°C), *ma non di gravità tale da orientare per il ricovero ospedaliero,* la vancomicina va utilizzata in prima linea, al dosaggio sopra indicato. *Nei casi più gravi o con complicanze che abbiano richiesto il ricovero in ospedale*, la vancomicina rimane di prima scelta, ma potrebbero rendersi necessari schemi terapeutici più complessi (ad es. dosaggi maggiori, aggiunta di metronidazolo e clisteri con la vancomicina), che richiedono un livello di dettaglio che esula dall'obiettivo di questo articolo. Le prove di efficacia riguardanti l'uso di *probiotici* sia per la terapia che per la prevenzione della CDI sono al momento scarse, in genere ritenute insufficienti nelle Linee Guida.

Recidive

La recidiva compare in circa il 25% dei pazienti trattati con successo; di questi, il 35-45% avrà una seconda recidiva; di questi ultimi, oltre il 50% avrà un'ulteriore episodio. Per la prima recidiva è consigliato il trattamento con gli stessi criteri del primo episodio, poiché la recidiva non è dovuta alla resistenza antibiotica al primo farmaco utilizzato. Alcuni Autori raccomandano comunque la vancomicina per os per la prima recidiva. Per la seconda recidiva, è indicato il trattamento pulsante con vancomicina per os, con diversi schemi suggeriti, come il seguente:

- per 10 -14 giorni: 250*mg 4 volte al dì;
- la settimana a seguire: 250mg 2 volte al dì;
- la settimana successiva: 250mg una volta al dì;
- le 2-8 settimane successive: 250mg ogni 2 o 3 giorni.

Probabilmente nel prossimo futuro, per il trattamento delle situazioni più impegnative, saranno disponibili anche in Italia un antibiotico (la fidaxomicina) e la possibilità di effettuare il cosiddetto trapianto di feci, per via duodenale o rettale.

Prevenzione nei conviventi

Anche nei conviventi devono essere sospesi i trattamenti antibiotici e con PPI per i quali non vi sia un'indicazione certa. Non solo è obbligatorio, ma è anche molto utile per definire le azioni di protezione dei conviventi notificare tempestivamente il caso diagnosticato al Servizio Igiene e Sanità Pubblica. I conviventi senza fattori di rischio hanno una probabilità di ammalarsi estremamente bassa. Diversamente (il caso più frequente è quello delle coppie di anziani), sarebbe bene valutare le misure più opportune per prevenire la CDI nel convivente: educazione sanitaria, trattamento farmacologico precoce, possibilità di adottare misure di isolamento, ecc.

Conclusioni

A fronte di questo nuovo e complesso problema, in Emilia-Romagna diverse Aziende sanitarie hanno adottato o stanno adottando sistemi di risposta integrata tra Direzioni Sanitarie, Dipartimenti di Sanità Pubblica, Dipartimenti Cure Primarie (Medici di medicina generale e Servizi di assistenza infermieristica domiciliare), Laboratori di Microbiologia, Strutture di Malattie infettive.
Come sottolineato da tutte le Linee Guida, il primo punto per la prevenzione della CDI consiste in un'oculata politica di contenimento dell'utilizzo di antibiotici e PPI. Anche questo è a sua volta un tema complesso, che richiede sinergie e impegno di tutto il Servizio Sanitario.

Bibliografia

1. CDC. Vital Signs: Preventing Clostridium difficile infections. *MMWR* 2012; *61*:157-62
2. Cohen SH et al. SHEA-IDSA Guideline - Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; *31*:431-55
3. Freeman J et al. The Changing Epidemiology of Clostridium difficile Infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; *23*:529–49
4. Fujitani S et al. Comparison of clinical severity score indices for Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; *32*:220-8
5. Gerding DN. Global epidemiology of Clostridium difficile infection in 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; *31*:suppl 1
6. Gerding DN et al. Treatment of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; *46*:S32–42
7. He M et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated Clostridium difficile. *Nature Genetics*, published online 9 December 2012; *doi*:10.1038/ng.2478
8. Khanna S et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011, *doi*:10.1038/ajg.2011.398
9. SIMPIOS (a cura di Serra R, Rigobello V, Curti C, Moro ML). Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium difficile. *Giornale Italiano Infezioni Ospedaliere* Gennaio-Marzo 2009, vol. 16, n. 1
10. Surawicz CM et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; *108*:478-98
11. Venugopal AA and Johnson S. Current state of Clostridium difficile treatment options. *Clin Infect Dis* 2012; *55*:S71–6
12. Wiegand PN et al. Clinical and economic burden of Clostridium difficile infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect* 2012; *81*:1-14
13. Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, Griffiths D, et al. .Diverse Sources of C. difficile Infection Identified on Whole-Genome Sequencing. *N Engl J Med* 2013;*369*:1195-205
14. Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, Cattabiani C, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of 1-Year Mortality and Rehospitalization in Older Patients Discharged From Acute Care Hospitals. *JAMA Int Med* 2013; *173(7)*:518-23

Interazioni tra Inibitori di Pompa Protonica ed altre terapie: ciò che conosciamo è solo la punta dell'iceberg

EMILIO MAESTRI, ROBERTA GIROLDINI, ANNA MARIA MARATA
Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Azienda Sanitaria Locale di Reggio Emilia

Farmaci in rotta di collisione: conoscere le interazioni clinicamente rilevanti

Le novità, nell'ambito della scoperta di nuovi principi attivi utili nella pratica clinica, sono in decisa (preoccupante) diminuzione. È ragionevole credere che ogni avanzamento nella ricerca verrà tempestivamente reso noto, magari anche in anticipo sul raggiungimento delle evidenze richieste per una attendibilità scientifica. Al contrario sono decisamente più frequenti i riscontri (sempre preoccupanti) di interazioni tra farmaci già in commercio da tempo o tra cibi e farmaci in grado di avere effetti clinicamente rilevanti per il paziente. Il ritardo di queste scoperte deriva principalmente dalla scarsa attenzione dedicata a questo pur importante settore della conoscenza; prova ne è l'usanza di limitare gli studi di farmacocinetica a soggetti sani in assenza di interferenze con altri farmaci. È ragionevole ipotizzare che l'impegno dedicato alla diffusione di tali conoscenze non riceva la stessa attenzione dagli apparati informativi dell'industria e dai media. Certo: a fronte di numerose potenziali interazioni, è fortunatamente esiguo il numero di casi potenzialmente letali, ma sono tutt'altro che infrequenti situazioni in cui l'azione di un farmaco può essere ridotta in modo importante o ne possono essere incrementati gli effetti avversi. Non dimentichiamo che le conoscenze in quest'area di sapere sono basate su segnalazioni, studi osservazionali, che sappiamo non essere gli strumenti ottimali per affermare la conoscenza. Per mancanza di adeguati finanziamenti, l'accertamento di queste ipotesi spesso si ferma prima della realizzazione degli studi che potrebbero portare ad un sufficiente grado di "certezza", ma conoscere è ugualmente importante. Con questa rubrica, che vorremmo fatta di notizie utili e/o di segnalazioni puntuali, cerchiamo di accendere i riflettori su quella parte della cultura del farmaco solitamente in ombra ma comunque importante, data la frequenza dell'impiego di politerapie nella nostra realtà assistenziale, soprattutto con l'avanzare dell'età e della fragilità dei nostri pazienti.

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono tra i farmaci maggiormente prescritti in assoluto e, proprio per la loro asserita funzione "salva-stomaco", vengono frequentemente associati ad altre terapie con le quali – tuttavia - possono interferire a diversi livelli. Di queste possibili interazioni sappiamo molto poco: i trials clinici di efficacia non sono gli strumenti ideali per lo studio di queste interferenze perché realizzati solitamente su popolazioni selezionate e generalmente in assenza di altri trattamenti. Le segnalazioni da parte dei clinici sono normalmente il primo indizio al quale seguono studi retrospettivi o prospettici anche se non sempre si giunge a conclusioni univoche. La lista delle potenziali interazioni è ovviamente molto lunga ed il riscontro di un'interazione accertata, verosimile o anche semplicemente possibile dovrebbe essere recepita come elemento di conoscenza da tenere in considerazione quando si decide se prescrivere o meno un IPP e per quanto protrarre il trattamento.

Interferenza con l'assorbimento dei farmaci

L'importante aumento del pH gastrico indotto dagli IPP (da 3 a 6 unità) si traduce in una modifica dell'assorbimento dei farmaci e delle sostanze in generale, che richiedono un ambiente acido. Effetti di riduzione nelle curve di assorbimento sono descritti per numerosi farmaci di comune impiego: si riducono mediamente del 60% le curve di assorbimento di antimicotici[1] antibiotici ed antivirali[2] ma non sono note le interferenze con la loro azione terapeutica in vivo che rimane una pesante incognita soprattutto nei trattamenti a lungo termine. Minore è la riduzione di assorbimento sul dabigatran (-30% in trattamento con pantoprazolo) per il quale non sono comunque segnalati problemi sugli esiti clinici[3].
Una revisione sistematica del 2009 ha valutato gli effetti di terapie antisecretive a base di IPP o anti-H_2 sull'assorbimento di altri farmaci somministrati in concomitanza. Tra gli studi randomizzati crossover selezionati, 8 hanno valutato la concentrazione plasmatica di 5 farmaci in seguito a somministrazione di IPP in piccoli gruppi di volontari sani. Sono stati evidenziati: una diminuzione del 94% per atazanavir e del 53% per ketoconazolo; un aumento del 57% per dipiridamolo, un aumento fino al 26% per nifedipina e di circa il 10% per digossina[2]. Un esempio importante e ben studiato è l'interferenza con la l-tiroxina fenomeno di facile individuazione e "misura" data la disponibilità dei dosaggi ormonali di confer-

ma. Dosi standard di IPP sono in grado di aumentare le concentrazioni di TSH: il fenomeno è attribuibile all' interferenza con l'assorbimento della tiroxina. Il trattamento con vari IPP è risultato privo di effetti sui parametri tiroidei in piccoli gruppi di volontari sani[4] mentre sono state riscontrate variazioni clinicamente significative in pazienti ipotiroidei ed eutiroidei ai quali veniva somministrata tiroxina[5]. In pazienti trattati con l-tiroxina a dosi TSH soppressive per patologia iperplastica benigna, il trattamento con 20mg di omeprazolo richiedeva un incremento del 37% della dose originaria di tiroxina per ottenere il medesimo effetto di riduzione del TSH[6]. A fronte di queste poche segnalazioni disponibili, mancano del tutto dati sulla interazione con l'assorbimento della maggior parte dei farmaci di uso corrente.

Interferenza col metabolismo dei farmaci

Gli IPP interagiscono coi sistemi enzimatici dei citocromi con entità e modalità diverse tra le singole molecole. IPP e altri farmaci possono entrare in competizione essendo entrambi substrati per i sistemi enzimatici con il risultato di potere diminuire il catabolismo e quindi indurre un aumento dell'effetto del farmaco col quale l'IPP entra in competizione: le segnalazioni più frequenti e significative riguardano benzodiazepine, macrolidi, diidropiridine[7] e statine (con conseguente miosite)[8] anche se quest'area, più complessa dell'interferenza con l'assorbimento, è lungi dall'essere esplorata. Una nota particolare per il clopidogrel che essendo un profarmaco ha la necessità di essere metabolizzato per esercitare la propria azione. Diversi PPI interferiscono coi sistemi enzimatici di attivazione del pro-farmaco. Numerosi studi osservazionali retrospettivi e prospettici hanno evidenziato un incremento degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con PPI e clopidogrel rispetto ai pazienti trattati con solo clopidogrel (mediamente circa il 20% in più)[9,10]. Diversi trials su parametri di aggregazione piastrinica hanno mostrato una riduzione della efficacia antiaggregante del clopidogrel per diversi PPI con l'eccezione del pantoprazolo[11,12]. Un RCT molto criticato ha successivamente confutato l'ipotesi della interazione sfavorevole degli IPP con il clopidogrel non mostrando nei pazienti trattati con omeprazolo un incremento di eventi o mortalità[13]. Resta comunque l'invito alla prudenza e sia FDA che EMA mantengono le raccomandazioni del 2009 secondo le quali nei pazienti in trattamento con clopidogrel ed ASA gli IPP dovrebbero essere impiegati non di routine ma nei casi effettivamente a rischio aumentato di sanguinamento digestivo.

Interferenze a diversi livelli: l'esempio dei bisfosfonati

I bisfosfonati sono la categoria di farmaci maggiormente prescritta al fine di ridurre il rischio di frattura sia nelle femmine che nei maschi: la loro bassa tollerabilità a livello digestivo è nota e rappresenta la causa principale di interruzione del trattamento; per questo è frequente l'impiego di IPP in associazione ai bisfosfonati orali. Oltre a diversi studi osservazionali che evidenziano un rischio di frattura superiore nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati, sono disponibili anche dati che mostrano una perdita di efficacia del trattamento con alendronato nelle persone trattate concomitantemente con dosi standard di IPP. L'effetto sfavorevole degli IPP è dose-dipendente e risulta più marcato nelle popolazioni di età superiore a 70 anni[14]. L'associazione bisfosfonati-aumento del rischio di frattura è suggerita essenzialmente da studi osservazionali per cui trarre conclusioni definitive è affrettato, l'effetto sfavorevole sulle fratture può derivare da interferenza con l'assorbimento del farmaco (che richiede un ambiente gastrico acido) o da altre interferenze sull'assorbimento di calcio o di vitamina D. In caso di comparsa di disturbi digestivi durante trattamento con un bisfosfonato orale, gli autori dello studio suggeriscono di passare alla somministrazione di un bisfosfonato parenterale o di impiegare come antiacido un anti-H_2, classe per la quale non sono state segnalate interazioni.

	HR frattura di femore (95% CI)
6088 Pazienti trattati con PPI	0,96 (0,74-1,24)
14795 Pazienti non trattati con PPI	0,62 (0,53-0,74)

Bibliografia

1. Albengres E et al. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998; *18*:83-97
2. Lahner E et al. Systematic review: impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy *Aliment Pharmacol Ther* 2009; *29*:1219-29
3. Dabigatran. Scheda tecnica disponibile all'indirizzo http://www.ema.europa.eu/ema/. Ultimo accesso web: 6 nov 2013
4. MacGilchrist AJ et al. The effects of omeprazole on endocrine function in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; *32*:423-5
5. Sachmechi I et al.Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract* 2007; *13*:345-9
6. Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; *354*:1787-95
7. McCarthy DM, Impact of cotherapy with some proton pump inhibitors on medical claims among HMO patients already using other common drugs also cleared by cytochrome P450. *Am J Ther* 2003; *10*:330-40
8. L Sailler et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2008; *67*:614-619
9. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; *30*:787-96
10. Ho PM, Maddox PM; Li Wang et al. Risk of Adverse Outcomes associated with concomitant use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors following acute coronary syndrome *JAMA* 2009; *301*:937-44
11. Gilard M, Arnaud B, Cornily J et al. Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; *51*:256–60
12. Siller-Matula J, Spiel AO, Lang, IM et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; *157*:148.e1-148.e5
13. Bhatt DL et al. for COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; *363*:1909-17
14. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R, et al Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011; *171*:998-1004

Notizie amministrative

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2014 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online **€ 65,00**
- Individuale solo online **€ 55,00**
- Copia singola e/o arretrata individuale **€ 12,00**

- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.) **€ 90,00**
- Istituzionale solo online **€ 80,00**
- Copia singola e/o arretrata istituzionale **€ 15,00**

- Estero **€ 95,00**

ACCESSO ONLINE ANNO 2014

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