

FARMACOVIGILANZA news

3



Editoriale

Questo terzo numero di Farmacovigilanza News riporta diverse informazioni utili alla valutazione del rischio cardiovascolare legato all'uso di farmaci. Attraverso un paio di esempi, si è cercato di sottolineare le due diverse angolazioni da cui guardare le problematiche di farmacovigilanza. Così si è portato da un lato l'esempio del rischio legato all'uso di un farmaco cardiovascolare (ticlopidina), e dall'altro del rischio cardiovascolare da farmaci utilizzati per altre patologie (sibutramina). Compito di un'efficiente autorità regolatoria è minimizzare il rischio da farmaci attraverso la sua analisi quali-quantitativa, la valutazione del suo impatto in sanità pubblica ed una sua corretta gestione tramite azioni di pianificazione, controllo e corretta comunicazione. Fughiamo però un equivoco: il rischio non può essere eliminato. Non esistono attività umane scevre da rischi, e questo vale ancor di più per quelle attinenti a medicina e farmaci. La sicurezza non significa rischio zero. Quello del rischio è un concetto complesso, spesso difficile da accettare, specialmente nei suoi risvolti statistici. Le reazioni dell'opinione pubblica al rischio sono talvolta illogiche o quantomeno bizzarre, spesso perché esso è inadeguatamente comunicato. Annunciare, ad esempio, che una certa terapia farmacologica è associata ad un rischio di morte di 1 su 10.000 può scatenare il panico, pur avendo tutti noi una certa familiarità con i ben più alti tassi di mortalità derivanti dal fumo e dagli incidenti stradali.

La percezione del rischio risente di una serie di fattori, tra i quali spicca la difficoltà nella cognizione del concetto matematico di probabilità. Per la maggior parte di noi è lapalissiano prevedere che lanciando in aria una moneta si abbia una possibilità su due che "esca" testa. Ma già quando si vede uscire testa due volte di seguito qualcuno potrebbe esser portato a pensare che al terzo lancio vi sia una possibilità su tre che esca di nuovo testa, quando invece tale possibilità è ovviamente ancora di uno su due. La nostra capacità di giudicare il rischio è inoltre influenzata dalla fonte dell'informazione, dalla spinta emozionale e da fattori culturali. In campo farmaceutico, considerando una sorta di scala del rischio che vada dall'estremo "alto rischio senza benefici certi" all'altro estremo "alti benefici senza rischi", potremmo dire che tutti i farmaci giacciono da qualche parte al suo interno, sia per proprietà intrinseche, sia per come vengono soggettivamente giudicati e "vissuti" dai pazienti che li ricevono. Un'autorità regolatoria deve "negoziare" una posizione il più accettabile possibile dalle parti in causa. È chiaro che si è maggiormente disposti ad accettare un profilo di sicurezza più basso per farmaci efficaci in malattie importanti e a rischio per la vita, rispetto a quelli destinati ad indicazioni cosiddette minori, fino ad arrivare ad avvicinarsi veramente al rischio zero quando si tratti di prodotti destinati a soggetti sani (ad es. vaccini).

Dr. Nello Martini

In questo numero:

- 2 Farmaci cardiovascolari e reazioni avverse
- 4 Principi attivi con maggiori segnalazioni di reazioni avverse a carico del sistema cardiovascolare
- Dati OsMed sul consumo di farmaci antipertensivi (2001-2002)

- 5 Linee guida a confronto
- 6 Confronto tra quattro classi di farmaci antipertensivi: lo studio ALLHAT
- 7 La sperimentazione clinica dei farmaci per il sistema cardiovascolare

Farmaci cardiovascolari e reazioni avverse

L'esempio della ticlopidina

Per valutare il rischio da farmaci in ambito cardiovascolare può essere utile prendere in considerazione due esempi concreti: il caso della ticlopidina e della sibutramina.

Abbiamo scelto innanzitutto di considerare la ticlopidina unicamente in virtù di una banca dati piuttosto attendibile oltretutto consistente. L'uso di questo farmaco è ormai consolidato e, nel complesso, da ritenersi sicuro. Tuttavia, l'analisi delle reazioni avverse ad esso associate serve per evidenziare ancora una volta come l'uso appropriato sia lo strumento più efficace per la riduzione del rischio.

La ticlopidina è stata registrata in Italia nel 1981 e attualmente sono disponibili in commercio numerose specialità medicinali rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale con nota 09.

Nel periodo compreso tra il 01/01/2001 e il 19/05/2003 sono giunte, attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, 322 segnalazioni di sospetta reazione avversa da ticlopidina. Esse rappresentano il 72% delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (ADR, dall'inglese *adverse drug reaction*) relative ai farmaci appartenenti alla categoria degli antiaggreganti piastrinici (esclusa l'eparina) nel periodo considerato. L'andamento delle segnalazioni si è mantenuto costante negli anni 2001, 2002 e 2003.

La Tabella 1 riassume il numero di segnalazioni per livello di gravità.

TABELLA 1. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE ADR DA TICLOPIDINA NEL PERIODO CONSIDERATO PER LIVELLO DI GRAVITÀ

Gravità	N° segnalazioni	%
Gravi	168	52,2%
di cui		
Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione	122	
Ha messo in pericolo la vita del paziente	35	
Ha provocato morte	9	
Ha provocato invalidità grave o permanente	2	
Non gravi	40	12,4%
Non definito	114	35,4%
Totale	322	100%

Questi dati evidenziano due aspetti particolari: in primo luogo il numero complessivo di segnalazioni per un solo principio attivo è piuttosto considerevole, tenendo conto anche del fatto che le segnalazioni pervenute attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza rappresentano generalmente soltanto una parte delle ADR che effettivamente si verificano. In secondo luogo, a differenza di altre tipologie di farmaci, il numero delle segnalazioni definite come "non gravi" è relativamente basso rispetto al totale.

Dai dati disponibili emerge anche che il 55% delle reazioni avverse ha avuto un esito positivo, mentre l'età mediana dei pazienti è di 71 anni (39-94) e il rapporto F/M è pari a 1.

Si osserva inoltre che la maggior parte delle segnalazioni proviene dal settore ospedaliero (48%) e dai medici di medicina generale (40%). Dal settore ospedaliero inoltre provengono le segnala-

zioni definite come gravi (79%), mentre quelle non gravi e non definite provengono soprattutto dai medici di medicina generale (rispettivamente 70% e 79%) (Tabella 2).

TABELLA 2. PROVENIENZA DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA ADR DA TICLOPIDINA

Fonte	n° totale	% sul tot.	gravi %	non gravi %	non def. %
Ospedaliera	155	48%	79%	20%	13%
Medico generico	137	43%	11%	70%	79%
Specialista	20	6%	8%	10%	2%
Farmacista	5	2%	1%	0%	4%
Az. farmaceutica	4	1%	1%	0%	3%
Altro	1	0%	1%	0%	0%

La Tabella 3 mostra gli apparati maggiormente coinvolti dalle reazioni avverse legate all'uso della ticlopidina.

TABELLA 3. DISTRIBUZIONE PER CLASSE SISTEMICO-ORGANICA DELLE ADR SEGNALATE

SOC*	%	% cum
Alterazioni dei globuli bianchi	22%	22%
Alterazioni della cute e annessi	15%	37%
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	13%	49%
Alterazioni del fegato e delle vie biliari	13%	62%
Anomalie piastriniche, del sanguinamento e della coagulaz.	11%	73%
Alterazioni delle condizioni generali	9%	82%
Alterazioni dei globuli rossi	6%	87%
Alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico	3%	91%
Alterazioni dell'apparato urinario	2%	92%
Alterazioni dell'apparato respiratorio	2%	94%
Alterazioni metaboliche e nutrizionali	1%	95%
Alterazioni generali dell'apparato cardiovascolare	1%	96%
Disordini psichiatrici	1%	97%
Alterazioni delle difese immunitarie	1%	98%
Alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco	1%	98%
Alterazioni vascolari extracardiache	1%	99%
Alterazioni del sistema muscolo-scheletrico	1%	99%
Altro (neoplasie; alterazioni del pericardio, miocardio, endocardio e delle valvole cardiache; malattie del collagene)	1%	100%

* Systemic-organic classification



Sulla base dei dati disponibili, è stata svolta un'analisi della distribuzione % delle ADR in relazione alle modalità di prescrizione. Queste ultime non sempre risultano coerenti con le indicazioni autorizzate, quelle cioè per le quali esiste una dimostrata efficacia sulla base di studi clinici. Ciò fa sorgere il dubbio che in alcuni casi il farmaco sia utilizzato in maniera inappropriata, significa che il paziente verrebbe esposto a dei rischi a fronte di un beneficio incerto se non addirittura ignoto.

TABELLA 4. INDICAZIONI TERAPEUTICHE SPECIFICATE NELLE SEGNALAZIONI DI ADR COME MOTIVAZIONE DEL RICORSO ALLA TICLOPIDINA SUDDIVISE SECONDO LE IV INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE

I <i>prevenzione secondaria di eventi ischemici occlusivi cerebro e cardiovascolari in pazienti a rischio trombotico (arteriopatia obliterante periferica, pregresso infarto del miocardio, pregressi attacchi ischemici transitori ricorrenti, ictus cerebrale ischemico, angina instabile).</i>	
interessamento carotide	8,2%
vasculopatia	5,2%
arteriopatia obliterante periferica	1,5%
interessamento aorta	1,2%
cardiopatia ischemica	5,8%
pregresso infarto del miocardio - angina instabile	3,3%
vasculopatia cerebrale+ ictus	13,7%
pregressi attacchi ischemici transitori ricorrenti	7,3%
II <i>prevenzione della riocclusione dei by-pass aorto-coronari nella circolazione extra-corporea, nella emodialisi e nella trombosi della vena centrale della retina.</i>	
angioplastica	7,9%
trombosi retinica	1,5%
ischemia nervo ottico	0,3%
III <i>in pazienti con pregresso infarto miocardico e con pregressi attacchi ischemici transitori l'uso della ticlopidina dovrebbe essere riservato a quei pazienti che non tollerano l'acido acetilsalicilico (ASA) o nei quali l'ASA è risultato inefficace.</i>	
in alternativa ad ASA non tollerata o inefficace	3,6%
IV <i>in associazione ad ASA per il mese successivo ad angioplastica coronarica con impianto stent.</i>	
angioplastica coronarica + stent	10,6%
associazione non giustificata	3%

TABELLA 5. MOTIVAZIONI DEL RICORSO ALLA TICLOPIDINA SPECIFICATE NELLE SEGNALAZIONI DI ADR AL DI FUORI DELLE INDICAZIONI AUTORIZZATE

ALTRE MOTIVAZIONI DEL RICORSO ALLA TICLOPIDINA	
Non specificato o riportato genericam. come antiaggregante	19,8%
Cardiopatia - aritmia - fibrillazione atriale	4,6%
Iperensione essenziale	0,6%
Sindrome vertiginosa	0,3%
Ipostenia arto superiore	0,3%
Rischio trombotico da Nolvadex	0,3%
Intervento ortopedico legamento crociato	0,3%
Erisipela	0,3%
Disturbi del metabolismo dei lipidi	0,3%

L'esempio della sibutramina

Il 6 marzo del 2002 il Ministero della Salute ha sospeso la commercializzazione della sibutramina, in seguito a segnalazioni di sospette reazioni avverse a livello del sistema cardiovascolare.

Contemporaneamente è stato chiesto al Comitato Scientifico dell'Agencia Europea di Valutazione dei Medicinali (CPMP-EMEA) di rivalutare il profilo rischio/beneficio di tale farmaco.

In sintesi i punti essenziali emersi dalla valutazione sono i seguenti:

- la prescrizione della sibutramina richiede un'attenta valutazione clinico-anamnestica del paziente;
- la prescrizione può essere effettuata solo da medici specialisti in diabetologia, endocrinologia, medicina interna, cardiologia e scienza dell'alimentazione;
- esistono particolari controindicazioni all'uso della sibutramina, soprattutto dal punto di vista cardiovascolare, alle quali bisogna porre particolare attenzione nel momento della prescrizione;
- tutti i pazienti devono essere sottoposti a continuo e accurato monitoraggio dei possibili effetti collaterali del farmaco.

A seguito delle sue valutazioni, il CPMP ha stabilito che la sibutramina continua a mantenere un rapporto rischio/beneficio nel complesso positivo. Tuttavia, sono state apportate delle modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del farmaco e alle relative modalità di prescrizione ed è stato richiesto all'azienda farmaceutica titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre uno specifico studio (denominato SCOUT – *Sibutramine Cardiovascular Outcome*) per approfondire gli aspetti della sicurezza cardiovascolare e per monitorare, a livello europeo, la sibutramina.

SCOUT è disegnato in modo da mettere a confronto due gruppi di trattamento: sibutramina più trattamento standard verso placebo più trattamento standard (basato essenzialmente sulla dieta e sull'esercizio fisico). Nell'ambito dei 5 anni previsti per lo studio, è stato stimato l'arruolamento di 9.000 pazienti, sovrappeso o obesi, selezionati tra quelli con preesistente malattia cardiovascolare in fase stabile. Saranno esclusi, quindi, coloro che hanno una ipertensione non controllata, che hanno avuto recenti eventi cardiovascolari o altre condizioni che potrebbero essere aggravate dall'assunzione del farmaco.

Prendendo in considerazione le più recenti informazioni contenute nella Banca Dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, si osserva che dopo la riammissione in commercio della sibutramina il numero delle segnalazioni e i consumi si sono ridotti rispettivamente dell'83% e del 72%. In effetti, dall'analisi qualitativa di 3.055 telefonate pervenute al Servizio d'informazione sui farmaci (Farmaci-Line), nelle due settimane successive al ritiro della sibutramina, era emerso un importante dato riguardo l'uso improprio di questo farmaco, spesso somministrato a pazienti con un leggero sovrappeso e/o in condizioni in cui non era mai stato tentato un corretto approccio dietetico. Questi recenti dati indicano che le azioni adottate dalle Autorità Europee sono state quanto meno efficaci nel promuovere un uso più appropriato della sibutramina e quindi a migliorarne il profilo di sicurezza.

Principi attivi con maggiori segnalazioni di reazioni avverse a carico del sistema cardiovascolare

Nella Tabella di seguito riportata sono elencati i principi attivi che più frequentemente, nel periodo compreso tra il 01/01/2001 e il 19/06/2003, hanno provocato reazioni avverse a carico dell'apparato cardiovascolare.

Per ogni principio attivo è indicata la percentuale sul totale delle segnalazioni di reazioni avverse a carico dell'apparato considerato (697) e la percentuale cumulativa sul totale.

Questi principi attivi hanno rappresentato il 50% delle segnalazioni totali a carico dell'apparato cardiovascolare.

	%	% cum
Rofecoxib	4,7%	4,7%
Iopromide	4,0%	8,7%
Iomeprolo	2,7%	11,4%
Celecoxib	2,3%	13,7%
Sibutramina idrocloridrato monoidrato	2,0%	15,7%
Clostrydium tetani	1,9%	17,6%
Sodio cloruro	1,9%	19,5%
Anatossina differica	1,7%	21,2%
Vaccino pertosse	1,7%	22,9%
Tramadol cloridrato	1,7%	24,6%
F h a	1,6%	26,2%
Inflximab	1,6%	27,8%
Antigene superficiale del virus della epatite B da dna ricombinante	1,4%	29,2%
Diclofenac sodium	1,4%	30,7%
Complesso gluconato ferrico sodico	1,4%	32,1%
Virus poliometitico tipo 2	1,4%	33,5%
Virus poliometitico tipo 3	1,4%	35,0%
Virus poliometitico tipo 1	1,4%	36,4%
Rivastigmina idrogeno tartrato	1,4%	37,8%
4'-idrossiacetanilide	1,3%	39,1%
Amlodipina besilato	1,3%	40,4%
Amoxicillina triidrato	1,3%	41,7%
Paclitaxel	1,3%	43,0%
Ketorolac trometamina	1,1%	44,2%
Nimesulide	1,1%	45,3%
Moxifloxacina cloridrato	1,1%	46,5%
Donepezil cloridrato	1,0%	47,5%
Lisato di gelatina	1,0%	48,5%
Levofloxacina hemihydrate	1,0%	49,5%
Potassio cloruro	1,0%	50,5%

Informazioni sui farmaci

Dati OsMed sul consumo di farmaci antipertensivi (2001-2002)

I farmaci per l'apparato cardiovascolare sono la categoria terapeutica maggiormente prescritta, in quanto rappresentano il 44,9% del volume totale delle prescrizioni (espresso in DDD per 1000 abitanti die) e il 32,3% della spesa SSN. Nella lista dei primi 30 principi attivi per spesa, 9 sono farmaci antipertensivi. Ciò è spiegato dal fatto che le malattie cardiovascolari sono al primo posto per prevalenza e disponibilità di trattamenti efficaci (la prevalenza dell'ipertensione nella popolazione generale è di circa il 30%).

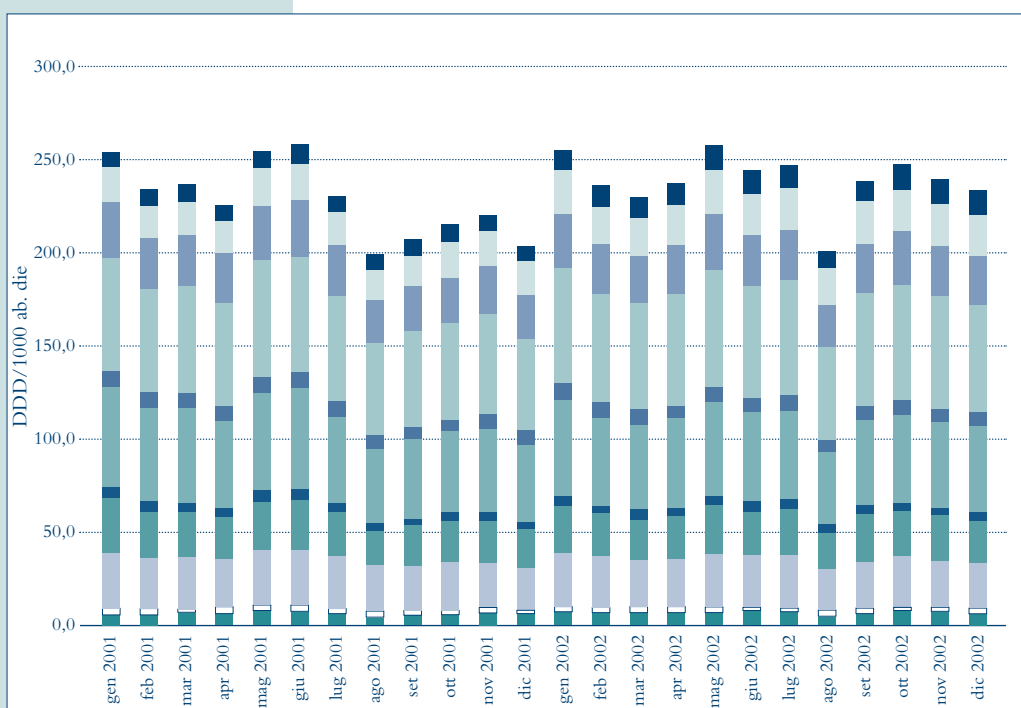
Tra gli antipertensivi, l'amlodipina, al primo posto come spesa pro capite, condivide con l'enalapril il primato delle quantità prescritte (21,2 DDD/1000 ab die); al terzo posto nella spesa pro capite si posiziona il doxazosin (a causa del suo elevato prezzo) il cui consumo è pari a 6,6 DDD/1000 ab die. In termini di spesa seguono l'enalapril, associato al diuretico e il ramipril, a cui corrispondono rispettivamente 6,5 e 13,1 DDD/1000 ab die.

L'utilizzo di questi farmaci nell'ipertensione e nella prevenzione di eventi cardiovascolari è stato oggetto dello studio ALLHAT, uno dei più grandi studi randomizzati multicentrici condotti (v. Box a pag. 6). I principali risultati di tale studio suggeriscono l'utilizzo dei diuretici tiazidici come farmaci di prima scelta nella maggior parte dei pazienti ipertesi non complicati; i dati di consumo dei farmaci nel 2001 e nel 2002 rivelano un diverso comportamento prescrittivo.

I risultati di questi recenti studi dovrebbero essere discussi adeguatamente dagli operatori sanitari per consentire una valutazione critica della corrispondenza tra evidenze scientifiche disponibili ed attuali scelte terapeutiche per la cura dell'ipertensione.

CONSUMO SSN DI FARMACI ANTIPERTENSIVI / DDD/1.000 AB. DIE

- 1 ■ Angiotensina II antagonisti e diuretici (ass.)
- 2 ■ Angiotensina II antagonisti
- 3 ■ Ace inibitori e diuretici (ass.)
- 4 ■ Ace inibitori
- 5 ■ Calcio antagonisti (non diidro.)
- 6 ■ Calcio antagonisti (diidro.)
- 7 ■ Beta bloccanti e diuretici (ass.)
- 8 ■ Beta bloccanti
- 9 ■ Diuretici
- 10 □ Alfa bloccanti centrali
- 11 ■ Alfa bloccanti periferici



Linee guida a confronto

Di seguito abbiamo riportato una serie di documenti reperiti dalla National Guideline Clearing House (<http://www.guideline.gov>). Tale sito internet contiene una ricca banca dati di linee guida e consente di metterle a confronto.

Impostando una ricerca per parole chiave (“hypertension AND cardiovascular”) abbiamo poi selezionato il materiale che è stato pubblicato negli ultimi due anni. Le informazioni riportate non pretendono di essere esaustive e servono come riferimento per ulteriori approfondimenti.

Titolo: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (*The JNC 7 Report*).

Autori: Membri del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

Data: 1997, aggiornato il 21 Maggio 2003.

Patologia considerata: ipertensione.

Popolazione considerata:

- Adulti di età superiore ai 18 anni con le seguenti caratteristiche:
 - pre-ipertesi (sistolica 120-139 mm Hg, diastolica 80-89 mm Hg)
 - ipertesi di stadio I (sistolica 140-159 mm Hg, diastolica 90-99 mm Hg)
 - ipertesi di stadio II (sistolica ≥ 160 mm Hg, diastolica ≥ 100 mm Hg)
- bambini e adolescenti con pressione sanguigna al 95 percentile o più non adeguata all'età, al peso e al sesso.

Risultati dello studio: I messaggi chiave che vengono lanciati sono:

1. In soggetti con età superiore a 50 anni, un valore di pressione sistolica maggiore di 140 mm Hg rappresenta fattore di rischio d'importanza maggiore rispetto ad un'alta pressione diastolica.
2. Il rischio di eventi cardiovascolari, che inizia con valori di pressione arteriosa pari a 115/75 mm Hg, raddoppia ad ogni incremento di 20/10 mm Hg; la probabilità che un individuo normoteso di 55 anni sviluppi ipertensione è del 90%.
3. Soggetti con una pressione sistolica compresa tra 123 e 139 mm Hg o una pressione diastolica compresa tra 80 e 89 mm Hg, dovrebbero essere considerati come pre-ipertesi e dovranno modificare il proprio stile di vita per prevenire malattie cardiovascolari.
4. I diuretici di tipo tiazidico dovrebbero essere utilizzati nella terapia farmacologica, per pazienti con ipertensione non grave, sia da soli che in combinazione con altre classi di farmaci.
5. Molti pazienti ipertesi necessitano di 2 o più farmaci antipertensivi.
6. Se la pressione sanguigna è maggiore di 20/10 mm Hg rispetto al normale, è consigliabile sostenere una terapia con due farmaci, uno dei quali potrebbe essere un diuretico tiazidico.
7. È importante che il paziente abbia fiducia nel medico. Maggiore è la motivazione del paziente e più efficace sarà la cura.

Sito internet:

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/index.htm>

Titolo: Hypertension diagnosis and treatment.

Autori: Membri dell'Institute for Clinical Systems Improvement – organizzazione privata senza scopo di lucro.

Data: 1995, aggiornato a gennaio 2002.

Patologia considerata: ipertensione.

Popolazione considerata: Adulti a partire dai 18 anni di età.

Risultati dello studio: Queste linee guida nascono da una revisione sistematica della recente letteratura e si basano sul sesto rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Tra gli elementi più rilevanti per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione vengono citati:

1. La diagnosi di ipertensione si ha dopo una prima visita e due visite di follow-up, in ognuna delle quali la pressione deve essere misurata almeno due volte.
2. Dovrebbero essere impiegate delle tecniche di misurazione della pressione standardizzate quando inizialmente viene rilevato un alto valore pressorio e per tutte le successive misurazioni sia durante il follow-up sia durante la terapia.
3. Le valutazioni iniziali includono analisi di laboratorio, classificazione del rischio e dello stadio di ipertensione.
4. Dalle ultime ricerche è emerso che una dieta povera di sodio e grassi animali e ricca di frutta e verdura potrebbe aiutare ad abbassare la pressione sanguigna.
5. I diuretici tiazidici dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta per molti pazienti ipertesi.
6. La riluttanza del medico ad intensificare la terapia è il maggior ostacolo per la riuscita del trattamento.

La pressione sistolica dovrebbe essere il fattore più importante per la diagnosi, la valutazione e il trattamento dell'ipertensione, specialmente negli adulti di età superiore a 60 anni.

Sito internet: <http://www.icsi.org/index.asp>

Titolo: Primary prevention of Hypertension.

Autori: Membri del *working group* del National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Paul K. Whelton, MD, MSc; Jiang He, MD, PhD; Lawrence J. Appel, MD, MPH; Jeffrey A. Cutler, MD, MPH; Stephen Havas, MD, MPH, MS; Theodore A. Kotchen, MD; Edward J. Roccella, PhD, MPH; Ron Stout, MD, MPH; Carlos Vallbona, MD; Mary C. Winston, EdD, RD; Joanne Karimbakasla.

Data: 1993, aggiornato il 16 ottobre 2002.

Patologia considerata: ipertensione.

Risultati dello studio: Aggiornamento del primo *statement* sulla prevenzione primaria per l'ipertensione, pubblicato nel 1993. Arricchito di nuovi dati provenienti dalla recente letteratura, si propone come guida per aiutare i pazienti a ridurre la pressione sanguigna individuando 6 regole comportamentali sullo stile di vita:

1. svolgere attività fisica;
 2. ridurre il peso corporeo;
 3. limitare l'uso di bevande alcoliche;
 4. ridurre l'assunzione di sodio;
 5. mantenere un valore di potassio adeguato;
 6. condurre una dieta ricca di frutta e verdura e povera di grassi.
- Queste regole possono aiutare sia nella prevenzione che nell'abbassamento dei valori pressori in soggetti ipertesi o con pressione basale alta.

Sito internet: <http://www.nhlbi.nih.gov/>

segue a pag. 8

Confronto tra quattro classi di farmaci antipertensivi: lo studio ALLHAT

Titolo: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretics. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (*JAMA* 2002; 288:2981-97).

Autori: The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.

Data: 18 dicembre 2002.

Patologia considerata: ipertensione.

Caratteristiche dello studio: ALLHAT è uno studio randomizzato multicentrico in doppio cieco, realizzato per valutare l'efficacia di quattro classi di farmaci come terapie di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione e nella prevenzione di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Più di 33.000 pazienti ipertesi, con almeno un fattore di rischio per eventi coronarici, sono stati trattati con un calcio-antagonista (amlodipina), un ACE inibitore (lisinopril), un diuretico tiazidico (clortalidone) e un alfa-bloccante (la doxazosina) e seguiti per 5 anni.

Risultati dello studio: Il trattamento con doxazosina è stato sospeso due anni prima del termine dello studio, a causa dell'aumentata incidenza di ricoveri per insufficienza cardiaca.

I principali risultati evidenziano che i diuretici tiazidici dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione. Più nel dettaglio, ciò che è apparso dallo studio è che:

- non c'è alcuna differenza tra l'incidenza di morte per malattia coronarica e per infarto miocardico non fatale tra i pazienti trattati con lisinopril, clortalidone e amlodipina;
- c'è una minore incidenza di scompenso cardiaco nei pazienti trattati con basse dosi di tiazidico rispetto a quelli sottoposti a trattamento

con ACE inibitore o calcio-antagonista, ciò a prescindere dall'età, sesso, etnia o presenza di diabete;

- lisinopril è meno efficace del diuretico clortalidone nel ridurre, a 6 anni, l'incidenza di ictus e malattie cardiovascolari;
- dopo 5 anni, il diuretico tiazidico riduce la pressione sistolica di 1,8 mm Hg in più rispetto all'ACE inibitore. La pressione diastolica viene ridotta in misura uguale dalle due classi di farmaci;
- i pazienti trattati con clortalidone vanno incontro ad una maggiore incidenza, ma di modesta entità clinica, di iperglicemia e iperkaliemia.

Sito internet: www.allhat.org

A seguito dello studio ALLHAT il *Second Australian National Blood Pressure Study Group* ha condotto uno studio che pone a confronto, come farmaci di prima scelta nella prevenzione dei principali esiti cardiovascolari, diuretici tiazidici e ACE-inibitori.

Titolo: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly (*N Engl J Med* 2003; 348: 583- 92).

Autori: Second Australian National Blood Pressure Study Group (ANBP2).

Data: 13 febbraio 2003.

Patologia considerata: ipertensione.

Risultati dello studio: Nella popolazione prescelta, oltre 6.000 soggetti ipertesi, i pazienti trattati con ACE-inibitori hanno evidenziato un minor rischio complessivo di eventi cardiovascolari e d'infarto rispetto ai pazienti trattati con i diuretici. Dopo 5 anni di follow-up, comunque, l'ACE-inibitore e il diuretico tiazidico riducono la pressione diastolica e sistolica in uguale misura (di 26/12 mm Hg). Questi risultati si riferiscono a una popolazione con ipertensione medio-grave (<160/90) e relativamente anziana (età media 72 anni). La Tabella 1 riporta i principali esiti combinati di queste due sperimentazioni nonché di altre sperimentazioni cliniche randomizzate che confrontavano i tiazidici con i calcio-antagonisti come farmaci di prima linea.

TABELLA 1. PRINCIPALI ESITI DI STUDI COMPARATIVI FARMACO VS FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI PRIMA SCELTA DELL'IPERTENSIONE.

Esito	Sperimentazione	Tiazidici %	ACEI1 %	Calcio-ant. %	RR (IC 95%) Tiazidici vs ACEI	RR (IC 95%) tiazidici vs Calcio ant.
Mortalità	ALLHAT	14,4	14,5	13,9	1,00 (0,93~1,06)	1,04 (0,98~1,11)
	ANBP2	6,9	6,4		1,08 (0,89~1,30)	
	Altro^					0,97 (0,80~1,18)
	Combinato°				1,00 (0,95~1,07)	1,03 (0,97~1,10)
Malattia coronarica	ALLHAT	8,9	8,8	8,8	1,02 (0,93~1,10)	1,01 (0,93~1,10)
	ANBP2	2,7	1,9		1,39 (1,00~1,94)	
	Altro^					0,93 (0,71~1,21)
	Combinato°				1,04 (0,96~1,12)	1,00 (0,93~1,09)
Ictus	ALLHAT	4,4	5,0	4,2	0,88 (0,78~0,98)*	1,06 (0,94~1,20)
	ANBP2	3,6	3,9		0,91 (0,71~1,17)	
	Altro^					1,03 (0,77~1,39)
	Combinato°				0,88 (0,79~0,98)*	1,06 (0,94~1,18)
Insuff. cardiaca	ALLHAT	4,7	5,2	6,4	0,91 (0,81~1,02)	0,74 (0,67~0,83)**
	ANBP2	2,8	2,3		1,22 (0,89~1,66)	
	Altro^					0,52 (0,29~0,95)*
	Combinato°				0,94 (0,85~1,05)	0,73 (0,66~0,81)**
Malattia renale in fase term.	ALLHAT	1,3	1,4	1,4	0,91 (0,73~1,14)	0,89 (0,71~1,11)



BIBLIOGRAFIA TABELLA

BORBANI NO, MERCURI M, BORBANI PA et al. Final outcome results of the multi-center isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). A randomised controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785-91.

ROSEI EA, DAL PATTU D, LEONETTI G et al. Clinical results of the verapamil hypertension and atherosclerosis study. *J Hypertension* 1997;15:1337-44.

National Intervention Cooperative Study in elderly hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999;34:1129:33.

BOROWN MJ, PALMER CR, CASTAIGNE A et al. Morbidity and mortality in patient randomized to double blind treatment with long acting calcium channel blockers or diuretic in the international nifedipine GITS study. *Lancet* 2000;356:366-72.

ACEI = ACE Inibitore

^ Calcolato utilizzando Review Manager; Cochrane Collaboration *p<0,05; **p<0,0001.

° dati combinati da altre quattro sperimentazioni che confrontavano tiazidici con calcio antagonisti 1-4

Insufficienza cardiaca - eventi che causavano morte o ricovero in ospedale.

Malattia renale in fase terminale - morte per malattia renale, trapianto del rene o inizio di dialisi renale cronica

RR - Rischio relativo

Fonte: *Therapeutics Letter - The answer: thiazide first line for hypertension. January March 2003*

La sperimentazione clinica dei farmaci per il sistema cardiovascolare

dati dell'Osservatorio nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia (OsSC)

Attualmente sono 186 gli studi clinici su medicinali per il sistema cardiovascolare presenti nell'OsSC:

TABELLA 1. DISTRIBUZIONE TEMPORALE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Anno	N° di sperim.
prima del 1999	30
1999	39
2000	37
2001	38
2002	42
Totale	186

Le sperimentazioni cliniche in questa particolare materia si concentrano principalmente sulla fase III (75,8%).

Meno di un quarto di questi studi coinvolgono un solo centro, mentre la maggior parte sono multicentrici (76,3%) (Tabella 2).

Come evidenziato dalla lista dei principi attivi maggiormente studiati (Tabella 3), i dati riferiti contengono anche le sperimentazioni cliniche sulla cerivastatina. Questi studi, nell'agosto del 2001, sono stati sospesi dallo sponsor (Bayer) in seguito al noto caso Lipobay ed al conseguente ritiro dal commercio del principio attivo cerivastatina (per problemi legati al profilo di sicurezza).

Valutando il numero di sperimentazioni in corso, non in termini di principi attivi, ma di classi farmacologiche (Tabella 4) emergono le seguenti osservazioni:

- nell'ambito dei farmaci antiipertensivi, il numero maggiore di sperimentazioni sono condotte con le molecole che più recentemente sono entrate nel

TABELLA 2. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER FASE E TIPOLOGIA (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Fase	Monocentriche	Multicentriche	N° tot. di sperim.
Fase II	5	13	18
Fase III	25	116	141
Fase IV	6	19	25
Bioequiv./biodisp.	2	-	2
Totale	38	148	186

mondo della ricerca e ormai anche del mercato: gli antagonisti recettoriali della angiotensina; • molte sperimentazioni sono ancora condotte con statine ed altri farmaci ipolipemizzanti.

Nell'ambito degli sponsor di sperimentazioni cliniche sui cardiovascolari, si evidenzia una netta prevalenza di aziende farmaceutiche rispetto agli enti no-profit.

I primi 19 sponsor, dettagliati nella Tabella 5 alla pagina successiva, sono promotori di oltre il 70% degli studi totali.

Gli studi sui farmaci cardiovascolari sono altamente diffusi su tutto il territorio e coinvolgono 523 strutture concentrate per circa la metà (256) al nord e il

TABELLA 3. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER PRINCIPIO ATTIVO (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Principio Attivo	N° di sperim.
Candesartan Cilexetil	11
Telmisartan	8
Atorvastatina	7
Cerivastatina	7
Nebivololo	7
Omega Polienoici	7
Fenoldopam	6
Manidipina	6
Valsartan	6
Carvedilolo	5
Perindopril	5
Fenofibrato	4
Quinapril	4
Zofenopril	4
Principio attivo non noto	33
Altri principi attivi	66
Totale	186

TABELLA 4. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER CLASSI DI FARMACI (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Principio Attivo	N° di sperimentazioni
ACE-Inibitori	13
Beta-Bloccanti	13
Calcio-Antagonisti	17
Antagonisti recettoriali della angiotensina	31
Statine	20
Altri ipolipemizzanti (fibrati, omega polienoici)	12
Isotropi	2
Antiarritmici	4
Diuretici	3
Altro	38
Principio attivo non noto	33
Totale	186



rimanante al centro (116) e al sud (151).

Data la preponderanza di studi multicentrici e considerato che in alcuni centri si possono svolgere contemporaneamente più ricerche, i casi di sperimentazione salgono a oltre 1.600 (Tabella 6). Le strutture maggior-

mente coinvolte sono il policlinico S. Matteo di Pavia (38), il policlinico Sant'Orsola - Malpighi di Bologna (34), l'ospedale S. Raffaele di Milano (27), l'università Federico II di Napoli (25), l'azienda ospedaliera di Padova (20) e l'ospedale S. Gerardo di Monza (20).

Linee guida a confronto

segue da pag. 5

Titolo: Screening for hypertension in adults.

Autori: T. Harvey, B. Lee Myers, S. Tomasek.

Data: Maggio 2002.

Patologia considerata: ipertensione.

Popolazione considerata: adulti a partire dai 18 anni di età.

Risultati dello studio: Queste linee guida, che si fondano sulla revisione sistematica della letteratura, forniscono gli standard di screening dell'ipertensione negli adulti:

1. Lo screening della pressione dovrebbe essere praticato a partire dai 18 anni di età.

2. Una diagnosi di ipertensione non si può basare sulla prima lettura di valore pressorio elevato. Anche gli individui normotesi hanno ampie oscillazioni di valore.

3. Dopo la lettura di un valore pressorio elevato, la seconda misurazione dovrebbe essere calibrata durante la stessa visita del paziente.

4. L'elevata pressione deve essere confermata registrando il valore anche nel braccio controlaterale e deve essere preso in considerazione il valore più alto tra i due.

5. La diagnosi di ipertensione si basa sulla media di due o più valori elevati registrati ogni due o più visite successive allo screening iniziale.

6. L'intervallo di follow-up dovrebbe essere scelto in base ai valori registrati nella prima lettura e ai criteri sotto riportati

- prima misurazione con valori di sistolica <130 mm Hg e diastolica <85 mm Hg: follow-up ogni due anni;

- prima misurazione con valori di sistolica 130-139 mm Hg e diastolica 85-89 mm Hg: follow-up ogni anno;

- prima misurazione con valori di sistolica 140-159 mm Hg e diastolica 90-99 mm Hg: rimisurare per conferma dopo 2 mesi;

- prima misurazione con valori di sistolica 160-179 mm Hg e diastolica 100-109 mm Hg: rimisurare o riferire entro 1 mese;

- prima misurazione con valori di sistolica >180 mm Hg e diastolica >110 mm Hg: riferire immediatamente o entro una settimana, in base alla situazione clinica.

7. Se la pressione sistolica e quella diastolica sono in due categorie differenti, rispetto alla classificazione di casistiche riportata nel punto 6, prendere come punto di riferimento il follow-up più breve;

8. Letture insolitamente basse dovrebbero essere valutate per la loro significatività statistica.

9. La programmazione dei follow-up può essere modificata attraverso esatte informazioni circa valori di pressione sanguigna pregressi, fattori di rischio cardiovascolare o malattie a organi bersaglio.

Una volta che lo screening ha condotto alla diagnosi di ipertensione sono necessarie ulteriori informazioni attraverso l'anamnesi, la visita medica e gli esami di laboratorio. Questi dati sono necessari per classificare il tipo di ipertensione e impostare una appropriata terapia.

Sito internet: <http://www.guideline.gov>

TABELLA 5. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER SPONSOR (DATI OSsC FINO AL 31/12/2002)

Azienda	N° di sperimentazioni
Novartis Farma	11
Takeda	11
Bayer	10
Bristol Myers Squibb	10
Pfizer	10
Institut de Recherches Internationales Servier	8
Menarini Ricerche	8
Astra Zeneca	7
Pharmacia & Upjohn	7
Glaxo SmithKline	6
Parke-Davis	6
Sigma-tau	6
Boehringer Ingelheim	5
Chiesi	5
Merck Sharp & Dohme	5
Fournier Pharma	4
Ospedale S. Raffaele	4
Roche	4
Schering	4
Altri (aziende farmaceutiche)	43
Altri (no-profit)	12
Totale	186

TABELLA 6. DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DEI CENTRI E DEI CASI DI SPERIMENTAZIONE (DATI OSsC FINO AL 31/12/2002)

Area geografica	N° di centri	N° di casi di sperimentazione
Nord	256	894
Centro	116	336
Sud	151	405
Totale	523	1.635

FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

Direttore editoriale: Nello Martini

Direttore responsabile: Sabrina Smerrieri

Caporedattore: Mauro Boldrini

Redazione: Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Gabriella R.A. Adamo, Linda Pierattini, Valeria Severi, Viviana Colombassi

Editore: Intermedia - Via Cefalonia 24, 25124 Brescia
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

Stampa e spedizione: Grafo Spa, Brescia

