

7 APRILE

L'OMS dedica quest'anno alla salute delle madri e dei bambini sia il *World Health Report* che il *World Health Day*, che si celebra ogni anno il 7 aprile, con il motto "facciamo sì che ciascuna madre e ciascun bambino contino". È evidente che l'intento di questa giornata è proprio quello di ricordare che in una buona parte del mondo madri e bambini contano molto poco. Ogni anno 515.000 donne muoiono per cause legate alla gravidanza e al parto; 10,6 milioni di bambini muoiono nel primo anno di vita, di cui il 38% nelle prime quattro settimane. A questi vanno aggiunti decine e decine di milioni di bambine e bambini che vedono il loro presente e il loro futuro compromesso, spesso irreversibilmente, da malnutrizione, malattie, incidenti, violenza e sfruttamento. Molto di tutto questo può essere evitato con politiche e interventi ben conosciuti ma largamente inattuati. I capi di stato di tutti i Paesi si erano, ad esempio, solennemente impegnati nell'anno 2000 a ridurre la mortalità materna di tre quarti e quella infantile di due terzi entro il 2015, ma questo traguardo appare ora difficile da raggiungere, soprattutto nei Paesi più poveri: molti governi latitano nel loro impegno per donne e bambini, i fondi messi a disposizione dai Paesi ricchi diminuiscono (con l'Italia bene in fondo nella lista dei donatori), e c'è poco accordo su politiche e priorità. A partire dai primi anni del 2000, tuttavia, la comunità di ricercatori e *policy makers*, nel campo dell'economia dello sviluppo e della salute internazionale, ha battuto alcuni colpi: si è sottolineato che gli investimenti in salute ed educazione sono necessari allo sviluppo, e sono tanto più efficaci quanto più precoci; si è tentato di definire priorità di intervento e politiche per raggiungere coloro che hanno più bisogno; si è dato vita, un anno fa, a un'alleanza tra organizzazioni delle Nazioni Unite - in primo luogo l'OMS - i grandi donatori, le associazioni professionali (tra le quali l'Associazione Internazionale di Pediatria) e le maggiori ONG internazionali (in primo luogo *Save the Children*) per mettere assieme risorse finanziarie e tecniche e dare un aiuto concreto, in particolare ai Paesi che si trovano maggiormente in difficoltà nel compito di assicurare condizioni migliori di salute per i bambini. Questa alleanza, la *Partnership for Child Survival*, sta ora cercando di mettere assieme anche alcune iniziative dedicate specificamente a mamme e neonati (la *Healthy Newborn Partnership* e la *Making Pregnancy Safer and Healthy Newborn Partnership*) con quelle dedicate ai bambini in età post-neonatale. Non senza problemi: la difficoltà di ottenere risultati consistenti e duraturi nel tempo senza la piena collaborazione dei governi, ai quali non è sufficiente offrire risorse e collaborazione tecnica quando mancano impegno e capacità gestionale locale; la mancanza di coordinamento, per non dire la competizione tra entità diverse; la perdurante miopia nel ritenere che i grandi problemi di salute possano essere risolti con interventi sanitari, senza un'adeguata base di politiche sociali. La rivista *The Lancet* (2005, vol. 365, no. 9462, 9463 e 9464) si è fatta promotrice in queste settimane di una grande campagna a favore in particolare di interventi su mamme e neonati, considerata la priorità delle priorità ("noi del *Lancet* consideriamo questa alleanza tra ricercatori, professio-

nisti della salute ed editori scientifici come la più importante campagna di salute a cui abbiamo preso parte in questa generazione"), con affermazioni di principio importanti ("la storia passata e i trials recenti indicano che riduzioni consistenti della mortalità materna e neonatale nei Paesi più poveri possono essere ottenute con politiche sociali e interventi di comunità, particolarmente quando l'uso dei servizi è basso"). Qualcosa dunque si muove nel mondo, mentre si celebra il 7 aprile.

E in Italia? Come messo in luce dal *Rapporto sulla Salute del Bambino 2005*, che esce in questi giorni, la situazione del nostro Paese, pure straordinariamente privilegiata rispetto a quella che abbiamo appena descritto, non è priva di buchi neri, aree cioè dove un maggiore impegno è indispensabile. Il Rapporto (www.csbonlus.org; www.burlo.trieste.it; www.acp.it) ne indica sette: le cure perinatali, particolarmente in Campania, Calabria e Sicilia (dove la mortalità perinatale è tra le più alte d'Europa), la prevenzione dell'obesità, gli incidenti da traffico, il sistema informativo, le esposizioni ambientali, la salute psicosociale e mentale, le disuguaglianze. Questi ultimi due aspetti appaiono particolarmente negletti. Le disuguaglianze negli esiti di salute si stanno accentuando a causa dell'aumento delle famiglie in condizioni di povertà e dei problemi di accesso e di utilizzo dei servizi per le famiglie di recente immigrazione da Paesi poveri. Nell'età della scuola, un bambino su sette presenta problemi di apprendimento, comportamento e salute mentale, che restano in buona parte orfani, cioè privi di interventi preventivi, diagnostici e riabilitativi adeguati. Sul tema dell'abuso e del maltrattamento l'attenzione sembra molto calata, mentre un lavoro appena pubblicato sulla rivista *Maltrattamento e Abuso* (2004; vol. 6:4) ci dice che una percentuale altissima di giovani adolescenti, in particolare ragazze (3,4% per gli abusi gravi e fino a 12% per gli abusi lievi), testimonia di essere stata vittima di abuso sessuale.

Sarebbe bene se questo 7 aprile non restasse un'occasione per ricordare il fardello di miserie che colpisce madri e bambini nel mondo, ma rappresentasse un momento di impegno concreto da parte della comunità pediatrica italiana. In che direzioni? Il sostegno dei pediatri italiani alle iniziative a livello internazionale già esiste, ma è più espressione di singoli che della pediatria nel suo complesso. Le tre organizzazioni pediatriche più rappresentative potrebbero operare assieme per mettere a disposizione risorse finanziarie e tecniche e impegnarsi per un'opera di informazione e sensibilizzazione, sia sui temi della salute internazionale che sui problemi negletti di casa nostra. I singoli pediatri, organizzati o meno in gruppi, potrebbero, come già avviene in alcuni pochi casi, "adottare" alcune delle tante organizzazioni che operano direttamente in Italia o all'estero, stabilendo una partnership duratura con alcune di esse. Infine, *last but not least*, potrebbero trovare i modi per includere un messaggio di consapevolezza e solidarietà nel loro lavoro quotidiano con le famiglie.

Giorgio Tamburlini

Editoriali

IL BUON SENSO, I FARMACI ANTIASMATICI, LE OMISSIONI

Credo che il buon senso in medicina debba consistere nell'aggregare in maniera intelligente, saggia e razionale, ciò che ci viene dimostrato dalla scienza, dagli esperimenti ben condotti, con altre componenti con cui inevitabilmente dobbiamo confrontarci quotidianamente. Il buon senso è la capacità di trasferire le fredde e asettiche evidenze scientifiche (il "pezzo di carta") nel nostro ambulatorio, nella stanza di ospedale, nel nostro rapporto con il bambino che ci sta davanti. Insomma, non riesco a pensare che ci sia ancora gente che non sappia che l'*Evidence Based Medicine* (EBM) mai chiederebbe di trascurare le peculiari caratteristiche di un bambino, le sue necessità, la sua singolarissima situazione nel prendere una decisione clinica. Né chiederebbe mai e poi mai di non tenere conto della Clinica. L'EBM è il Buon Senso in medicina. Per cercare di sgombrare il campo dagli equivoci, propongo di mutare il nome *Evidence Based Medicine* in *Motivation Based Medicine* (MBM), una medicina, cioè, basata sulle motivazioni e sulle ragioni di una decisione clinica, per meglio coglierne il messaggio, forse lievemente offuscato dal termine *Evidence*.

La *Motivation Based Medicine* e i farmaci antiasmatici

L'articolo di L. Travan, I. Berti e G. Longo "Quando iniziare e quando sospendere i farmaci antiasmatici: alla ricerca di un razionale oltre le linee guida" (pag. 157) è decisamente in questa direzione. Le motivazioni e le ragioni che vengono addotte per giustificare il comportamento pratico, all'atto di decidere quando iniziare e quando sospendere una terapia con i farmaci antiasmatici, sembrano condivisibili e semplici da comprendere. Ma, al contrario, quasi mai le cose sono facili, quasi mai le decisioni cliniche sono universalmente condivisibili. Gli Autori ci ricordano che, per quanto riguarda i farmaci antiasmatici, le abitudini prescrittive si differenziano in mille e più rivoli, perché è raro che si possa essere "bianco-neristi", e, certamente, né bianco né nero è il consiglio di ridurre gradualmente la dose di steroide somministrato per via inalatoria una volta raggiunto il controllo dei sintomi. È talmente "grigio", per mancanza di forti evidenze scientifiche a sostegno di esso, che sarei curioso di sapere quanti lo ottemperano (credo pochi). Si deve tuttavia imparare a convivere con le situazioni poco definite e, per adattarci meglio, è bene essere pronti a cambiare idea quando ci vengono portate ragioni migliori delle nostre. È naturalmente possibile, anzi augurabile, che per una stessa malattia ma per un diverso bambino o una diversa situazione ambientale, si prendano decisioni cliniche diverse. Ma è inaccettabile che si prendano decisioni cliniche diverse per uno stesso bambino in una stessa situazione. E invece accade. Ci sarà un motivo, una ragione.

Le ragioni, questa volta, della variabilità

La variabilità delle decisioni cliniche dipende dalla debolezza della motivazione che le sottende. Se ci sono quattro decisioni cliniche differenti per uno stesso bambino con una ben identificata condizione, tre sono motivate inadeguatamente, non aderiscono bene alla MBM. Per esempio, scrivo

no gli Autori, che non vi sono prove che il trattamento antinfiammatorio con steroidi inalatori (SI) riesca a modulare la flogosi allergica a tal punto da prevenire il rimodellamento delle vie aeree o la persistenza dell'asma negli anni. Anzi, per quanto su numeri piccoli, vi sono indizi del contrario, e cioè che il trattamento con SI non influisce sull'ispessimento della membrana basale delle vie aeree inferiori¹. È quindi motivato il suggerimento di modulare la durata del trattamento sulla frequenza e la gravità dei sintomi. Ma può darsi che un genitore o un pediatra giudichino molto frequenti e gravi dei sintomi che un altro genitore o un altro pediatra giudicherebbero poco frequenti o poco gravi. Questa è la Clinica, e la variabilità della decisione può dunque dipendere dalla diversa esperienza di ogni medico, di ogni paziente, dal diverso vissuto di ogni genitore. Gli Autori a un certo punto scrivono: "Anche in questo caso però si ripete il problema dell'arbitrarietà nella definizione di buon controllo dell'asma". Vale la pena fare ogni sforzo possibile perché questi elementi di giudizio siano sempre meno motivo di variabilità nella decisione clinica.

E, soprattutto, sono le informazioni ricevute quelle che contano

L'aggiornamento del medico non può essere rapido e multiplo, non può essere acritico, ingoiato, mentre il moderatore di turno chiede di tagliare la discussione. Le informazioni che riceviamo vanno controllate nei dettagli. Anche quelle che provengono da linee guida redatte da Istituzioni autorevoli. Per scendere nel dettaglio, in letteratura viene per esempio continuamente ribadito che gli steroidi inalatori non funzionano nel wheezing virale episodico. Ma è venuto mai a qualcuno di voi il ghiribizzo di andare a fare le pulci a questa affermazione? Personalmente ho provato a farlo e adesso non giurerei più che è sicuro che gli SI nel wheezing virale episodico non funzionano. Non giuro neanche sul contrario. Gli Autori riportano correttamente che la loro efficacia è tutt'altro che dimostrata². Ora per ora è una di quelle aree dove varrebbe la pena fare un po' più di luce. Nella pratica, poi, molti bambini con almeno 3 (numero giudicato "frequente") episodi di wheezing negli ultimi 4-6 mesi ricevono un po' di aerosol di cortisone per qualche mese, "a prescindere". È questo il cosiddetto buon senso? Insomma, ci vorrebbe un controllo di qualità anche sulle informazioni che riceviamo, da qualunque parte provengano, dovremmo pretenderlo. E se non lo pretendiamo, commettiamo un peccato. Che i peccati non sono solamente di pensieri, parole e opere, ci sono anche i peccati di omissione. Anche per i cosiddetti "bugiardi" dovremmo pretendere una informazione di qualità.

I foglietti illustrativi

Infatti, un'informazione che può condizionare la variabilità della decisione clinica può provenire anche dal foglietto illustrativo di un farmaco. In Italia il foglietto illustrativo del montelukast recita: "... per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti beta-adrenergici a breve durata d'azione, assunti al biso-

gno, forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma. Il montelukast è anche indicato per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio". Negli USA la stessa molecola è licenziata con le seguenti indicazioni: "... is indicated for the prophylaxis and chronic treatment of asthma in adults and pediatric patients 12 months of age and older...should not be used as monotherapy for the treatment and management of exercise-induced bronchospasm. Patients who have exacerbations of asthma after exercise should continue to use their usual regimen of inhaled beta-agonist as prophylaxis and have available for rescue a short-acting inhaled beta-agonist". È sorprendente che in due Paesi che condividono, o dovrebbero, le stesse letture scientifiche, l'indicazione all'utilizzo del montelukast sia così differente. Per la prevenzione dell'asma cronico in Italia il montelukast è concesso solo come terapia aggiuntiva, negli USA non v'è accenno a simile limitazione. Per la prevenzione dell'asma da sforzo negli USA il montelukast è concesso solo come terapia aggiuntiva, in Italia non v'è accenno a simile limitazione. Pare che abbiano letto studi differenti. Un utente che fida nella formazione e informazione somministrata da terzi potrebbe confondersi, no?

Stefano Miceli Sopo
Dipartimento di Scienze Pediatriche Medico-Chirurgiche
e Neuroscienze dello Sviluppo
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Bibliografia

1. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Tura M, Zuin R, Beghe B, Maestrelli P, Fabbri LM, Saetta M. Airway Inflammation in Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:798-803.
2. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001107.

LA SAGA DEL ROFECOXIB E DEI SUOI FRATELLI

La vicenda dei COX-2 inibitori qui riportata riguarda molto più l'adulto che il bambino, ma ci è parsa un evento esemplare di ciò che concerne la sicurezza ma anche l'efficacia dei farmaci introdotti sul mercato. Per la sicurezza va ribadito il ruolo insostituibile della sorveglianza in fase IV, post-licenza (ma pensate a quanto tempo ci è voluto per correlare l'aspirina alla sindrome di Reye). Per quanto riguarda l'efficacia (si intende la maggiore efficacia rispetto a molecole più antiche) è molto più problematica l'efficacia della osservazione sul campo. In pediatria, qualche anno fa, abbiamo assistito a un evento abbastanza simile, con la sola differenza che nel caso del rofecoxib è stata la casa produttrice a toglierlo dal mercato, per proteggere i malati, ma anche per proteggere se stessa: si è trattato delle esequie della cisapride, un farmaco prima usatissimo, ritirato dal mercato dopo molti anni, per un apparentemente remoto rischio cardiologico, e di cui solo dopo che è stato tolto dal commercio si è detto tutto il male possibile, non tanto sulla pericolosità quanto per l'assenza di efficacia, di cui i medici, fulminati dall'effetto placebo, non erano stati capaci di accorgersi.

I problemi quindi sono tutti sul campo e la pediatria è un ambito che richiede una specifica attenzione e nuova regolamentazione nei rapporti tra industria farmaceutica, "sperimentatori", agenzie regolatorie: a) dalla definizione del profilo di beneficio/rischio dei farmaci introdotti sul mercato con specifica indicazione pediatrica (pensate che in alcuni settori specialistici dal 50% all'80% delle prescrizioni sono off-label); b) alla loro sorveglianza con studi indipendenti di post marketing surveillance. Di questo, nello specifico, avremo modo di parlarne sui prossimi numeri della rivista.

Il 30 settembre 2004, verso le ore 12, le agenzie regolatorie di tutto il mondo sono state allertate sul fatto che, alle 17 dello stesso giorno, la Merck Sharp & Dohme avrebbe ritirato dal mercato mondiale un farmaco che in quel momento era utilizzato da diversi milioni di pazienti. È chiaro che tale provvedimento non poteva che suscitare stupore, preoccupazione e sconcerto per diverse ragioni:

- non si era mai verificato che un farmaco tanto usato al momento del suo ritiro scomparisse brutalmente dal mercato per decisione stessa del suo produttore. Secondo alcune stime il rofecoxib, dal momento della sua introduzione sul mercato, è stato assunto da circa 80 milioni di pazienti¹;
- fino al momento del ritiro i diversi segnali che già avevano indicato un potenziale aumento delle possibilità, per chi lo assumeva, di correre dei rischi di tipo cardiovascolare, erano stati minimizzati dai produttori così come da diverse fonti accademiche;
- il rofecoxib, insieme agli analoghi appartenenti alla stessa classe, sono stati presentati, negli ultimi anni, come un reale esempio di innovazione che andava a superare un evento tanto conosciuto da essere considerato ovvio anche dal grande pubblico: la gastrolesività legata all'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei;
- le agenzie regolatorie, tra cui quella europea, si erano recentemente pronunciate sulla sicurezza di questo tipo di farmaci² e, pur inserendo alcune nuove raccomandazioni nelle schede tecniche e nei foglietti illustrativi, non avevano ritenuto necessario arrivare a una decisione tanto drastica quanto quella assunta dalla stessa azienda che produceva il farmaco.

Un evento del genere non poteva non riproporre in maniera impellente il tema della sicurezza dei nuovi farmaci e i limiti legati a quanto sappiamo realmente di un nuovo medicinale al momento della sua introduzione sul mercato. Opinioni e commenti^{1,3-6}, pubblicati anche da riviste mediche internazionali, hanno posto sul banco degli imputati le agenzie regolatorie e i produttori per le diverse responsabilità giocate. In particolare, sono stati contestati alla ditta produttrice la serrata difesa del prodotto, la mancanza di trasparenza rispetto ai dati completi provenienti dalle sperimentazioni cliniche (VIGOR⁷) e l'aggressivo battage pubblicitario. Quest'ultimo punto diventa ancora più dolente se si pensa che solo per questo farmaco sono stati spesi più di \$100 milioni/anno per la pubblicità diretta ai consumatori¹. La potenziale riduzione dei rischi di tossicità gastrointestina-

Editoriali

le, legati all'uso degli antinfiammatori non steroidei selettivi per l'isoforma enzimatica della ciclossigenasi COX-2, ha portato il rofecoxib a essere negli ultimi anni uno dei primi venti farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale⁹. Tutto ciò, nonostante, fin dalla pubblicazione dello studio VIGOR, diversi Autori avessero manifestato preoccupazioni riguardo all'aumento del rischio di eventi cardiovascolari⁹. Sulla base di ragioni più teoriche che fondate su prove di efficacia provenienti da studi controllati e randomizzati, la ditta produttrice ha proposto come spiegazione all'aumento del tasso di infarto del miocardio, l'effetto cardioprotettivo del naprossene utilizzato come controllo nello studio VIGOR. Per alcuni aspetti questa vicenda ricalca, seppure in maniera ridimensionata, quanto avvenne nel 2001 per la cerivastatina. In entrambi i casi, infatti, è stata l'azienda a decidere spontaneamente di ritirare un proprio prodotto dal commercio per motivi di sicurezza, senza coordinare preventivamente tempi e modi di tale azione con l'autorità regolatoria. Nel caso della cerivastatina, il ritiro si basava sui dati di sicurezza provenienti dall'uso corrente e non erano mancati i casi fatali. Il rofecoxib, invece, deve il suo ritiro ai risultati preoccupanti, di cui nessuno fatale, di una sperimentazione clinica relativamente piccola (APPROVE)¹⁰, in cui il farmaco veniva testato per una indicazione terapeutica (poliposi recidivante in pazienti con storia di adenoma del colon-retto) diversa da quelle approvate a livello internazionale. Come nel caso della cerivastatina è indubbio che si siano verificati preoccupanti difetti di comunicazione tra le parti, lasciando all'autorità regolatoria la gestione dell'informazione, degli aggiornamenti e approfondimenti circa l'accaduto, sulla base di quelle poche e ridondanti informazioni provenienti da tre fonti: l'azienda, l'ente regolatorio americano (FDA) e l'agenzia dei farmaci inglese (MHRA). In entrambe le vicende, infatti, è stata l'agenzia britannica a inviare il *Rapid Alert* per informare della decisione presa dall'azienda. Sia la cerivastatina che il rofecoxib erano dei prodotti registrati in Italia attraverso una procedura di mutuo riconoscimento e, in entrambi i casi, il Paese che aveva concesso la prima autorizzazione in territorio europeo era il Regno Unito.

In tutto questo, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha dovuto gestire gli aspetti regolatori e comunicativi e impostare un piano d'azione individuale, coordinato da un nucleo operativo di esperti. Le misure intraprese hanno dovuto coprire da una parte l'esigenza di offrire una chiara e oggettiva informazione dell'accaduto attraverso l'emanazione tempestiva di un comunicato stampa e la capillare informazione attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza a tutti i responsabili di farmacovigilanza territoriali (Regioni, ASL, Ospedali e IRCCS); dall'altra parte, sono stati adottati rapidi provvedimenti riguardo al divieto di vendita e all'immediato ritiro dal mercato di tutte le specialità contenenti rofecoxib, oltre che l'interruzione di ogni tipo di sperimentazione clinica in corso con questo prodotto. È stato inoltre rinforzato il servizio del numero verde Farmaci-Line per far fronte alle numerose richieste provenienti sia da operatori sanitari sia da cittadini.

Il caso, però, non si è concluso con il ritiro del rofecoxib. Sulla base di quanto ogni settimana appare sulle riviste scientifiche e in relazione alle recenti decisioni regolatorie intraprese, la vicenda sta assumendo i toni di una vera e

propria "saga". Infatti, se da una parte l'EMA (*European Medicines Agency*) si è pronunciata con una *public statement* decisamente restrittivo rispetto al ruolo lasciato ai COX-2 rimasti sul mercato, dall'altra una commissione consultiva della FDA si è espressa (non all'unanimità) per la reintroduzione del rofecoxib nel mercato.

Un ulteriore rischio potrebbe essere rappresentato dall'eccessiva attenzione sulla sicurezza o meno di questi farmaci, facendo perdere di vista un dubbio ancora non risolto: se i COX-2 possono a lungo termine offrire effettivamente il vantaggio di una minore gastrolesività dovuta a un'azione selettiva sui COX-2, a fronte di un effetto antinfiammatorio almeno pari ai più comuni FANS. Nel dubbio generale, vale la pena ricordare un vecchio adagio: l'assenza di evidenza (in questo caso del rischio cardiovascolare) non può comunque essere interpretata come l'evidenza di un'assenza del rischio¹¹.

Il ritiro di un farmaco quale il rofecoxib non può essere archiviato senza suscitare in tutte le parti coinvolte un approfondimento circa i limiti attuali del sistema che porta i nuovi farmaci dalla ricerca alla pratica clinica. In effetti, i dati provenienti dagli studi pre-registrativi non sono da soli sufficienti a delineare un quadro completo sulla sicurezza: il breve tempo di studio, la bassa numerosità dei soggetti trattati, l'assenza di terapie e patologie concomitanti consentono di determinare il profilo di efficacia del farmaco, ma non rendono possibile una corretta stima e una completa conoscenza delle possibili reazioni avverse. Per fare questo è necessario naturalmente il coinvolgimento pieno di tutti gli attori. Inutile dire che il sistema, basato esclusivamente sulle segnalazioni spontanee, non riesce da solo a rimediare alla mancanza di informazioni utili a una corretta e continua ridefinizione del rischio. La sicurezza di un farmaco viene definita solamente in forma provvisoria e mai definitiva.

Antonio Addis, Valeria Severi
 Ufficio Informazione sui Farmaci
 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Bibliografia

1. Topol EJ. Failing the Public Health. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;35:1707-8.
2. COX-2 inibitori: le conclusioni dell'EMA. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2004;1:9-10.
3. Kammerl MC, Debler J, Riegger GA, Krämer BK. COX-2 inhibitors and risk of heart failure. *Lancet* 2004;364:1486-7.
4. Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. *Lancet* 2004;364:1287-8.
5. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Jüni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004;329:867-8.
6. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004;364:1995-6.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. for the Vigor Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
8. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto OsMED Nazionale, anno 2003.
9. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
10. Bresalier R, et al. Vioxx cardiovascular safety from the APPROVE study. http://www.rheumatology.org/annual/press/APPROVesession_annouce.pdf (Accesso verificato il 03/03/2005)
11. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-10.