

atti del convegno



DALLE BANCHE DATI ALL'INFORMAZIONE SCIENTIFICA: GLI STRUMENTI DI DOCUMENTAZIONE E DI DIVULGAZIONE. APPLICAZIONI IN FARMACOVIGILANZA

Firenze 16 aprile 2010

Napoli 14 maggio 2010



SOCIETA' ITALIANA
DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE

MAYA Idee[®]
EDIZIONI



atti del convegno

DALLE BANCHE DATI ALL'INFORMAZIONE SCIENTIFICA: GLI STRUMENTI DI DOCUMENTAZIONE E DI DIVULGAZIONE. APPLICAZIONI IN FARMACOVIGILANZA

Firenze 16 aprile 2010

Napoli 14 maggio 2010

Responsabili scientifici

Dott.ssa **Silvia Adami**
Coordinatore Gruppo Giovani Sifo

Dott.ssa **Luciana Pazzagli**
*Coordinatore nazionale dell'Area Informazione
scientifica Sifo; responsabile del Centro
di Farmacovigilanza dell'Azienda sanitaria di Firenze*

I relatori

Rita Banzi

*Farmacologa del Centro Cochrane italiano
dell'Istituto di ricerche farmacologiche
Mario Negri di Milano*

Domenica Costantino

Referente Area Farmacovigilanza Sifo

Andrea Messori

Vice Presidente Sifo

Luciana Pazzagli

*Coordinatore nazionale dell'Area Informazione
scientifica Sifo; responsabile del Centro di
Farmacovigilanza dell'Azienda sanitaria di Firenze*

Daniela Scala

Area Informazione Scientifica Sifo

Sara Simbula

Componente del Gruppo Giovani Sifo

Simona Vecchi

*Dirigente del Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio sanitario della Regione Lazio*

Prefazione

*L*a ricerca bibliografica è la più importante necessità che spinge il medico a navigare in Internet, dove si possono reperire, più o meno facilmente, articoli full-text, riassunti o semplici citazioni, contenuti in banche dati bibliografiche [Bif XIII N. 3 2006].

Per fare una buona ricerca è, innanzitutto, necessario scegliere con accuratezza le fonti (banche dati bibliografiche) e, in secondo luogo, sviluppare una corretta strategia di ricerca. Ovviamente, la scelta della banca dati dipende strettamente dal tipo di quesito cui si vuole trovare risposta.

«Dalle banche dati all'informazione scientifica: gli strumenti di documentazione e di divulgazione. Applicazioni in farmacovigilanza» è il titolo del corso che ha rappresentato un'opportunità d'incontro e di confronto tra i giovani farmacisti che hanno svolto o svolgono attività d'informazione e di farmacovigilanza.

Il corso ha trattato le informazioni basilari relative all'utilizzo delle banche dati Medline, Embase e Micromedex, al fine di fornire ai partecipanti la capacità di effettuare ricerche nelle suddette banche dati usando differenti metodi, di comprendere e utilizzare il soggetto controllato Mesh per la ricerca in Medline, usando anche filtri metodologici per il reperimento di

citazioni significative, di archiviare i risultati delle ricerche eseguite e di utilizzare le banche dati per rispondere a un quesito clinico, con particolare riferimento a quesiti inerenti alle reazioni avverse da farmaci.

Questa è solo una delle tante iniziative orientate alla formazione e all'arricchimento personale che Sifo ha realizzato pensando alle esigenze dei propri giovani soci, per cui invito tutti voi a consultare costantemente il sito internet www.sifoweb.it per essere sempre aggiornati sulle nostre attività.

Un particolare ringraziamento va ai coordinatori Sifo del gruppo Giovani e delle aree scientifico-culturali Farmacovigilanza e Informazione scientifica che, grazie al loro impegno, hanno reso possibile la realizzazione di questo interessante evento, perfettamente rispondente ai bisogni formativi non solo dei colleghi più giovani, ma anche di quelli più esperti.

Laura Fabrizio
PRESIDENTE DI SIFO

Introduzione

Il Gruppo Giovani (GG) è stato istituito nel 2008 con l'obiettivo di delineare un ruolo specifico per i giovani farmacisti all'interno della vita della società scientifica e rispondere alle esigenze di formazione e ricerca di tutti coloro che, durante e nell'immediato post-specializzazione, cercano l'inserimento nel mondo del lavoro.

Il gruppo è composto ufficialmente da cinque farmacisti, inclusa la sottoscritta: Marco Barbieri, Silvia Cammarata, Mariangela Fabbrocini e Sara Simbula, già inseriti in una realtà lavorativa ospedaliera o territoriale in modalità strutturata o non strutturata; tuttavia, numerosi soci si sono dichiarati interessati alle iniziative proposte, per cui auspichiamo di incrementare in tempi rapidi la numerosità del gruppo.

«Dalle banche dati all'informazione scientifica: gli strumenti di documentazione e di divulgazione. Applicazioni in farmacovigilanza» è il titolo del corso che ha rappresentato un'opportunità d'incontro e di confronto tra i giovani farmacisti che hanno svolto o svolgono tuttora attività di informazione e di farmacovigilanza.

Le due giornate di formazione fanno parte di un più ampio progetto di ricerca realizzato dal gruppo Giovani in collaborazione con l'area Informazione scientifica e l'area Farmacovigilanza: «Impiego sicuro dei farmaci:

farmacovigilanza tra informazione e ricerca». La farmacovigilanza è uno strumento indispensabile per lo studio dei farmaci nel postmarketing e un modello di informazione di ritorno al segnalatore è costituito dal *feedback*, elaborato consultando le banche dati regionali, nazionali e internazionali nonché contestualizzato nella normativa regionale/nazionale.

In questo corso sono state trattate le informazioni basilari relativamente all'utilizzo delle banche dati Medline, Cochrane ed Embase:

- effettuare ricerche nelle suddette banche dati usando differenti metodi;
- comprendere e utilizzare il soggettario controllato Mesh per la ricerca in Medline, utilizzando anche filtri metodologici per il reperimento di citazioni significative;
- archiviare i risultati delle ricerche eseguite;
- utilizzare le suddette banche dati per rispondere a un quesito clinico, con particolare riferimento a quesiti inerenti alle reazioni avverse da farmaci.

Silvia Adami

COORDINATORE GRUPPO GIOVANI SIFO

■ L'UTILIZZO DELLE BANCHE DATI BIOMEDICHE

Daniela Scala

Area Informazione Scientifica Sifo

Andrea Messori

Vice Presidente Sifo

Il database è un insieme omogeneo per contenuto e struttura di informazioni memorizzate su un supporto e facilmente interrogabili attraverso un programma basato sull'indicizzazione. Di solito viene gestito da un ente chiamato *producer*.

Le banche dati sono l'equivalente moderno ed elettronico dei repertori bibliografici del secolo scorso, nati per soddisfare l'esigenza di essere informati in ambito scientifico. Sono strutture che gestiscono più di un database, mettendo a disposizione le componenti organizzative, software e hardware, che consentono a più utenti di estrarre le informazioni necessarie.

Le banche dati vengono gestite da enti pubblici o privati che non necessariamente corrispondono ai produttori delle banche dati. Si potrebbe quindi dire che la banca dati è un negozio e il database è il prodotto e il prodotto può essere venduto da negozi diversi anche a condizioni differenti.

Fondamentale in una banca dati è il processo di indicizzazione, realizzato da un comitato di professionisti esperti.

L'unità fondamentale di una banca dati bibliografica è il record, un riferimento a sua volta composto da vari campi (es. autore, titolo dell'articolo, titolo del periodico...). L'indicizzazione consente di creare degli elenchi e degli indici per tutti i campi, con l'obiettivo di poter effettuare una ricerca in modo preciso.

Effettuare una ricerca bibliografica è utile per la ricerca di base, clinica, farmacologica; come supporto alla pratica clinica; per l'aggiornamento professionale mirato e continuo. Per effettuare una ricerca bibliografica è necessario definire il bisogno informativo, conoscere gli strumenti, individuare le fonti.

Il linguaggio della ricerca

La ricerca nei cataloghi e nelle banche dati elettroniche richiede la conoscenza del linguaggio dell'*information retrieval system*. Gli operatori booleani od operatori logici, sviluppati dal matematico inglese George Boole, servono a combinare in vario modo più concetti all'interno della stessa ricerca, stabilendo delle relazioni tra di loro. I più utilizzati sono "or", "and" e "not".

Or esprime la somma logica di due o più termini. Questa ricerca presenta tutti i documenti che contengono o l'uno o l'altro o entrambi (es. scuola *or* università).

And esprime il prodotto logico, cioè l'intersezione tra due insiemi. Questa ricerca limita i risultati ai documenti che contengono entrambi i termini di ricerca (es. scuola *and* università).

Not esprime la differenza logica, cioè l'esclusione di un concetto (es. scuola *not* università).

L'*asterisco* (*) è il sostituto di una o più lettere, configura una ricerca non precisa (es. caval* sta per cavalleria, cavallo, cavaliere).

Le *virgolette* (") indicano che il contenuto deve essere ricercato esattamente come è stato scritto.

Per trovare esattamente ciò che si cerca è importante impostare la stringa in modo corretto, riportando gli operatori logici in maiuscolo.

Banche dati bibliografiche

1. Pubmed (Medline): è un archivio digitale gratuito per gli articoli di ricerca nel settore biomedico;
2. Embase: contiene 7 milioni di record tratti da 4500 giornali pubblicati in 70 Paesi del mondo dal 1975 a oggi. È una banca dati farmacologica e biomedica, che indicizza riviste soprattutto europee. Deriva dalla versione a stampa di Excerpta Medica.
3. Biosis: contiene più di 13 milioni di record bibliografici tratti da più di 5000 fonti internazionali a partire dal 1969.

Per effettuare una ricerca completa è importante cercare sia su Medline che su Embase.

Pubmed

Pubmed è la banca dati più utilizzata per effettuare ricerche bibliografiche in ambito biomedico. Rappresenta un'interfaccia web accessibile gratuitamente, sviluppata dal National Center for Biotechnology Information, istituito dal 1988, della National Library of Medicine, a sua volta parte del National Institute of Health di Bethesda, negli Stati Uniti. Pubmed contiene quattro database: Medline, Oldmedline, Premedline, Publisher supplied citations.

Medline è il più importante database di Pubmed e copre vari settori scientifici. Nato come l'equivalente elettronico dell'Index Medicus, include citazioni anche di altri indici a stampa. Medline è una fonte bibliografica di tipo secondario e contiene circa 15 milioni di citazioni di articoli scientifici dagli anni Cinquanta a oggi; gli abstract sono presenti per il 76% degli articoli. Vari i settori di interesse: medicina, infermieristica, odontoiatria, medicina veterinaria, sistema sanitario, scienze pre-cliniche.

Le riviste indicizzate sono circa 4600, tra quelle pubblicate negli Stati Uniti e in altri settanta Paesi. Dal 1966 compaiono solo le citazioni, dal 1975 anche gli abstract.

Gli aggiornamenti sono settimanali.

La ricerca semplice

Due le tipologie di ricerca: semplice o complessa.

La ricerca semplice può essere utilizzata per cercare gli articoli più recenti, i riferimenti bibliografici corrispondenti a un autore, i record con il titolo del periodico oppure in presenza di un solo termine di ricerca; questo tipo di ricerca può essere: libera oppure per campi.

La ricerca libera consente di inserire liberamente i termini, che vengono così ricercati in tutti i campi; è assente il controllo linguistico e informatico. Spesso, così facendo, si ottiene un effetto rumore o un effetto silenzio.

La ricerca per campi fa seguire ogni termine dal tag corrispondente al campo di interesse; casi specifici di ricerca per campi sono la ricerca per frase, per titolo di rivista o per autore.

Due sono i livelli di controllo dei termini della ricerca: un livello intermedio, corrispondente alla ricerca per parole chiave; un livello elevato, corrispondente alla ricerca tramite dizionario thesaurus dei sinonimi.

Un thesaurus è un insieme di termini, collegati tra loro da relazioni gerarchiche, in cui ogni concetto è ricondotto a un unico termine: si tratta dei *mesh* (*medical subject heading*).

I termini *mesh* sono attribuiti all'articolo dall'indicizzatore al momento dello spoglio dell'articolo e rendono l'articolo stesso rintracciabile nella banca dati, indipendentemente dai sinonimi e dalle definizioni usate dall'autore nel testo.

Questi termini riguardano le parole chiave che permettono di individuare gli argomenti trattati da una specifica citazione bibliografica, quindi si tratta di parole chiave.

Queste ultime, facendo parte di un vero e proprio vocabolario, possono facilitare molto la ricerca, permettendo all'utente di renderla precisa e specifica.

Le parole chiave sono organizzate con una struttura ad albero (*mesh tree structure*), in base a una struttura gerarchica che permette di orientare la ricerca verso vari livelli di specificità.

Per una ricerca più precisa è possibile associare ai mesh selezionati dei qualificatori (*subheading*).

La ricerca complessa

La ricerca complessa si usa quando occorre combinare più concetti tra loro, usando anche gli operatori booleani.

La ricerca si costruisce attraverso varie fasi:

- **fase preliminare:**
 - messa a fuoco dell'argomento;
 - scomposizione dell'argomento;
 - traduzione in inglese;

- **fase esecutiva:**
 - individuazione dei termini mesh;
 - selezione dei subheading;
 - combinazione dei termini attraverso gli operatori booleani;
 - valutazione dei risultati.

Fanno parte delle funzioni avanzate:

- *history*: memorizza entro un'ora fino a cento ricerche e consente

di conservare le strategie di ricerca e i risultati numerandoli e ponendoli nell'ordine in cui sono stati eseguiti;

- *index*: permette di costruire stringhe di ricerca utilizzando gli operatori booleani;
- *preview*: visualizza il numero di record risultanti da una ricerca prima di mostrare le citazioni, permettendo così di aggiustare le strategie;
- *clipboard*: permette di conservare fino a 500 voci bibliografiche per decidere solo in seguito cosa farne. Si svuota dopo otto ore di inattività. ■

■ COCHRANE LIBRARY E REVISIONI SISTEMATICHE

Simona Vecchi

Dirigente del Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario della Regione Lazio

Rita Banzi

Farmacologa del Centro Cochrane italiano dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano

La Cochrane Collaboration (www.cochrane.it) è un'iniziativa internazionale *no profit* indipendente nata nel 1992 in seguito all'intuizione di un medico inglese, Archibald Leman Cochrane, diventato famoso per il suo libro *Effectiveness and Efficiency*, pubblicato nel 1972. Essa ha lo scopo di raccogliere, valutare e diffondere le informazioni sull'efficacia degli interventi sanitari.

La Cochrane Collaboration produce sintesi rigorose della letteratura biomedica, denominate revisioni sistematiche, raccolte all'interno della Cochrane Library, avvalendosi del contributo di oltre 27 mila collaboratori provenienti da più di 100 Paesi. Attualmente i gruppi sono circa 52, divisi per specialità.

Vari i principi ispiratori: collaborare, costruire sull'entusiasmo dei singoli, evitare duplicati, ricercare la rilevanza, minimizzare gli errori (bias), assicurare la qualità, aggiornare di continuo le revisioni e promuovere l'accesso alle informazioni.

Il Centro Cochrane italiano è la branca italiana della Cochrane Collaboration e si occupa di ricerca, formazione e iniziative editoriali.

Le principali aree di ricerca del centro riguardano la metodologia delle revisioni sistematiche e il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica.

Il centro è ospitato dall'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri a Milano.

Le revisioni sistematiche

La revisione sistematica è una sintesi di studi primari che può essere vista come un vero e proprio progetto di ricerca.

Le sue principali caratteristiche sono: quesito clinico chiaro e predefinito; ricerca sistematica della letteratura; metodi trasparenti per selezionare la letteratura; valutazione esplicita e riproducibile della qualità delle prove di evidenza incluse.

La Cochrane Library

La Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com) è un database che contiene varie fonti informative rigorose e aggiornate sull'efficacia degli interventi sanitari. Le revisioni Cochrane sono aggiornate ogni due anni circa; attualmente sono disponibili più di 4000 revisioni e oltre 2000 protocolli.

Nella Cochrane Library non ci sono solo revisioni Cochrane.

Il meta-database è composto da: Cochrane Database Of Systematic Reviews, Cochrane Central Register Of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Database Of Abstracts Of Reviews Of Effects, Health Technology Assessment Database, HHS Economic Evaluation. In Italia l'accesso non è gratuito.

Vari sono i modi per cercare al suo interno le revisioni sistematiche: ricerca semplice oppure ricerca avanzata. Le opzioni di ricerca sono: stringhe di ricerca, campi di ricerca, operatori booleani, ricerca in specifici database, ricerca per status del record.

Come avviene in Pubmed, anche nella Cochrane Library le ricerche possono essere effettuate con la funzione *mesh search* o con *search history*. Un'altra funzione importante è *saved searches*, che consente di salvare le ricerche.

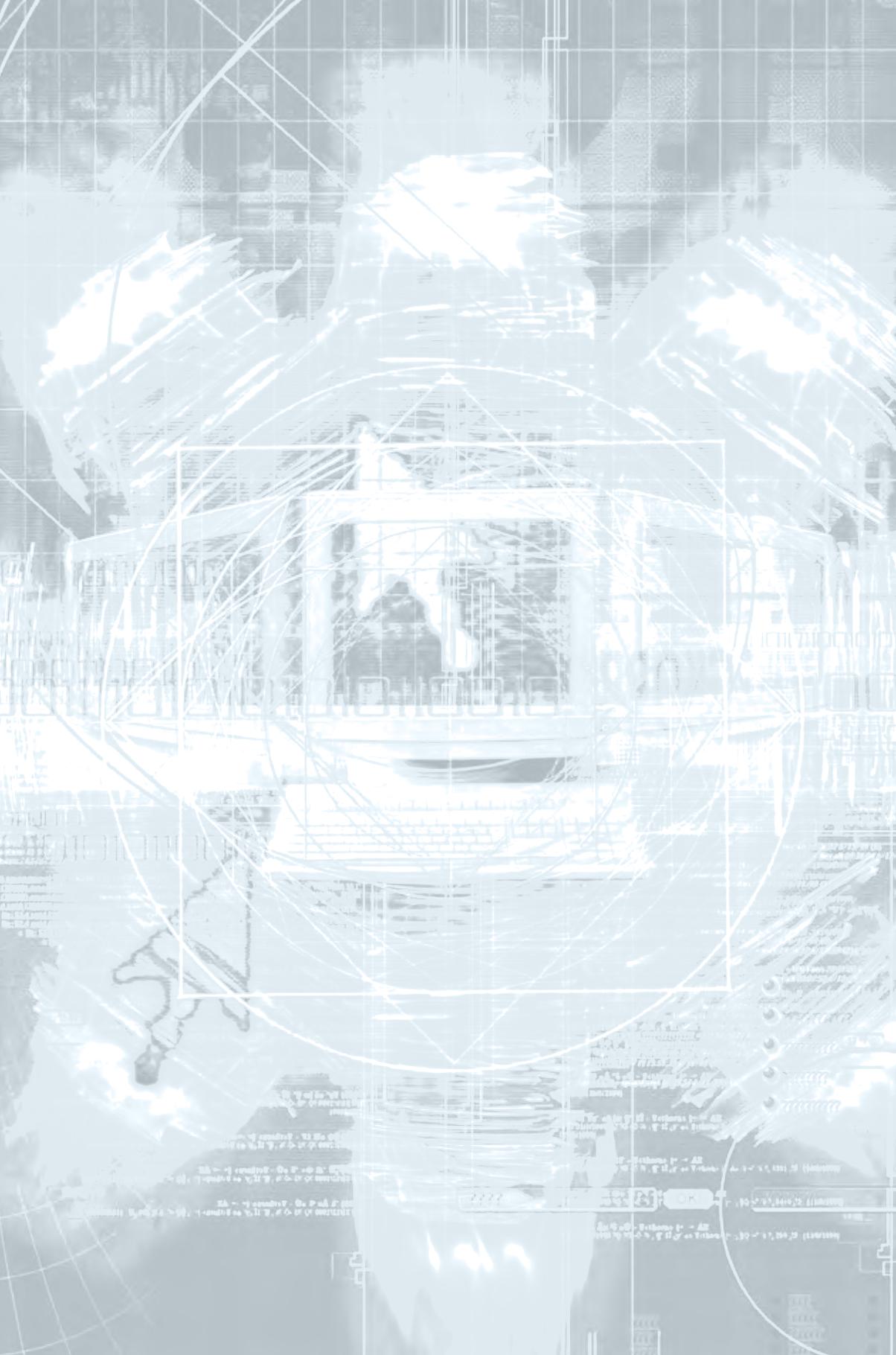
Le revisioni sistematiche e la farmacovigilanza

Un'accurata valutazione degli effetti avversi in una revisione sistematica è cruciale quando: il profilo rischio-beneficio è incerto; i trattamenti hanno efficacia simile ma diversi profili di tossicità; gli effetti avversi sono causa di sospensione o di bassa compliance.

Non mancano alcune criticità. Le revisioni sistematiche nascono, infatti, per valutare l'efficacia degli interventi sanitari e il disegno di studio migliore per valutare l'efficacia di un farmaco è lo studio clinico randomizzato e controllato.

Perciò molte revisioni sistematiche includono solo questo tipo di studi, anche se il disegno di studio migliore per valutare gli effetti avversi di un farmaco non è sempre lo studio clinico randomizzato e controllato.

Per quanto riguarda le strategie di ricerca per gli effetti avversi, è importante sottolineare che: la ricerca libera è rischiosa; l'ampio range di termini usati per descrivere eventi avversi non permette l'identificazione di eventi che non sono menzionati nel titolo e nell'abstract: perciò in questi casi è utile usare una combinazione di termini. ■



■ INTERNET COME FONTE DI INFORMAZIONE



Domenica Costantino

Referente Area Farmacovigilanza Sifo

L'attuale contesto delle informazioni scientifiche in Internet è caratterizzato da crescita esponenziale di siti biomedici e medici che offrono on line diagnosi e terapie, siti che vendono farmaci senza una prescrizione, pagine web prive di revisione editoriale o peer review, siti con notizie condizionate da conflitti di interesse.

Per un navigatore poco esperto risulta, perciò, difficile selezionare e individuare informazioni biomediche attendibili e qualificate.

Nonostante ciò, non sono pochi coloro che si affidano alla rete: il 61 per cento degli adulti reperisce le informazioni sulla salute on line, mentre le ricerche sul web influenzano la scelta del trattamento per 6 pazienti su 10. Ma quali sono le possibili soluzioni?

1. Collegamenti ad associazioni professionali

È possibile verificare l'identità dei medici "virtuali" sui siti delle associazioni che implementano il servizio oppure l'adozione di linee guida per medici che forniscono consulenze on line. Quattro sono i pilastri dell'informazione medica on line: educare i consumatori, incoraggiare l'auto-regolazione di coloro che forniscono le informazioni di salute, far valutare le informazioni da terzi e verificare informazioni errate e potenzialmente pericolose.

2. Accesso mediante motori di ricerca specializzati e controllati

Intute è un progetto di collaborazione tra sette università inglesi e numerosi partner, fondato da *Joint information systems committee*, *Arts and humanities research council* ed *Economic and social research council*.

Biome, fondato dal *Joint information systems committee*, gestisce e mette a disposizione una serie di database sui temi che riguardano la salute e le scienze umane. L'inclusione dei siti avviene sulla base di linee guida che si avvalgono di criteri di qualità consolidati, messi a punto dal gruppo dei revisori.

Omni, Organizing Medical Networked Information, gestisce un database che cataloga le risorse mediante l'uso delle parole chiave Mesh. Include informazioni sulla salute attinenti alcune aree specifiche.

3. Certificazione dei siti

Il bollino di qualità è l'HonCode, assegnato dall'ente certificatore dei siti, l'*Health on the net foundation*.

La presenza del certificato, che è valido per un anno, garantisce che:

- ogni informazione medica ospitata dal sito sarà scritta da esperti di area medica e da professionisti qualificati, a meno che un'esplicita dichiarazione non precisi il contrario;
- le informazioni diffuse dal sito saranno destinate a incoraggiare, non a sostituire, le relazioni tra medico e paziente;
- le informazioni personali riguardanti i pazienti e i visitatori di un sito medico, compresa l'identità, saranno confidenziali;
- la provenienza delle informazioni diffuse dovrà essere accompagnata da referenze esplicite e, se possibile, da link verso i dati. La data dell'ultimo aggiornamento deve apparire chiaramente sulla pagina;

- ogni affermazione relativa al beneficio indotto da un trattamento, da un prodotto, da un servizio commerciale sarà supportata da prove adeguate;
- gli ideatori del sito forniranno informazioni nel modo più chiaro possibile, indicando un indirizzo per ulteriori dettagli;
- il patrocinio del sito dovrà essere chiaramente identificato;
- dovrà essere chiaramente indicato se la pubblicità è una fonte di sovvenzione del sito.

Tra le funzioni del sito *Health on the net* ci sono *MedHunte* e *Honselect*: il primo serve a cercare tutti i siti medici, specificando parole o argomenti come chiave di ricerca; il secondo è uno strumento integrato di ricerca per richieste mediche o di salute. Quest'ultimo combina cinque tipi di informazione, ovvero termini Mesh, articoli scientifici, notizie sanitarie, siti web e multimedia, in un unico servizio per concentrare e accelerare la ricerca.

Ma come è nato l'HonCode? Nel 1995 si tenne a Ginevra un convegno dal titolo «L'uso di Internet e del world wide web per la comunicazione telematica nel settore sanitario». I sessanta partecipanti, provenienti da undici Paesi, rappresentavano l'Organizzazione mondiale della sanità, l'International telecommunication union, il Cern, la Commissione europea, la National library of medicine e il progetto Global applicazioni sanitarie. È stata quindi stabilita la creazione di un organismo permanente con il compito di «promuovere l'uso efficace e sicuro delle nuove tecnologie per la telemedicina nella sanità in tutto il mondo». Così, dopo sei mesi, nacque il sito www.hon.ch, uno dei primi a indirizzare verso fonti affidabili di informazioni sanitarie.

4. Elaborazione e condivisione di criteri

I criteri di qualità per i siti che trattano di salute hanno l'obiettivo di identificare aree di consenso per poi pubblicare linee guida, chiare, semplici e diffuse sul web.

Le fonti

Le fonti si classificano in:

- **di primo livello:** comprendono studi e *case report* pubblicati sulle riviste biomediche e forniscono informazioni dettagliate su metodologia e risultati. Alcuni esempi: British medical journal (www.bmj.com), The Lancet (www.thelancet.com), New England Journal of Medicine (www.nejm.org), Annals of Internal Medicine (www.annals.org), Journal of American Medical Association (jama.ama-assn.org/);
- **di secondo livello:** includono raccolte di dati tratti da fonti primarie, come archivi, rassegne, bollettini; le principali riviste sono Dialogo sui farmaci (www.dialogosulfarmaci.it), Informazione sui farmaci (www.informazionisulfarmaci.it), The Medical Letter (www.medletter.com), Drug safety, Drugs, Acp Journal club;
- **di terzo livello:** comprendono testi (es. Meyler's side effects of drugs, Stockley's Drug Interactions, Harrison's principles of internal medicine, Oxford textbook of medicine), repertori, linee guida (UK National library for health, US National guideline, Canadian medical association, UK National institute for clinical, Trip database, Sumsearch), banche dati elettroniche (Micromedex, Uptodate), in cui sono elaborate le informazioni delle fonti primarie e secondarie.

Tra aggiornamento e solidità delle varie fonti informative sussiste un rapporto inversamente proporzionale: in particolare, quelle di primo livello sono più aggiornate, quelle di terzo livello sono più solide.

In conclusione, su internet si profila un eccesso di informazioni biomediche, all'interno delle quali occorre selezionare le informazioni utili. Per questo è necessario disporre degli strumenti per verificare la qualità. ■

■ DALL'INFORMAZIONE ALLA FARMACOVIGILANZA



Luciana Pazzagli

Coordinatore nazionale dell'Area Informazione scientifica Sifo; responsabile del Centro di Farmacovigilanza dell'Azienda sanitaria di Firenze

I farmacisti sono professionisti esperti che perseguono obiettivi aziendali mirati alla prevenzione degli errori clinici o prescrittivi, al miglioramento della qualità delle cure, alla facilitazione dei percorsi assistenziali.

Numerose sono le attività e i campi di interesse: farmacia clinica, continuità assistenziale ospedale-territorio, dispensazione dei farmaci, galenica clinica, gestione delle risorse, informazione scientifica e farmacovigilanza. Del resto, come scrive Giulia Dusi, «un farmacista (in)formato è un farmacista che (in)forma».

All'inizio l'informazione sui farmaci era una documentazione per uso personal-quotidiano, che si è poi gradualmente evoluta anche grazie allo sviluppo delle banche dati e di internet.

L'area Sifo di Informazione e documentazione sui farmaci è nata come area culturale nel 1999-2000 e si è sviluppata negli anni 2004-2008, trasformandosi in area Informazione e Technology Assessment. Nell'ultimo mandato, nel periodo 2008-2012, l'area è stata ricondotta, più in generale, all'area Informazione scientifica.

Nel 2009 il sito Sifoweb ha pubblicato la monografia «L'informazione scientifica sui farmaci tra scenari nazionali ed evoluzione professionale» che traccia l'evoluzione e il percorso culturale effettuato dai farmacisti ospedalieri, la progettualità e il contributo di molti colleghi, fino alla

certificazione di qualità con gli Standard tecnici dell'informazione.

Di seguito una sintesi concettuale.

L'informazione nasce per bisogni personali e attraversa la farmacia clinica per arrivare all'informazione al paziente e alla farmacovigilanza, cambiando modi e applicazioni; non compete, ma collabora con l'industria; cambiano gli strumenti evolvendosi attraverso esperienze dei colleghi, testi base, riviste, bollettini, fino alle mailing list di rassegne stampa selezionate e alla letteratura scientifica *free access* su internet.

Le caratteristiche essenziali dell'informazione scientifica sono: l'etica dei contenuti e dei comportamenti da parte degli autori, la correttezza formale, la completezza delle informazioni, la chiarezza dell'esposizione, la comprensibilità dei contenuti, la consapevolezza dell'autore nei confronti del tema trattato e dei destinatari.

L'informazione scientifica abbraccia tutti i campi di attività dei farmacisti, a sostegno di scelte e buon uso di farmaci, ove la sicurezza e la farmacovigilanza diventano fondamentali.

La farmacovigilanza

Tre sono i provvedimenti più recenti che regolano la farmacovigilanza: il decreto legislativo 44/1997, il decreto legislativo 95/2003 e il decreto ministeriale 12.12.2003.

Fino al 2000 la normativa è stata sanzionatoria nei confronti del medico che non segnalava le reazioni avverse da farmaci, motivo per il quale l'under reporting era elevato.

In seguito al cambio di normativa, la segnalazione spontanea è stata depenalizzata e affidata con obbligo deontologico a tutti i sanitari che, nell'ambito della loro attività, vengano a conoscenza di un effetto collaterale o reazione avversa correlabile a un farmaco.

Anche i cittadini possono effettuare le segnalazioni, riferendosi ai centri di farmacovigilanza o ai responsabili di farmacovigilanza delle Asl.

Come disciplina la farmacovigilanza nasce dai limiti della sperimentazione clinica: breve tempo di studio, bassa numerosità del campione, popolazione molto selezionata e diversa da quella generale (anche con pluri-patologie o terapie concomitanti).

Per questo la conoscenza di possibili eventi avversi può essere solo parziale, con un rischio non prevedibile di reazioni gravi per farmaci innovativi o di nuova classe terapeutica.

Inoltre gli studi sono essenzialmente di tipo registrativo, finalizzati all'immissione in commercio delle specialità medicinali, e difficilmente si fanno studi di fase IV o di sorveglianza post-marketing.

La farmacovigilanza va applicata alle normali condizioni d'uso, su tutta la popolazione e per tutta la vita commerciale del farmaco.

In tal senso la disciplina serve a individuare, valutare e prevenire gli eventi avversi da farmaci, interazioni sconosciute; frequenza di reazioni note e fattori di rischio.

Disseminare le informazioni necessarie serve poi a migliorare la prescrizione e l'uso dei farmaci. Applicare l'informazione scientifica alla farmacovigilanza è nel contempo documentazione, ricerca e formazione.

La Sifo in quest'ambito ha fatto molto: negli anni sono stati proposti eventi residenziali, corsi on line ed elaborati gli standard tecnici.

Ma alla qualità validata si deve sempre aggiungere un po' di innovazione e creatività. Nella mia azienda, ad esempio, ho dato vita a uno stage formativo personalizzato in farmacovigilanza, al termine del quale viene rilasciato un attestato riconosciuto dal Centro regionale.

La farmacovigilanza, a dispetto del nome, non si applica solo ai farmaci

ma anche ai prodotti di derivazione naturale (fitovigilanza), ai dispositivi medici (dispositivovigilanza) e ai prodotti cosmetici (cosmetovigilanza).

Se l'obiettivo è la sicurezza del paziente, c'è tuttavia un'eccessiva frammentarietà di competenze, legislazione, gestione delle segnalazioni, che produce una visione settoriale e una risoluzione parziale dei problemi.

Le criticità maggiori sono l'under reporting, la rilevazione sistematica da database aziendali, la scarsa qualità delle segnalazioni fatte solo per aumentarne il numero in omaggio allo standard numerico dell'Organizzazione mondiale della sanità (300 segnalazioni/milione di abitanti) e la carenza di una cultura diffusa.

Sussistono, inoltre, altri rischi e pericoli, come i problemi correlati al packaging dei medicinali, alla libera vendita nelle parafarmacie e nei supermercati e all'informazione incontrollata che si trova su internet e riviste non specializzate.

Il feedback informativo

Il feedback informativo consiste in una comunicazione di registrazione, informazioni sul contesto nazionale, sintesi della reazione in relazione al farmaco, informazioni sul contesto scientifico, su note e monitoraggio Aifa, commento e discussione sul caso.

Le sue caratteristiche sono analoghe a quelle dell'informazione, ovvero correttezza, completezza, chiarezza, comprensibilità. ■

■ PROGETTO IPER-FV: LA FARMACOVIGILANZA TRA INFORMAZIONE E RICERCA



Sara Simbula

Componente del Gruppo Giovani Sifo

Quando un farmaco viene approvato per essere immesso in commercio le informazioni sulla sicurezza non sono complete, in quanto si basano su studi effettuati su una popolazione ristretta, che in parte differisce da quella che poi utilizzerà il farmaco. Solo dopo l'immissione in commercio e l'utilizzo da parte di un numero molto elevato di pazienti, è possibile identificare gli effetti indesiderati gravi e a bassa incidenza. Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale.

Il fenomeno della sottosegnalazione (under reporting) rappresenta uno dei principali limiti della segnalazione spontanea: spesso si tende, infatti, a considerare la compilazione della scheda di segnalazione come un obbligo o un adempimento burocratico piuttosto che una parte integrante e importante dell'attività professionale quotidiana.

Il coinvolgimento e la maggior sensibilizzazione dei medici rappresentano uno degli strumenti per favorire l'aumento del tasso di segnalazione.

L'informazione di ritorno (feedback) al segnalatore di sospette reazioni avverse da farmaci è un importante strumento in farmacovigilanza, che permette di instaurare un contatto diretto e quasi immediato tra chi segnala

e chi riceve la segnalazione.

Il progetto Iper-FV nasce da un'idea del gruppo Giovani della Sifo in collaborazione con l'area di Farmacovigilanza e l'area di Informazione scientifica.

Gli obiettivi del progetto sono: sviluppare la farmacovigilanza nella parte di ritorno delle informazioni ai segnalatori, incrementando nel contempo la formazione dei giovani; creare la condivisione di un modello di feedback informativo compilato secondo standard di informazione scientifica; creare una banca dati dei feedback elaborati, che possa costituire un riferimento per i farmacisti che si occupano di farmacovigilanza.

Il feedback è, quindi, un documento commentato sulla base dei dati disponibili in letteratura e nelle banche dati, della lunghezza massima di due pagine.

Non esiste un modello ufficiale di feedback. Il modello proposto e utilizzato dal gruppo di lavoro del progetto Iper-FV riporta le seguenti informazioni:

- summary dei dati riportati nella scheda di segnalazione ministeriale;
- imputabilità che riporta il grado di associazione farmaco-ADR stabilito in base alla valutazione clinico-farmacologica e supportato dall'impiego dell'algoritmo di Naranjo;
- farmaco che riporta i meccanismi di azione del farmaco e le ragioni del suo impiego in base alle linee guida vigenti;
- analisi della letteratura medica relativamente alla segnalazione ricevuta;
- considerazioni e conclusioni;
- bibliografia.

Il progetto si trova in una fase iniziale di implementazione, pur essendo già funzionante un prototipo di sito web.

ESEMPIO DI FEEDBACK/1: IL CASO DELL'ALLOPURINOLO

a cura di **Silvia Cammarata**

Componente Gruppo Giovani Sifo

10 maggio 2010	
Farmaco: principio attivo (nome commerciale)	Allopurinolo
Reazione avversa	Sindrome Stevens Johnson
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Q21. Skin and subcutaneous tissue disorders
Motivo di impiego del farmaco	Iperuricemia
Età e sesso del pz	69 aa, M
Dose	300 mg/die
Durata della terapia	30 giorni
Data di insorgenza	Dopo 30 giorni dall'inizio della terapia
Reazione1	Grave, prolungamento dell'ospedalizzazione
Esito	Risoluzione completa dopo 38 giorni dall'interruzione della terapia
Dechallenge2:	presente, con miglioramento dell'ADR
Rechallenge3:	assente
Farmaci concomitanti	Doxazosina, Furosemide

1. Tipologia della reazione ed esito: grave (decesso, pericolo di vita, ospedalizzazione o suo prolungamento, invalidità grave o permanente, anomalie congenite/deficit del neonato) o non grave (le altre condizioni); attesa (presente in scheda tecnica) inattesa (assente in scheda tecnica).

2. Scomparsa dell'ADR con la sospensione della terapia farmacologica.

3. Ricomparsa della ADR con la risomministrazione del farmaco

Da una ricerca effettuata sulla rete Aifa a oggi sono presenti 706 reazioni riferite al farmaco allopurinolo, di cui 456 riguardanti patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Sono stati registrati 38 casi di SSJ.

Imputabilità

L'applicazione dell'algoritmo di Naranjo per indicare il nesso causale tra farmaco e reazione avversa osservata ha dato come score 7, quindi l'imputabilità è probabile.

Farmaco

È indicato per le maggiori manifestazioni cliniche del deposito di acido urico/urato. È inoltre indicato per la prevenzione e il trattamento della litiasi ossalocalcica in presenza di iperuricemia e/o iperuricuria.

Allopurinolo inibisce la xantina-ossidasi (XO) - enzima che catalizza la trasformazione dell'ipoxantina in xantina e quest'ultima in acido urico – determinando un abbassamento delle concentrazioni di questo nei fluidi dell'organismo e nelle urine, a differenza degli uricosurici che, aumentando l'escrezione renale dell'acido urico, ne incrementano le concentrazioni a livello urinario.

L'allopurinolo è rapidamente ossidato a livello epatico e, insieme al suo metabolita attivo primario ossipurinolo, è eliminato dal rene.

Le monografie dei prodotti in commercio riportano tra gli effetti avversi più comuni reazioni di ipersensibilità cutanea, quali: prurito, orticaria, eruzioni maculo papulari, alcune volte squamose o purpuriche e raramente esfoliative. L'incidenza di reazioni cutanee può essere aumentata in presenza di insufficienza renale.

Raramente invece si osservano reazioni di ipersensibilità generalizzata come sindrome di Stevens Johnson (eritema essudativo multiforme) e la sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica) associate a brividi, febbre, linfonodopatia, artralgia, eosinofilia e lieve leucocitosi o leucopenia. La terapia con allopurinolo in questi casi deve essere immediatamente interrotta in modo permanente.

Altre reazioni sono a carico degli apparati:

- digerente: dolori addominali, diarrea, nausea e vomito;
- cardiovascolare: bradicardia, angioite necrotizzante, pericardite, disturbi vascolari periferici, tromboflebiti, vasodilatazione, angina, ipertensione;
- endocrino: sterilità (uomo), ipercalcemia, ginecomastia (uomo), diabete mellito;
- respiratorio: broncospasmo, asma, faringite, rinite;
- sistema nervoso: astenia, vertigini, atassia, coma, depressione, paralisi, neurite ottica, confusione, capogiro, paralisi agli arti inferiori, diminuzione

della libido, tinnito, insonnia, enuresi notturna;
- urogenitale: impotenza, nefrite (in associazione a diuretici tiazidici).

Letteratura

Le reazioni cutanee sono tra i più comuni eventi avversi riferiti all'allopurinolo, tra queste il rash maculopapulare rappresenta uno tra i più frequenti, spesso preceduto da prurito. Esso costituisce un'indicazione per la sospensione del farmaco allo scopo di evitare la progressione verso reazioni più gravi.

L'allopurinolo risulta uno dei farmaci maggiormente correlati all'insorgenza di Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica.

In uno studio caso-controllo (SCAR) pubblicato sul *NEJM* nel 1995, che ha utilizzato i database delle reti di farmacovigilanza di Francia, Germania, Italia e Portogallo, e analizzato 245 casi di SJS/TEN, il rischio relativo per l'allopurinolo è risultato pari a 52 (95%CI = 16 -167).

In uno studio caso-controllo multinazionale, Euroscar 2008 (Europa-Israele), viene confermato che l'allopurinolo è il farmaco maggiormente associato a SJS e TEN e che l'incidenza aumenta con dosi maggiori o uguali a 200 mg/die (OR aggiustato 36; 95%CI 17-76), rispetto a dosi inferiori (OR aggiustato 3,0; 95%CI 1,1-8,4). Il rischio è risultato limitato alle prime 8 settimane di trattamento, mentre l'uso concomitante di altri medicinali non è stato correlato a un aumento del rischio.

È stata recentemente riscontrata, inoltre, una forte correlazione tra la presenza di particolari sottotipi di antigeni leucocitari (allele HLA-B*5801) e gravi reazioni cutanee da allopurinolo nella popolazione cinese.

Accanto alla SJS/TEN, l'allopurinolo può indurre una rara sindrome da ipersensibilità, definita con l'acronimo DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) caratterizzata da febbre, esantema, eosinofilia e interessamento d'organo (soprattutto epatico e renale).

Discussione e conclusioni

La reazione segnalata è ampiamente documentata in letteratura ed è riportata nella scheda tecnica del farmaco, per cui è considerata nota.

La reazione, che si è manifestata dopo circa un mese dall'inizio della terapia, è migliorata con la sospensione del farmaco e si è risolta entro un mese dall'interruzione, coerentemente con quanto riportato dagli articoli presenti in letteratura.

La contemporanea somministrazione di doxazosina e furosemide non ha contribuito all'insorgenza dell'ADR segnalata.

Bibliografia

Allopurinolo Molteni®, riassunto delle caratteristiche del prodotto

Allopurinolo Teva®, riassunto delle caratteristiche del prodotto

Elsay T, Kaminsky D, Tracy M, et al: *Allopurinol hypersensitivity syndrome revisited*. West J Med 1995; 162:360-361

Yale SH, Yale ES, & Mann DS: *Fever, rash, and angioedema after a course of allopurinol*.

Hosp Pract 1996; 31:92-94

Roujeau JC et al., *Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. N Engl J Med 1995; 333: 1600-7

In MS, Dai YS, Pwu RF, Chen YH, Chang NC. *Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study*. Intern Med J. 2005 Mar;35(3):188-90

Hung SI, Chung WH, Liou BL, et al. *HLA-B*5801 allele as genetic marker for severe cutaneous adverse caused by allopurinol*. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 4143-4239

Peyriere H, Dereure O, et al. *Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?* Br J Dermatol 2006;155:422-8

Tassaneeyakul W, Jantararungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, Chucherd P, Konyoung P, Vannaprasah S, Choonhakarn C, Pisuttimarn P, Sangviroon A, Tassaneeyakul W. *Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population*. Pharmacogenet Genomics. 2009 Sep;19(9):704-9

Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau JC; EuroSCAR Study Group. *Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel*. J Am Acad Dermatol. 2008 Jan;58(1):25-32. Epub 2007 Oct 24.

ESEMPIO DI FEEDBACK/2: IL CASO DI TARCEVA

a cura di **Silvia Leschiuta** e **Adriana Cecchi**

06 maggio 2010	
Farmaco: principio attivo (nome commerciale)	Erlotinib (TARCEVA)
Reazione avversa	Dispnea
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Patologie dell'apparato respiratorio, toracico e mediastinico
Motivo di impiego del farmaco	Carcinoma del polmone
Età e sesso del pz	63 aa, F
Dose	150 mg die
Durata della terapia	Dal 27/02 al 19/04
Data di insorgenza	06/08
Reazione1	Grave, decesso
Esito	Decesso non dovuto al farmaco
Dechallenge 2	si
Rechallenge 3	no
Farmaci concomitanti	nessuno

1. Tipologia della reazione ed esito: grave (decesso, pericolo di vita, ospedalizzazione o suo prolungamento, invalidità grave o permanente, anomalie congenite/deficit del neonato) o non grave (le altre condizioni); attesa (presente in scheda tecnica) inattesa (assente in scheda tecnica).

2. Scomparsa dell'ADR con la sospensione della terapia farmacologica.

3. Ricomparsa della ADR con la risomministrazione del farmaco

Nel database del Ministero della Salute, relativamente al periodo 01/2004 – 08/2009, risultano 425 segnalazioni di sospetta ADR da Tarceva 150 mg di cui 21 riferite al sistema respiratorio, toracico e mediastinico, di cui 10 per dispnea.

Imputabilità

L'applicazione dell'algoritmo di Naranjo per indicare il nesso causale tra farmaco e reazione avversa osservata ha dato come score 2, quindi l'imputabilità è probabile.

Farmaco

Erlotinib è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico; è indicato anche in associazione con la gemcitabina nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico. Erlotinib è una piccola molecola inibitrice che agisce interrompendo i processi cellulari, andando a interferire con la trasmissione del segnale intracellulare indotto dalla cascata della tirosin-chinasi. Erlotinib è un potente inibitore della fosforilazione intracellulare del fattore di crescita epidermico umano di tipo 1 (EGFR, noto anche come HER1); l'attivazione dell'EGFR gioca un ruolo fondamentale nei programmi di sopravvivenza e proliferazione cellulare.

Dal punto di vista farmacocinetico presenta una buona biodisponibilità orale, raggiungendo la concentrazione di picco (C max) entro quattro ore, il cibo ne può aumentare l'esposizione. Si lega per il 95% all'albumina e all'alfa-1 glicoproteina acida del siero. Viene metabolizzato nel fegato a opera del CYP3A4 e in minor misura dal CYP1A2, ma subire metabolismo mediato dal CYP3A4 nell'intestino, dal CYP1A1 nel polmone e dall'1B1 nel tessuto tumorale. Viene eliminato attraverso le feci (90% circa) mentre l'eliminazione renale riguarda una minima percentuale (9% circa).

Letteratura

Sebbene in letteratura non si rilevino riferimenti bibliografici specifici associabili all'ADR segnalata, un'analisi ha valutato l'incidenza della malattia interstiziale polmonare (ILD) causa di morte in 1059 pazienti randomizzati trattati con chemioterapia più Tarceva o placebo. Gli eventi avversi respiratori fatali sono stati identificati e classificati in 4 gruppi: quelli causati da progressione del cancro, patologie concomitanti, ILD indotta da farmaci o altre reazioni non correlate a ILD. Reazioni avverse fatali si sono osservate in 80 su 1059 pazienti (7,6%): 53 su 526 pazienti assumevano

erlotinib e 27 su 533 placebo; di 41 reazioni avverse respiratorie fatali 18 sono state causate dalla progressione del cancro, 15 da concomitanti patologie, 5 da tossicità non relata a ILD, 3 causate da ILD (7%), tutti e tre assumevano erlotinib e hanno manifestato dispnea acuta e subacuta con rapido peggioramento della sintomatologia respiratoria.

Ci sono vari *case report* che trattano la ILD in seguito a trattamento con erlotinib con sintomatologia dispnoica. Un paziente di 55 anni, con cancro al polmone a cellule squamose in stadio IV, fumatore senza evidenza di precedente ILD e disordini respiratori, dopo tre successivi regimi di chemioterapia è stato trattato con erlotinib. All'inizio del trattamento non c'erano segni di distress respiratori o di ILD, dopo due mesi di terapia è stato ricoverato con disordini respiratori con progressivo peggioramento che ha portato il paziente a morte. Gli esami clinici e l'autopsia hanno evidenziato la presenza e la possibile relazione tra l'assunzione di erlotinib e la formazione di ILD.

Un paziente di 58 anni con cancro non a piccole cellule in stadio IV con fallimento terapeutico di prima e seconda linea, è stato dapprima trattato con gefitinib interrotto a causa di rash cutanei. Durante il periodo di trattamento il paziente è rimasto stabile per 7 mesi. In seguito a progressione della malattia, è stato trattato con erlotinib; dopo 5 giorni di assunzione del farmaco ha manifestato mal di gola e dispnea seguito poi da rash ed emoftoe. Per tre giorni è stato sospeso il farmaco e i sintomi si sono attenuati, dopo ri-assunzione dello stesso il paziente ancora lamentava mal di gola, dispnea e severa emoftoe con progressione del rash dal grado 2 al grado 3. La TAC effettuata dimostrava la presenza di ILD.

Un altro *case report* descrive due casi di ILD dopo trattamento con erlotinib per il cancro non a piccole cellule del polmone. Entrambi i pazienti hanno manifestato segni clinici e radiologici di ILD e di sofferenza respiratoria che hanno portato a morte. L'autopsia ha confermato il danno alveolare.

La ILD causata dagli inibitori della fosforilazione intracellulare del EGFR

(recettore del fattore di crescita epidermico) si manifesta con dispnea acuta e subacuta con rapida progressione e diffuso danno alveolare, anche se il meccanismo con cui gefitinib ed erlotinib causano la malattia è sconosciuto. La malattia interstiziale polmonare in seguito a somministrazione di erlotinib si è manifestata dopo 5 giorni fino a 9 mesi dopo l'inizio del trattamento. Nello studio registrativo BR.21, nel quale Tarceva veniva confrontato con il placebo, ILD non veniva considerata, ma la totale incidenza di fibrosi polmonare più polmonite è stata osservata nel 6% in entrambi i bracci di studio.

Discussione e conclusioni

La reazione segnalata non è documentata come conseguenza diretta del trattamento con erlotinib.

La reazione si è manifestata dopo circa sei mesi di terapia e la paziente è deceduta anche se non a causa della stessa.

Gli studi riportano diversi casi di ILD in pazienti trattati con erlotinib che hanno manifestato varie sintomatologie tra cui la dispnea. Gli inibitori della fosforilazione intracellulare del EGFR causano ILD fatale e manifestano dispnea acuta e subacuta in rapida progressione, sindrome acuta da distress respiratorio.

I diversi report dimostrano la relazione tra ILD ed erlotinib anche in pazienti che hanno ben tollerato gefitinib.

In base alla scheda tecnica del farmaco e ai riferimenti bibliografici presenti in letteratura si può considerare la dispnea come chiara manifestazione della malattia interstiziale polmonare, anche se potrebbe essere un sintomo della progressione della patologia stessa. Pertanto risulta essere un evento avverso probabile.

Bibliografia

Scheda Tecnica del farmaco Tarceva

http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/tarceva_indicazioni_gen.htm

Yoneda KY, Shelton DK, Beckett LA, Gandara DR; Independent review of interstitial lung disease associated with death in Tribute (paclitaxel and carboplatin with or without concurrent erlotinib) in advanced non small cell lung cancer; J Thorac Oncol; 2007 Jun, 2(6):537-43

Makris D., Scherpereel A., Copin M.C., Colin G., Brun L., Lafitte J.J and Marquette C.H; Fatal interstitial lung disease associated with oral erlotinib therapy for lung cancer; BMC cancer; 2007 Aug 5, 7:150

Tammaro KA, Baldwin PD, Lundberg AS. Interstitial lung disease following erlotinib (Tarceva) in a patient who previously tolerated gefitinib (Iressa). J Oncol Pharm Pract. 2005;**11**:127-130. doi: 10.1191/1078155205jp158cr

Lind Js, Smit EF, Gruenberg K, Senan S, Lagerwaard FJ; Fatal interstitial lung disease after erlotinib for non-small cell lung cancer; J Thorac Oncol; 2008 Sep;3(9): 1050-3



Redazione a cura di

MAYA Idee[®]
edizioni 

Paola Arosio

© Editrice **MAYA Idee**

Via Ca' di Cozzi 10, 37124 Verona

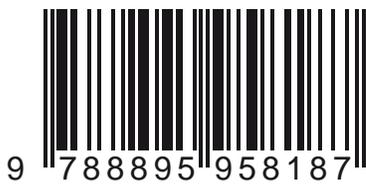
Tel (+39) 045 8352382

Fax (+39) 045 8305399

e-mail: info@mayaidee.it

www.mayaidee.it

ISBN 88-95958-18-7



9 788895 958187