



Newsletter numero 55 del 01.04.2010

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- **Durata della duplice terapia antiaggregante dopo impianto di stent medicati**
- **Outcome in seguito all'assunzione concomitante di clopidogrel e inibitori di pompa protonica**
- **Effetti del controllo pressorio intensivo nel diabete di tipo 2: lo studio ACCORD BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Blood Pressure Trial*)**
- **Effetti della terapia ipolipemizzante combinata nel diabete mellito di tipo 2: lo studio ACCORD Lipid**
- **Mortalità nelle utilizzatrici della pillola contraccettiva: evidenze dalla coorte del Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study**
- **Rischio comparativo di mortalità nei protocolli di gestione dell'anemia in pazienti in emodialisi**
- **Trattamento con prednisolone, da parte dei genitori, in bambini in età scolare con asma acuto: uno studio crossover, controllato e randomizzato**
- **Etosuccimide, acido valproico e lamotrigina nell'assenza epilettica infantile**

Dispositivi medici in evidenza

- **L'articolazione artificiale di delta ceramica su ceramica di ossido di alluminio nell'artroplastica totale d'anca: lo studio FDA-IDE (*FDA Investigational Study Device Exemption Study - G000075*)**
- **Soluzioni di schiume surfattanti come modello per l'auto-iniezione di un'impalcatura di idrossipatite per la rigenerazione ossea**
- **Confronto tra i test di funzionalità piastrinica nel prevedere gli outcome clinici in pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico: lo studio Popular (*Do Platelet Function Assays Predict Clinical Outcomes in Clopidogrel-Pretreated Patients Undergoing Elective PCI*)**

Durata della duplice terapia antiaggregante dopo impianto di stent medicati

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Sulla base dei risultati di diversi trial, gli stent coronarici sono stati ampiamente utilizzati in pratica clinica per gli interventi coronarici percutanei (PCI). Tuttavia, alcuni studi a lungo termine hanno evidenziato come gli stent medicati, rispetto a quelli non medicati, siano associati ad una maggiore frequenza di trombosi tardiva, decesso od infarto miocardico. La precoce interruzione della duplice terapia antiaggregante è stata identificata come fattore di rischio per trombosi tardiva dello stent. Le attuali linee guida della PCI raccomandano l'assunzione di clopidogrel 75 mg/die per almeno 12 mesi dall'impianto dello stent in pazienti privi di elevati rischi emorragici.

Tuttavia, la durata ottimale della duplice terapia antiaggregante per i pazienti con stent medicati non è ancora stata definita.

Per valutare l'effetto su outcome clinici a lungo termine della duplice terapia antiaggregante per più di 12 mesi in pazienti in cui è stato inserito uno stent medicato, sono stati condotti 2 RCT, il REAL-LATE (*Correlation of Clopidogrel Therapy Discontinuation in Real-World Patients Treated with Drug-Eluting Stent Implantation and Late Coronary Arterial Thrombotic Events*) e lo ZEST-LATE (*Evaluation of the Long-Term Safety after Zotarolimus-Eluting Stent, Sirolimus-Eluting Stent, or Paclitaxel-Eluting Stent Implantation for Coronary Lesions- Late Coronary Arterial Thrombotic Events*).

I 2 studi, che hanno confrontato la continuazione e l'interruzione della terapia con clopidogrel in pazienti con stent medicati, sono stati accorpati in virtù della loro sostanziale similitudine.

I criteri per l'arruolamento erano comuni ad entrambi gli studi, con l'unica eccezione che la partecipazione allo ZEST-LATE era riservata ai pazienti precedentemente arruolati nel trial ZEST.

Sono stati considerati eleggibili i pazienti sottoposti ad impianto di stent medicati da almeno 12 mesi, senza eventi cardiovascolari (infarto miocardico, stroke o rivascolarizzazione ripetuta) ed emorragici maggiori, dal momento dell'impianto ed in trattamento con duplice terapia antiaggregante.

Sono stati esclusi i pazienti in cui era controindicato l'uso di farmaci antiaggreganti (es, diatesi emorragica concomitante od anamnesi positiva per emorragie maggiori), che presentavano una malattia vascolare per cui era richiesto l'uso prolungato di clopidogrel o altre condizioni per cui questo farmaco trova indicazione (es. recente sindrome coronarica acuta). A giudizio dei ricercatori, potevano essere esclusi anche i pazienti con comorbidità non cardiologiche che potevano ridurre l'aspettativa di vita a meno di un anno o compromettere l'aderenza al protocollo di studio o i pazienti già arruolati in altri studi su farmaci o dispositivi medici.

I pazienti, in entrambi i trial, sono stati randomizzati, in aperto, a ricevere clopidogrel 75 mg/die + aspirina a basse dosi (100-200 mg/die) o solamente aspirina a basse dosi.

I gruppi di trattamento sono stati stratificati in base al sito ed al tipo di farmaco presente nello stent (sirolimus, paclitaxel o zotarolimus). Inoltre, i pazienti potevano ricevere, se necessario, una terapia farmacologica standard (es. statine, beta-bloccanti o ACE-inibitori). Le visite di follow-up venivano eseguite ogni 6 mesi.

L'end point primario era la prima insorgenza di infarto miocardico o di morte per cause cardiache dopo la randomizzazione.

I principali end point secondari erano: mortalità per tutte le cause, infarto miocardico, stroke, trombosi dello stent, rivascolarizzazione ripetuta, un composito di infarto miocardico o mortalità totale, un composito di infarto miocardico, stroke o mortalità totale, un composito di infarto miocardico, stroke o mortalità per cause cardiache; eventi emorragici maggiori.

Nel periodo luglio 2007-settembre 2008, in 22 centri di cardiologia sud-coreani sono stati arruolati 2701 pazienti (1625 nello studio REAL-LATE e 1076 nello studio ZEST-LATE), di cui 1357 randomizzati a ricevere clopidogrel + aspirina e 1344 aspirina in monoterapia.

I pazienti (età media 62 anni) erano per il 30% di sesso femminile e per il 26% diabetici; circa la metà aveva malattie multivascolari e più del 60% era stato sottoposto a PCI per sindrome coronarica acuta. Lo stent più utilizzato era quello con sirolimus.

In media la durata del follow-up è stata di 19,2 mesi dalla randomizzazione e di 33,2 mesi dalla procedura indice.

Durante il follow-up, sono stati registrati 33 decessi, 21 dei quali per cause cardiache, 17 casi di infarto miocardico acuto, 13 di stroke, 9 di trombosi dello stent, 62 di rivascolarizzazione ripetuta e 4 di emorragia (nessuna fatale).

Il rischio cumulativo per l'outcome primario a 2 anni era dell'1,8% con la terapia combinata rispetto all'1,2% con la monoterapia (HR 1,65; IC 95% 0,80-3,36; p=0,17).

Il rischio individuale di infarto miocardico, stroke, trombosi dello stent, necessità di rivascolarizzazione ripetuta, emorragia e mortalità per qualsiasi causa non differiva significativamente tra i 2 gruppi. Tuttavia, nel gruppo trattato con la doppia terapia è stato riscontrato, rispetto alla monoterapia, un incremento non significativo del rischio composito di infarto miocardico, stroke e mortalità totale (HR 1,73; 0,99-3,00; p=0,051) e del rischio composito di infarto miocardico, stroke e mortalità per cause cardiache (HR 1,84; 0,99- 3,45; p=0,06).

L'analisi combinata di questi 2 RCT non attribuisce, dopo 12 mesi, un beneficio significativo alla continuazione della terapia con clopidogrel (clopidogrel+aspirina) rispetto alla sua interruzione (aspirina in monoterapia) nel ridurre l'incidenza di infarto miocardico o di mortalità per cause cardiache nei pazienti con stent medicati.

La frequenza degli outcome compositi era più alta con clopidogrel+aspirina rispetto ad aspirina in monoterapia, pur non risultando significativa.

Trattandosi di end point secondari e di un numero limitato di eventi, i risultati di questa analisi (che potrebbero anche essere dovuti al caso) dovrebbero essere interpretati con cautela.

Diversi i limiti dello studio: la frequenza dell'end point primario è risultata inferiore a quella attesa, lo studio non è stato in grado di rilevare differenze clinicamente significative negli outcome valutati, il disegno in aperto è una potenziale fonte di bias e non è stato possibile determinare la durata ideale della terapia con clopidogrel. inoltre, lo studio ha interessato solo gli stent medicati di prima generazione, limitando l'applicazione a quelli di seconda generazione.

L'uso protratto (≥ 12 mesi) della doppia terapia antiaggregante non è risultata significativamente più efficace della monoterapia con aspirina nel ridurre il rischio di infarto miocardico o la mortalità per cause cardiache in pazienti con stent medicati, senza successivi eventi ischemici od emorragici. Tuttavia, lo studio non aveva un sufficiente potere statistico per trarre delle conclusioni definitive sulla sicurezza dell'interruzione di clopidogrel dopo 12 mesi.

Come sottolinea l'editoriale di accompagnamento, lo studio non riesce a tradursi in indicazioni applicabili alla pratica clinica, trattandosi dell'analisi ad interim di 2 studi in corso che, combinati, evidenziano una frequenza dell'outcome primario inferiore del 25% rispetto a quanto atteso.

Sebbene non significativa, la maggiore frequenza di eventi trombotici registrata con clopidogrel+aspirina (>70% rispetto alla monoterapia con aspirina) non si accorda con la maggior parte degli studi precedenti, suggerendo la possibile casualità del risultato.

In attesa di ulteriori dati, è più saggio evitare l'uso di stent medicati in pazienti in cui l'impiego prolungato di clopidogrel potrebbe risultare problematico.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da grant ricevuti dalla Cardiovascular Research Foundation of South Korea e dal Korea Health 21 Research and Development Project, Ministry of Health and Welfare.

Parole chiave: terapia antiaggregante, stent coronarici medicati, RCT.

Riferimenti bibliografici

P SJ et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med 2010. 10.1056/NEJMoa1001266.

Berger PB. Optimal duration of clopidogrel use after implantation of drug-eluting stents - Still in doubt. N Engl J Med 2010. 10.1056/nejme1002553.

Outcome in seguito all'assunzione concomitante di clopidogrel e inibitori di pompa protonica

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Sebbene gli inibitori di pompa protonica (PPI) siano comunemente prescritti insieme al clopidogrel per ridurre il rischio di gravi sanguinamenti gastroduodenali, i dubbi relativi alla diminuzione dell'efficacia del clopidogrel sono in crescente aumento (*).

Questo studio ha cercato di quantificare gli effetti dell'uso concomitante dei PPI sia sul rischio di ospedalizzazione per sanguinamenti gastroduodenali e per gravi malattie cardiovascolari in una coorte di pazienti ospedalizzati per coronaropatia ai quali era stato prescritto clopidogrel.

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo in pazienti ospedalizzati per infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione coronarica o angina pectoris instabile, ai quali era stato prescritto clopidogrel nel periodo 1 gennaio 1999-31 Dicembre 2005, utilizzando i dati automatizzati dal Tennessee Medicaid program (TennCare).

Gli effetti della somministrazione concomitante di PPI sono stati valutati in termini di rischio di gravi malattie cardiovascolari. Queste ultime sono state definite come infarto miocardico fatale o non fatale, ictus o altre morti cardiovascolari, end point standard per la misurazione della efficacia del clopidogrel.

Lo studio è stato condotto in base ad un protocollo predeterminato che comprendeva disposizioni per l'analisi degli effetti cardiovascolari dei singoli PPI, in quanto i loro effetti sul metabolismo mediato dal cit 2C19 sono diversi.

La coorte comprendeva soggetti ≥ 30 anni che avevano assunto clopidogrel per almeno 1 giorno durante il periodo dello studio. Perché clopidogrel è solitamente prescritto per gravi malattie coronariche, i pazienti dovevano avere avuto un ricovero in ospedale durante il periodo di studio che ha preceduto l'uso di clopidogrel.

Sono stati esclusi i pazienti che potevano manifestare eventi non correlati al farmaco e quelli con precedente malattia non-cardiovascolare potenzialmente pericolosa per la vita o una condizione predisponente al sanguinamento gastroduodenale cronico. Altri criteri di esclusione sono stati: uso di cocaina o abuso di alcool, tumori (escluso cancro della pelle non-melanoma), HIV, insufficienza renale, epatica o respiratoria, trapianto d'organo, cirrosi epatica, varici esofagee e chirurgia bariatrica o altri interventi chirurgici con conseguente anastomosi gastrointestinale. Sono inoltre stati esclusi i residenti delle case di cura perché la causa di morte riportata poteva non essere disponibile.

Gli utilizzatori correnti sono stati definiti come i soggetti le cui prescrizioni rientravano nel periodo compreso tra la data di prescrizione e l'ultimo giorno di dispensazione. I non-utilizzatori erano invece coloro che per almeno 365 giorni precedenti non avevano assunto il farmaco. Per

clopidogrel, ticlopidina, e aspirina, che hanno effetti antiplastrinici persistenti, l'uso corrente è stato esteso per 7 giorni dopo l'ultimo giorno della dispensazione.

Gli end point valutati sono stati: gravi emorragie gastrointestinali (definite come ricovero in ospedale con diagnosi e codici di procedura compatibili con il sanguinamento gastroduodenale, esclusi angiodisplasia dello stomaco o del duodeno) definite da codici diagnostici con un valore predittivo positivo del 91%; gravi malattie cardiovascolari (infarto miocardico acuto o morte cardiaca improvvisa, ictus non fatale o fatale, morte cardiovascolare di altro tipo).

La coorte comprendeva 20.596 utilizzatori correnti di clopidogrel dei quali, inizialmente, 13.003 non assumevano PPI e 7593 con assunzione concomitante di PPI.

Il pantoprazolo era il PPI più comunemente utilizzato (62%) mentre solo il 9% della coorte assumeva omeprazolo. Rispetto ai non utilizzatori, i trattati con PPI avevano avuto più spesso precedenti malattie cardiovascolari e gastrointestinali, come pure un uso più frequente di altri farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Ospedalizzazione per sanguinamento gastroduodenale o di altro tipo

Tra gli utilizzatori correnti di clopidogrel che non assumevano PPI, si sono verificati 12,2 ricoveri/1000 anni-persona di follow-up per sanguinamento gastroduodenale. Questa incidenza è stata ridotta del 50% negli utilizzatori di PPI (HR 0,50; IC 95% 0,39-0,65) per l'assunzione contemporanea di PPI e del 54% negli utilizzatori di pantoprazolo, il PPI più frequentemente prescritto (HR 0,46; 0,33-0,63). L'uso concomitante di PPI non è stato associato con una riduzione statisticamente significativa dei sanguinamenti in altri distretti corporei anche se queste stime avevano un intervallo di confidenza molto ampio.

Per i non utilizzatori di PPI, l'incidenza di ricoveri per sanguinamento gastroduodenale è risultata aumentata in funzione dei fattori di rischio noti per il sanguinamento che sono stati riportati.

Per i pazienti con ≥ 3 fattori di rischio di sanguinamento, l'uso corrente di PPI è stato associato ad una riduzione assoluta delle ospedalizzazioni per sanguinamento gastroduodenale di 28,5/1000 anni-persona.

Malattie cardiovascolari gravi

Tra gli utilizzatori correnti di clopidogrel l'associazione con PPI non è stata correlata ad un aumento statisticamente significativo di malattie cardiovascolari gravi (HR 0,99; 0,82-1,19). Sono stati ottenuti esiti simili quando l'analisi è stata ristretta ai pazienti che erano stati sottoposti ad un intervento di impianto di stent coronarico sia nell'intero periodo di follow-up (HR 1,01; 0,76-1,34) che durante il primo anno (HR 0,94; 0,69-1,29).

Né pantoprazolo (HR 1,08; 0,88-1,32) né omeprazolo (HR 0,79; 0,54-1,15) né gli altri PPI sono stati associati ad un aumento statisticamente significativo del rischio di malattie cardiovascolari gravi. L'uso concomitante di clopidogrel e di PPI ad alte dosi non è stato associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di malattie cardiovascolari gravi (HR 0,94; 0,75-1,17).

I limiti dello studio rilevati dagli autori consistevano nel potenziale fattori di confondimento, errate classificazioni dell'esposizione al farmaco e degli end point clinici e possibili effetti rilevati in ospedale ma non riportati.

Nei pazienti con malattia coronarica grave trattati con clopidogrel, l'uso concomitante di PPI è stato associato ad una ridotta incidenza di ricoveri ospedalieri per sanguinamento gastroduodenale.

La stima dell'incidenza di reazioni avverse cardiovascolari gravi non è risultata statisticamente significativa.

(*) Il 17 marzo 2010 il CHMP dell'EMA ha precisato che l'uso concomitante di clopidogrel e omeprazolo oppure esomeprazolo dovrebbe essere evitata. Contrariamente a quanto dichiarato nel

maggio 2009, la riduzione dell'efficacia di clopidogrel in seguito alla co-somministrazione di PPI, non può essere estesa a tutti i principi attivi appartenenti alla classe terapeutica (EMA, Public Statement. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. www.emea.europa.eu).

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dall'Agency for Healthcare Research and Quality and National Heart, Lung and Blood Institute.

Parole chiave: clopidogrel, PPI, studio di coorte retrospettivo.

Riferimento bibliografico

Ray WA et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-45.

Effetti del controllo pressorio intensivo nel diabete di tipo 2: lo studio ACCORD BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Blood Pressure Trial*)

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Il rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 aumenta di due o tre volte all'incremento di ogni valore di pressione sanguigna sistolica. Il settimo rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) raccomanda, quindi, di intraprendere un trattamento antipertensivo nei soggetti diabetici con pressione sistolica ≥ 130 mmHg. Esistono, comunque, poche evidenze provenienti da trial clinici randomizzati che supportino queste raccomandazioni.

Lo studio ACCORD BP ha valutato l'effetto di un target pressorio < 120 mmHg sull'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti diabetici ad alto rischio.

L'ACCORD è un trial clinico randomizzato eseguito in 77 centri canadesi e statunitensi. A partire dal 2001, sono stati reclutati nello studio 10.251 pazienti diabetici ad alto rischio randomizzati a un controllo glicemico intensivo oppure standard (the ACCORD glycemia trial). Di questi, 5.518 sono stati ulteriormente randomizzati ai trattamenti con simvastatina + fenofibrato oppure simvastatina + placebo (the ACCORD lipid trial).

I rimanenti 4.733 sono stati reclutati nell'ACCORD BP trial, uno studio in aperto in cui i pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento intensivo per la riduzione della pressione arteriosa mirato al raggiungimento di un valore target di pressione sistolica < 120 mmHg, oppure una terapia antipertensiva standard sufficiente ad ottenere livelli < 140 mmHg. Nello studio sono state utilizzate tutte le principali classi di farmaci antipertensivi con svariati schemi posologici.

I pazienti considerati eleggibili erano affetti da diabete mellito di tipo 2, con livelli di emoglobina glicata $\geq 7.5\%$, di età ≥ 40 anni in presenza di pregresse patologie cardiovascolari oppure ≥ 55 anni in caso di evidenza anatomica di albuminuria, aterosclerosi avanzata, ipertrofia ventricolare sinistra, o perlomeno 2 fattori di rischio aggiuntivi per patologia cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione, fumo, obesità).

I criteri di esclusione includevano un BMI > 45 , un livello di creatinina serica superiore a 1,5 mg/dL ed altre gravi patologie. Nello studio ACCORD BP sono stati inclusi i partecipanti dell'ACCORD con valori di pressione sistolica compresi tra 130 mmHg e 180 mmHg, in terapia con un massimo di tre antipertensivi e con velocità di escrezione proteica urinaria nelle 24 ore < 1 g.

L'outcome primario è stato definito come una misura di tipo composito di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o decesso per cause cardiovascolari.

Gli end point secondari includevano: 1) combinazione dell'outcome primario e rivascularizzazione o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia; 2) combinazione di un evento coronarico

fatale, infarto miocardico non fatale o angina instabile; 3) infarto miocardico non fatale; 4) stroke fatale e non fatale; 5) stroke non fatale; 6) morte da tutte le cause; 7) morte da cause cardiovascolari; 8) ospedalizzazione o morte da insufficienza cardiaca.

Dei 4733 partecipanti reclutati nel trial ACCORD BP, 2362 sono stati randomizzati a controllo pressorio intensivo e 2371 a terapia antipertensiva standard. L'età media dei partecipanti era di 62,2 anni, il 47,7% di questi era di sesso femminile ed il 33,7% aveva avuto precedenti patologie cardiovascolari. I valori medi di pressione sistolica e diastolica al basale erano, rispettivamente, di 139,2 mmHg e di 76 mmHg. Alla fine del trial (giugno 2009), era noto lo stato vitale del 95,1% dei partecipanti.

Il follow-up medio per l'outcome primario è stato di 4,7 anni.

Le due strategie terapeutiche adottate sono state correlate a livelli pressori differenti. Dopo un anno di terapia, la pressione sistolica media è risultata pari a 119,3 mmHg nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo ed a 133,5 mmHg in quello trattato con terapia standard.

L'outcome composito primario di infarto miocardico non fatale, stroke non fatale o morte per cause cardiovascolari è stato confermato in 445 pazienti; il tasso annuale è risultato pari a 1,87% nel gruppo con trattamento intensivo ed a 2,09% in quello con terapia standard, ma la differenza tra i due gruppi non era significativa (HR con terapia intensiva: 0,88; IC 95% 0.73-1.06).

Complessivamente sono stati registrati 294 decessi da tutte le cause e 118 da cause cardiovascolari. Anche in questo caso, non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi nei tassi di mortalità da qualsiasi causa (HR: 1,07; 0,85-1,35) o da cause cardiovascolari (HR: 1,06; 0,74-1,52). Rispetto a quello standard, il trattamento intensivo ha invece portato a una riduzione significativa dei tassi annuali di stroke fatale e non fatale (HR: 0,59; 0.39-0.89) e di stroke non fatale (HR 0,63; 0,41-0,96).

I pazienti sottoposti a controllo pressorio intensivo hanno manifestato una frequenza più elevata di eventi avversi gravi dovuti ai farmaci antiipertensivi rispetto a quelli sottoposti a terapia standard (3,3% vs 1,3%; $p < 0.001$), così come frequenze più elevate di ipokalemia e di incremento della creatinemia.

Lo studio ACCORD BP presenta alcune limitazioni:

- il trial possiede un disegno in aperto, che potrebbe aver inficiato la rilevazione degli eventi avversi;
- la frequenza degli eventi cardiovascolari è risultata più bassa di quella attesa nel gruppo con terapia standard;
- i pazienti con età <40 anni non sono stati inclusi nello studio, così come i soggetti >79 anni dopo la prima fase di reclutamento;
- infine, non è stato valutato il target pressorio di 130 mmHg, definito come ottimale dalle linee guida internazionali.

Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, mantenere i valori di pressione arteriosa sistolica al di sotto dei 120 mmHg, rispetto ad un valore standard inferiore ai 140 mmHg, non ha ridotto significativamente gli eventi cardiovascolari maggiori o la mortalità.

Nei pazienti sottoposti a controllo pressorio intensivo è stata osservata, invece, una riduzione dei tassi annuali di ictus.

L'editoriale di accompagnamento allo studio ACCORD BP, sottolinea che un approccio terapeutico intensivo nei pazienti diabetici, adottato al fine di raggiungere il target di pressione sistolica al di sotto dei 120 mmHg, non è giustificato dalle evidenze. Sfortunatamente, il disegno e i risultati del presente trial lasciano irrisolta la questione del target ottimale di pressione arteriosa nei pazienti diabetici.

È incontrovertibile che il trattamento ottimale del diabete richiede di porre attenzione non soltanto al controllo glicemico ma anche alla valutazione appropriata ed alla gestione clinica del rischio cardiovascolare. Da quanto emerso dallo studio ACCORD nel suo complesso, nei pazienti con diabete di tipo 2 dovrebbero, probabilmente, essere applicati obiettivi terapeutici flessibili per il controllo di iperglicemia, pressione arteriosa e dislipidemia, che tengano conto dei fattori clinici individuali rilevanti. In prossimità della conclusione degli studi clinici che hanno rappresentato la pietra miliare per questo argomento, quali lo stesso ACCORD, l'UKPDS e l'ADVANCE, sarà necessario mettere a punto altri trial clinici che si basino sulle nuove evidenze emerse.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto contributi finanziari da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: ipertensione/diabete, rischio cardiovascolare, studio ACCORD.

Riferimenti bibliografici

The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010; [DOI: 10.1056/NEJMoa1001286].

Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010; [DOI: 10.1056/NEJMe1002498].

Effetti della terapia ipolipemizzante combinata nel diabete mellito di tipo 2: lo studio ACCORD Lipid

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Obiettivo dello studio ACCORD Lipid è stato dimostrare se, in pazienti ad alto rischio affetti da diabete di tipo 2, il trattamento combinato con fibrato (per aumentare i livelli di colesterolo HDL e diminuire quelli di trigliceridi) e con statine (per ridurre i livelli di colesterolo LDL) poteva ridurre il tasso di eventi cardiovascolari rispetto alla terapia con statine da sole.

Nello studio ACCORD-Lipid, tra gennaio 2001 e ottobre 2005, un sottogruppo di pazienti, già arruolati nello studio ACCORD (*Am J Cardiol* 2007; 99: 21i-31i), è stato randomizzato secondo un rapporto 2:2, a simvastatina in associazione a fenofibrato oppure a simvastatina + placebo. La fine dello studio è stata programmata per il periodo marzo-giugno 2009.

I criteri di inclusione erano quelli dello studio ACCORD Blood Pressure (*N Engl J Med.* 2010; [DOI: 10.1056/NEJMoa1001286].).

La dose iniziale di simvastatina era in accordo con le linee guida al momento dell'inizio dello studio e veniva modificata nel tempo in relazione ai cambiamenti delle linee guida. All'inizio del trial, la dose di fenofibrato somministrata era di 160 mg/die e, in caso di aumento dei livelli sierici di creatinina, veniva aggiustata in funzione del tasso stimato di filtrazione glomerulare (GFR).

Il profilo lipidico a digiuno veniva misurato dal laboratorio centralizzato ai mesi 4, 8 e 12 dopo la randomizzazione e in seguito con cadenza annuale.

Se i valori di funzionalità epatica risultavano elevati, i farmaci ipolipemizzanti venivano temporaneamente sospesi; mentre se risultavano elevati i valori di creatin-chinasi la sospensione della terapia era definitiva.

L'outcome primario era la prima manifestazione di eventi cardiovascolari maggiori, incluso infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o decesso per cause cardiovascolari.

Gli outcome secondari includevano: 1) combinazione dell'outcome primario e rivascolarizzazione o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia; 2) combinazione di un evento coronarico fatale, infarto miocardico non fatale o angina instabile; 3) infarto miocardico non fatale; 4) ictus

fatale e non fatale; 5) ictus non fatale; 6) morte da tutte le cause; 7) morte da cause cardiovascolari; 8) ospedalizzazione o morte da insufficienza cardiaca.

Nello studio ACCORD Lipid sono stati arruolati 5518 pazienti, di cui 2765 randomizzati a fenofibrato+simvastatina e 2753 alla simvastatina+placebo. Le caratteristiche al basale erano simili in entrambi i gruppi di trattamento: età media 62 anni, 31% dei pazienti di sesso femminile, 37% dei pazienti con storia precedente di eventi cardiovascolari e circa il 60% in terapia con statine già prima dell'arruolamento.

La durata media del follow-up è stata di 4.7 anni per l'outcome primario e di 5 anni per la mortalità totale.

Il tasso annuale dell'outcome primario è stato del 2.2% nel gruppo trattato con l'associazione rispetto al 2.4% con la simvastatina da sola (HR per l'associazione 0.92; 95% CI, 0.79-1.08; $p=0.32$). Il valore totale di HR per gli outcome secondari oscillava da 0,82 a 1,17 ($p \geq 0,10$ per tutti i confronti).

Il tasso annuale di mortalità da tutte le cause è stato 1.5% con l'associazione rispetto a 1.6% con la monoterapia (HR 0.91; 0.75-1.10; $p=0.33$).

Un'analisi per sottogruppi ha suggerito l'esistenza di una variabilità degli effetti del trattamento in base al sesso, con un vantaggio per gli uomini rispetto alle donne, infatti l'outcome primario per gli uomini è stato 11,2% nel gruppo fenofibrato+simvastatina rispetto al 13,3% con simvastatina in monoterapia mentre per le donne i valori corrispondenti sono stati 9,1% e 6,6%, rispettivamente ($p=0.01$). In base al profilo lipidico, è stato osservato un possibile maggiore beneficio per pazienti con elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL al basale ($p=0,057$).

Lo studio è stato interrotto dal 2.4% nel gruppo fenofibrato+simvastatina e dall'1.1% nel gruppo in monoterapia con simvastatina a causa di un decremento della GFR stimata. Non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i bracci nell'incidenza di emodialisi e insufficienza renale allo stadio finale ed è stata registrata una minore incidenza di microalbuminuria e macroalbuminuria nel gruppo in terapia di associazione rispetto alla monoterapia.

Lo studio presenta alcuni limiti quali: benefici del trattamento di associazione fenofibrato-statina presenti solo su un piccolo sottogruppo di pazienti, presenza di un minor numero di eventi rispetto a quelli previsti, scarsa aderenza al protocollo sperimentale, minore efficacia del fenofibrato rispetto a farmaci analoghi quali gemfibrozil.

Lo studio ACCORD Lipid ha rilevato che la terapia di associazione di fenofibrato + simvastatina alla dose ≤ 40 mg/die, non riduce il tasso di malattie cardiovascolari, rispetto alla simvastatina in monoterapia.

I risultati ottenuti, pertanto, non supportano l'uso della terapia di associazione per la riduzione del rischio cardiovascolare nella maggior parte dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e caratterizzati da alto rischio per patologie cardiovascolari.

L'editoriale di accompagnamento ha evidenziato la discutibilità del beneficio apportato dalla terapia con fenofibrato nei pazienti con segni di dislipidemia, dato emerso dall'analisi per sottogruppi. Questa constatazione è importante in quanto le linee guida ATP III definiscono elevati i livelli di trigliceridi ≥ 200 mg/dl e bassi i livelli di HDL ≤ 40 mg/dl. Dal momento che in questa analisi per sottogruppi molti dei pazienti non soddisfano questi criteri, il ruolo dei fibrati nella correzione della dislipidemia in pazienti diabetici ad alto rischio non è chiaro.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dal National Heart Lung and Blood Institute, dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, dal National Institute on

Aging, dal National Eye Institute, dal Centers for Disease Control and Prevention, dal General Clinical Research Centers e da alcune industrie farmaceutiche.

Parole chiave: fenofibrato, simvastatina, diabete mellito di tipo 2.

Riferimenti bibliografici

The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;[DOI: 10.1056/NEJMoa1001282].

Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2010; [DOI: 10.1056/NEJMe1002498].

Mortalità nelle utilizzatrici della pillola contraccettiva: evidenze dalla coorte del Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Stefania Mantarro e del Dott. Marco Tuccori

Il *Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study* è stato condotto per valutare se il rischio di mortalità nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali differisce da quello nelle non-utilizzatrici.

Questo studio di coorte prospettico è iniziato nel 1968 con la partecipazione di 1400 medici di medicina generale (MMG) che hanno arruolato circa 23.000 donne in tutta la Gran Bretagna che assumevano contraccettivi orali e un numero simile di donne che non avevano mai fatto uso di questo metodo per il controllo delle nascite (non utilizzatrici).

Tutte le donne erano sposate o convivevano, la maggior parte era caucasica e l'età media al momento dell'arruolamento era di 29 anni.

Le informazioni raccolte al basale sono state: numero di figli partoriti, abitudine al fumo, classe sociale (in base all'occupazione del marito) e le informazioni anamnestiche più rilevanti.

I MMG, a intervalli di 6 mesi, hanno fornito le seguenti informazioni: formulazioni ormonali prescritte, eventuali gravidanze e loro esiti, nuove patologie osservate, qualsiasi intervento chirurgico e decessi verificatesi nel periodo di osservazione diretta.

Le donne sono state seguite dal MMG nel periodo di follow-up fino a quando non si sono trasferite in una zona diversa da quella di reclutamento del medico (circa il 56% della coorte totale), il medico non abbandonava lo studio (13%), l'approvvigionamento di contraccettivi è stato ottenuto da fonte diversa dal MMG (3%), al loro decesso (2%) o al termine del follow up dello studio da parte del MMG alla fine del 1996 (26%).

Nella metà degli anni 70', circa i $\frac{3}{4}$ della coorte originale (n=35.104) sono stati contrassegnati nei registri centrali del NHS in Scozia e Inghilterra, in modo che episodi di cancro e decessi fossero registrati nello studio anche qualora la paziente fosse uscita dal follow-up del MMG. Non è stato possibile contrassegnare il rimanente 24% delle pazienti (n=11.008) poiché le donne o i loro MMG avevano abbandonato lo studio nel periodo precedente l'assegnazione del codice nel registro.

In questo contesto, gli autori hanno unificato i due dataset che contenevano entrambi le informazioni registrate fino alla fine del follow-up da parte del MMG sulle donne che non erano state contrassegnate nei registri.

Il dataset complessivo ha incluso anche i periodi di osservazione fino alla data di decesso o fino a giugno 2007: a) per tutte le donne contrassegnate al momento del termine del follow-up del MMG nel 1996; b) per le utilizzatrici e le non utilizzatrici di contraccettivi orali contrassegnate che hanno abbandonato lo studio prima del 1996 con età ≥ 38 anni all'uscita dall'osservazione; c) utilizzatrici contrassegnate che hanno abbandonato lo studio prima del 1996 con età < 38 anni al momento dell'uscita dall'osservazione. Per le non utilizzatrici contrassegnate con età < 38 anni e perse al

follow-up del MMG prima del 1996 il periodo di osservazione è stato chiuso al momento dell'abbandono dello studio, poiché non era possibile verificare se queste donne avessero successivamente iniziato ad assumere contraccettivi orali.

I decessi sono stati codificati utilizzando l'ICD-8 (classificazione delle patologie, 8° revisione) e la maggior parte è stata notificata solo attraverso i registri centrali (75% di tutti i decessi). Su 1184 decessi, nel *subset* di osservazione del MMG, il 14% è stato notificato solo dai MMG, il 2% solo dai registri centrali e l'84% da entrambi.

Le principali misure di esito sono state i rischi relativi aggiustati e standardizzati della mortalità da tutte le cause e da cause specifiche tra le donne che non avevano mai assunto contraccettivi e le utilizzatrici.

Nel dataset complessivo, rispetto alle non utilizzatrici, le utilizzatrici tendevano ad essere più giovani, fumatrici, ad avere avuto un numero maggiore di parti, ad appartenere ad un livello sociale migliore e ad avere fatto uso di terapia ormonale sostitutiva durante il periodo di osservazione.

Nelle non utilizzatrici di contraccettivi orali sono stati registrati 1747 decessi su 378.000 anni/donna mentre nelle utilizzatrici, 2864 decessi su 819.175 anni/donna.

In confronto alle non utilizzatrici, nelle utilizzatrici è stato osservato un tasso di mortalità da qualsiasi causa inferiore del 12% (RR aggiustato 0.88; 95% CI 0.82–0.93). Inoltre le utilizzatrici presentavano un tasso di mortalità significativamente inferiore per tutti i tipi di cancro (intestino crasso/retto, utero, ovaie), principali tumori ginecologici combinati, disturbi dell'apparato circolatorio, infarto del miocardio e tutte le altre patologie. Per le utilizzatrici è stato osservato tuttavia un tasso più elevato di morte violenta.

La mortalità da tutte le cause aumentava con l'età e con l'abitudine al fumo in entrambi i gruppi. Tra le donne più giovani (<30 anni), le utilizzatrici di contraccettivi orali presentavano un tasso di mortalità da ogni causa 3 volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici (RR aggiustato 2,85; 1,17-6,94). Dall'età di 50 anni, comunque, tra le utilizzatrici questo tasso risultava significativamente inferiore rispetto alle non utilizzatrici.

Per quanto riguarda l'abitudine al fumo, il livello sociale e il numero di parti, la mortalità da ogni causa era inferiore tra le utilizzatrici rispetto alle non utilizzatrici, anche se non tutte le stime del rischio erano significative.

Non è stata rilevata nessuna associazione tra la mortalità complessiva e la durata dell'uso di contraccettivi orali che in media è stata di 44 mesi.

Il tasso di mortalità da qualsiasi causa tra le utilizzatrici attuali e recenti (<5 anni dall'ultima assunzione) di età inferiore a 45 anni è risultato simile a quello delle non utilizzatrici (RR aggiustato 1.08; 0.83-1.40).

Nonostante nelle utilizzatrici attuali e recenti sia stato riscontrato un tasso di mortalità da cause circolatorie significativamente raddoppiato, ciò è risultato essere controbilanciato dalla riduzione del tasso di mortalità da qualsiasi causa non circolatoria.

L'aumento del tasso di mortalità da cause circolatorie nelle utilizzatrici persisteva fino a 5-9 anni dopo la sospensione del trattamento ed era accompagnato da un aumento del tasso di mortalità per tutti i tipi di cancro combinati (compreso quello al seno). Ciò ha portato ad un aumento significativo del RR aggiustato di morte da qualsiasi causa tra le utilizzatrici (RR aggiustato 1.76; 1.27- 2.45) in confronto alle non utilizzatrici.

Tra le donne che avevano sospeso l'assunzione del contraccettivo da più di 10 anni, l'RR totale aggiustato di morte per tutte le cause è risultato vicino all'unità (RR aggiustato 0.97; 0.61-1.53). La riduzione assoluta di mortalità per tutte le cause fra le utilizzatrici di contraccettivi orali è risultata di 52 per 100.000 anni-donna.

Nel lungo termine, la contraccezione orale non è stata associata ad una mortalità maggiore in questa ampia coorte in Gran Bretagna, al contrario è stato osservato un beneficio apparente. Il bilancio rischio/beneficio, potrebbe comunque variare globalmente, in base alle modalità d'uso dei contraccettivi orali e al rischio intrinseco di malattia.

Uno dei maggiori punti di forza dello studio è rappresentato dalla capacità di arruolare un'ampia popolazione (più di un milione di donne/anno osservate) seguita per ≥ 39 anni nella quale è stato registrato un numero di decessi tre volte maggiore rispetto ad uno studio precedente sulla stessa popolazione (*Beral V et al. BMJ 1999; 318: 96-100*). È stato inoltre possibile aggiustare i risultati per fattori di confondimento potenzialmente importanti quali età, abitudine al fumo, classe sociale e numero di figli.

I principali limiti, invece, comprendono il numero elevato di donne perse al follow-up (circa 1/3). I risultati potrebbero essere soggetti a bias qualora si fosse verificata una relazione tra l'abbandono dello studio, uso di contraccettivi e rischio di morte.

L'analisi può essere soggetta ad una classificazione errata dell'esposizione poiché è stato assunto che le non utilizzatrici con età >38 anni che hanno abbandonato lo studio successivamente non avessero fatto uso di contraccettivi orali.

Gli autori, infine, non hanno valutato se la mortalità variava in base al contenuto ormonale delle pillole contraccettive utilizzate. La maggior parte (75%) delle pillole utilizzate nello studio conteneva estrogeni alla dose di 50 mcg tuttavia molte donne assumevano formulazioni con diversi dosaggi estrogenici ma sempre nel range >50 mcg-50 mcg.

Una lettera di commento allo studio ne evidenzia le forti limitazioni in termini di interpretazione dei risultati. Uno sguardo più attento, infatti, rivela un aumento della mortalità a lungo termine tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Nel 1977, lo studio ha registrato il numero di decessi relativi a 35.104 donne ma non l'impiego successivo di terapie ormonali, incluse quelle per la fertilità.

Tre decessi su quattro si sono verificati dopo la sospensione dell'osservazione da parte dei MMG nel periodo 1996-2007. In questo periodo, l'età mediana delle donne era in aumento, dai 49 ai 60 anni, quando cioè potrebbe essere assunta la terapia ormonale sostitutiva.

L'errore cruciale dello studio, quindi, potrebbe essere stato quello di registrare i decessi ma non l'uso di terapia ormonale che, come i contraccettivi, contiene estro-progestinici. Ciò può avere contribuito a impedire la definizione del grande aumento della mortalità totale.

Infine, non sono state rilevate differenze significative tra le utilizzatrici di contraccettivi orali e le non utilizzatrici in funzione della mortalità per cancro coloretale e all'utero. L'unica differenza significativa è stata osservata per la mortalità da cancro ovarico: 14 decessi tra le utilizzatrici vs 29 tra le non utilizzatrici che avrebbero potuto essere state trattate con terapia ormonale sostitutiva o per l'infertilità (entrambe correlate ad un aumento di 2,3 volte del rischio di cancro ovarico).

Queste evidenze dimostrano che i benefici netti in termini di mortalità dimostrati dallo studio del Royal College potrebbero essere errati.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Royal College of General Practitioners, Medical Research Council, Imperial Cancer Research Fund, British Heart Foundation, Cruden Foundation, Schering AG, Schering Health Care, Wyeth Ayerst International, Ortho Cilag e Searle. Il Centre of Academic Primary Care ha ricevuto compensi da Schering Plough e Wyeth Pharmaceutical per attività di consulenza effettuate da uno degli autori.

L'autrice della lettera che commenta gli esiti dello studio non dichiara alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: mortalità, contraccettivi orali, studio prospettico di coorte.

Riferimenti bibliografici

Hannafor PC et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study. *BMJ* 2010, 340: c927.

Grant ECG. Large long term increases in mortality in oral contraceptive takers in RCPG study. *BMJ* 2010; 340: www.bmj.com/cgi/eletters/340/mar11_1/c927#232853.

Rischio comparativo di mortalità nei protocolli di gestione dell'anemia in pazienti in emodialisi

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

L'impiego appropriato di agenti stimolanti l'eritropoiesi (epoetine) e di ferro per via endovenosa è in grado di gestire efficacemente l'anemia da insufficienza renale cronica e da malattia renale allo stadio terminale, ma diversi studi randomizzati hanno riportato un incremento della mortalità e del rischio di eventi cardiovascolari ai livelli più elevati di ematocrito. Le evidenze di questi primi studi hanno indotto la FDA a inserire, nel marzo 2007, un black box warning che raccomandava che tutte le epoetine fossero utilizzate al più basso dosaggio necessario per evitare le trasfusioni.

Dato che questi studi erano stati condotti in popolazioni selezionate la maggior parte delle quali presentava insufficienza renale cronica ma non da malattia renale allo stadio terminale, la gestione appropriata dell'anemia in questo tipo di pazienti rimane controversa.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di esaminare il profilo di sicurezza delle epoetine e della terapia con ferro in pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale, studiando i diversi protocolli terapeutici dell'anemia nei diversi centri di dialisi degli Stati Uniti utilizzando i dati forniti dal Medicare's ESRD program. I trattamenti previsti, poi, sono stati correlati alla mortalità a 1 anno in pazienti che iniziavano l'emodialisi.

L'analisi si è basata sui dati forniti dall'United States Renal Data System (USRDS) che contiene informazioni dettagliate su tutti i pazienti inclusi nel Medicare's ESRD program, comprese quelle raccolte all'inizio della dialisi relative alle caratteristiche demografiche, alla causa primaria di malattia renale allo stadio terminale e i dati clinici e di laboratorio.

Inoltre, l'USRDS contiene tutte le informazioni sulla diagnosi e le procedure registrate durante i ricoveri e le visite ambulatoriali, la dose totale mensile di epoetine con il relativo valore mensile di ematocrito. L'epoetina maggiormente impiegata è stata l'epoetina alfa, in minor quantità la darbepoetina alfa, che è stata convertita in UI di epoetina alfa usando il rapporto di conversione di 200:1 (1 mcg di darbepoetina=200 UI di epoetina).

La somministrazione parenterale di ferro è stata identificata utilizzando l'Healthcare Common Procedure Coding System dal Medicare parti A e B.

Sono stati individuati tutti i pazienti che hanno iniziato l'emodialisi tra il 1 gennaio 1999 e il 31 agosto 2006, in assenza di una storia di cancro. Questo studio di coorte ha selezionato in modo casuale il 50% di tutti i soggetti incidenti. Il rimanente 50% dei pazienti costituiva il "campione training" che è stato utilizzato per delineare il profilo di gestione dell'anemia per ciascun centro di dialisi. La somministrazione di epoetine è stata associata al relativo valore di ematocrito del mese precedente, cioè al valore che aveva determinato la scelta della dose di farmaco. Tutti i dati sono stati raccolti per i 6 mesi dopo l'inizio della dialisi.

Sono stati analizzati i dati relativi a circa 4500 unità di dialisi negli Stati Uniti e per ciascuna unità è stato creato un unico profilo di gestione dell'anemia per ogni anno di calendario.

Per quanto riguarda le epoetine è stato registrato un trend in crescita del loro utilizzo, con un aumento dei dosaggi impiegati negli ultimi anni dello studio, soprattutto in pazienti con ematocrito più basso. La maggiore variabilità di dosaggio si è registrata nel caso di pazienti con ematocrito <30%. Molti centri per questi pazienti hanno impiegato <3500 unità/die di epoetine mentre altri

>6000 unità/die. Per i pazienti con ematocrito $\geq 36\%$ le dosi di epoetine sono state notevolmente inferiori (1000-2000 unità/die).

Per quanto riguarda la terapia con ferro parenterale si è registrata una tendenza verso un maggiore impiego di essa negli ultimi anni dello studio: nel 2005-2006 è stata impiegata nel 62%-68% dei casi e nel 1999-2000 nel 52%-58% dei casi.

I 269.717 soggetti del campione avevano una età media di 63 anni, per il 48% e il 26% la causa di malattia renale terminale era, rispettivamente, diabete mellito e ipertensione arteriosa. Le comorbidità erano comuni: 33% con una storia di insufficienza cardiaca, 24% con una storia di cardiopatia ischemica e il 10% con una storia di stroke o di attacco ischemico transitorio.

Durante il follow-up, il 22,6% dei pazienti è deceduto, il 2.1% è passato a dialisi peritoneale e il 2.8% ha subito un trapianto e quindi è uscito dallo studio.

I tassi di mortalità erano maggiori nei mesi successivi a livelli di ematocrito $< 30\%$ (2.1%), per poi diminuire; per livelli di ematocrito compresi tra 30% e 32.9% la mortalità era pari a 1.3%; per livelli di ematocrito compresi tra 33% e 35.9% era pari a 0.9%; per livelli di ematocrito $\geq 36\%$ era pari a 0.7%.

Per quanto riguarda l'associazione tra i tassi di mortalità e i protocolli di gestione dell'anemia di ogni centro di dialisi, per i centri che avevano impiegato dosi più elevate di epoetine in pazienti con ematocrito $< 30\%$ sono stati registrati tassi di mortalità inferiori (HR 0.94; 95% CI 0.90- 0.97).

In pazienti con ematocrito compreso tra il 30% e il 32.9% non è stata registrata alcuna associazione con la mortalità.

Invece, la mortalità era in aumento nei centri che avevano somministrato dosi maggiori di epoetine: si attestava infatti a 1,3% nei pazienti con ematocrito tra il 33% e il 35.9% (HR 1.07; 1.03-1.12) e allo 0,7% con valori di ematocrito $\geq 36\%$ (HR 1.11; 1.07-1.15).

Nell'analisi secondaria, nella quale si sono eliminate tutte le possibili covariabili, i risultati sono rimasti invariati. Nella stratificazione per periodi di tempo, i risultati si sono dimostrati simili per gli anni 1999-2002, ma nel 2003-2006 il beneficio apparente del ferro per via endovenosa nei pazienti con ematocrito basso si è leggermente attenuato.

Il rischio di mortalità è diminuito in rapporto ad un più frequente uso di epoetine e di ferro nei pazienti con i valori più bassi di ematocrito, per i quali la mortalità è più elevata.

Nei pazienti con ematocrito più alto, e quindi con un rischio di mortalità inferiore, il più ampio impiego di epoetine e di ferro è stato associato ad un incremento della mortalità.

Sono però necessari altri studi osservazionali per identificare il miglior algoritmo terapeutico con epoetine e ferro in grado di ottimizzare i benefici e minimizzare gli effetti avversi.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse fondazioni e ditte farmaceutiche.

Parole chiave: epoetine, ferro, malattia renale terminale, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Brookhart MA et al. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. JAMA 2010; 303: 857-64.

Trattamento con prednisolone, da parte dei genitori, in bambini in età scolare con asma acuto: uno studio crossover, controllato e randomizzato

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

L'asma acuto è una delle principali cause di ricovero al pronto soccorso e ospedaliero. Comprendere la somministrazione da parte dei genitori di corticosteroidi orali nel piano comportamentale e terapeutico per l'asma acuto che il medico fornisce alla famiglia può essere un metodo efficace per consentire che la terapia orale corticosteroidica sia prontamente iniziata quando il bambino soffre di un attacco acuto di asma.

La somministrazione orale di corticosteroidi causa effetti immediati sul comportamento e sulla funzionalità adrenalinica, ma allo stesso tempo crea preoccupazione perché è stata correlata ad una ridotta statura nell'età adulta.

Lo scopo di questo studio monocentrico (Stato di Victoria, Australia) in doppio cieco, randomizzato, crossover è stato determinare l'efficacia della terapia con corticosteroidi orali iniziata dai genitori rispetto al placebo in bambini in età scolare con ricorrenti episodi di asma acuto.

Sono stati arruolati bambini di età compresa tra i 5 e i 12 anni che hanno riportato 4 o più episodi di asma acuto richiedenti almeno 24 ore di terapia con broncodilatatori nei 12 mesi precedenti. I partecipanti sono stati randomizzati ad una delle quattro sequenze previste dallo studio (ABAB, ABBA, BAAB, BABA, dove A= prednisolone e B= placebo). Ogni episodio di asma acuto è stato trattato con una delle medicazioni previste dallo studio (A o B) secondo una specifica sequenza. I partecipanti hanno contribuito alla raccolta dei dati con un massimo di 8 episodi di asma acuto.

Il farmacista ospedaliero ha conservato i codici identificativi e dispensato il farmaco in studio al momento dell'arruolamento per il primo episodio di asma e poi in seguito ad ogni attacco in accordo alla sequenza assegnata al paziente.

È stata usata una soluzione di prednisolone contenente 6,72 mg/ml di principio attivo, prednisolone sodio fosfato, utilizzato alla dose di 1 mg/kg/die; alla soluzione placebo è stato addizionato bisolfato di chinina allo 0,1% allo scopo di mimare il gusto amaro del prednisolone.

I medici potevano sostituire il farmaco in studio con un corticosteroide orale se i sintomi peggioravano o persistevano. I bambini arruolati nello studio hanno ricevuto prednisolone o placebo in aggiunta alla loro terapia standard.

Gli episodi di asma acuto sono stati definiti in accordo alla seguente frase comunicata ai genitori: "...se in base alla vostra esperienza voi sospettate che sia un attacco più severo o se i sintomi non migliorano in circa 6-8 ore con l'uso di medicinali atti ad alleviarli, date immediatamente al vostro bambino il farmaco in studio". I genitori sono stati istruiti a continuare la somministrazione del farmaco in studio per 5 o 7 giorni in relazione alla persistenza o alla risoluzione dei sintomi asmatici del loro bambino.

Per assicurare sia un adeguato periodo di washout che la distinzione di episodi differenti, i genitori sono stati istruiti a non cominciare il ciclo con il farmaco in studio fino ad almeno 14 giorni dopo l'inizio del precedente trattamento e 7 giorni dopo aver interrotto il ciclo precedente.

L'outcome primario è stato il punteggio medio giornaliero dei sintomi dopo 7 giorni in accordo con il registro pediatrico dell'asma. Il punteggio medio dei sintomi è stato scelto perché è uno strumento ben consolidato per misurare l'esperienza di asma acuto in un bambino. Gli outcome secondari sono stati il punteggio medio dei sintomi notturni, la necessità di assistenza sanitaria, i giorni liberi da asma (giorni con il punteggio dei sintomi pari a 0), i giorni persi di scuola, i giorni di lavoro persi da parte dei genitori e la sostituzione del trattamento con un corticosteroide orale in seguito a visita medica.

La necessità di assistenza sanitaria era un outcome definito come la necessità di un medico locale, di un pediatra o di un pronto soccorso per asma acuto nei 7 giorni seguenti l'inizio del trattamento.

Sono stati arruolati un totale di 230 bambini, di questi 225 (98%) sono rimasti nello studio fino al completamento della raccolta dei dati. Nel corso di tre anni, 131 partecipanti hanno contribuito con un totale di 308 episodi che hanno richiesto un trattamento iniziato dai genitori: 155 sono stati trattati con prednisolone e 153 con placebo.

Per gli episodi trattati con prednisolone il punteggio giornaliero dei sintomi è stato inferiore del 15% rispetto a quello relativo agli episodi trattati con placebo (rapporto medio geometrico 0,85, 95% CI, 0,74-0,98, $p=0,023$). Una riduzione simile è stata riscontrata anche nel punteggio dei sintomi notturni, ma con evidenza statistica leggermente più debole (rapporto medio geometrico 0,84, 95% CI, 0,70-1,00, $p=0,05$).

È stata anche rilevata una debole differenza tra i gruppi di trattamento nel numero di giornate libere da asma (differenza media 0,3 giorni, 95% CI, -0,1 - 0,6 giorni, $p=0,124$). I bambini hanno perso meno giorni di scuola per gli episodi trattati con prednisolone rispetto a quelli trattati con placebo (differenza media -0,4 giorni, 95% CI, -0,8 - 0,0 giorni, $p=0,045$), ma non è stata rilevata alcuna differenza riguardo ai giorni di lavoro persi dai genitori (differenza media -0,1 giorni, 95% CI, -0,4 - 0,3, $p=0,765$). Per gli episodi di asma trattati con prednisolone la necessità di ricorso ad assistenza sanitaria è stata minore rispetto agli episodi trattati con placebo (OR 0,54, 95%CI, 0,34-0,86, $p=0,010$), la maggior differenza ha riguardato il ricorso alle visite del medico locale.

Gli episodi trattati con prednisolone sono stati correlati in misura minore anche al ricovero ospedaliero (OR 0,41, 95% CI, 0,16-1,05, $p=0,064$) e sono stati meno soggetti rispetto a quelli con placebo ad una sostituzione del trattamento in studio con un corticosteroide orale in seguito a visita medica (OR 0,44, 95%CI, 0,26-0,73, $p=0,002$).

I limiti di questo studio includono la mancata valutazione della gravità dei sintomi d'asma e dell'appropriatezza dell'inizio del trattamento da parte dei genitori. L'incapacità di misurare la severità degli episodi d'asma è relativa al disegno pragmatico dello studio, il cui obiettivo è stato quello di valutare l'efficacia di una strategia terapeutica e non dell'agente terapeutico utilizzato.

Un aspetto cruciale di questa strategia di trattamento è che i genitori devono prendere la decisione di iniziare la terapia senza l'assistenza di personale sanitario come aiuto nella valutazione della gravità dell'episodio: è possibile che gli effetti del prednisolone siano stati diluiti dall'inclusione di dati riguardanti episodi in cui i genitori abbiano iniziato il trattamento senza un'adeguata indicazione.

Infine, lo studio non si occupa di misurare la funzionalità polmonare dei partecipanti. A questo riguardo però gli autori sottolineano che la misura della funzionalità polmonare pediatrica non è una pratica comune e che la scelta dei criteri di eleggibilità è stata basata su parametri prontamente applicabili alla medicina generale.

In conclusione, in bambini in età scolare con storia di ricorrenti attacchi acuti di asma, un breve ciclo di prednisolone iniziato dai genitori all'esordio di un episodio acuto è associato ad una modesta riduzione dei sintomi asmatici, della necessità di ricorrere ad assistenza sanitaria e dell'assenteismo scolastico.

L'inizio del trattamento con prednisolone da parte dei genitori può essere una strategia appropriata per il trattamento degli episodi più gravi di asma acuto in bambini in età scolare, tuttavia vi è il rischio che il modesto beneficio di questa strategia possa essere bilanciato dai potenziali effetti avversi di cicli ripetuti di corticosteroidi orali.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea come l'interpretazione dei risultati sia strettamente correlata alla chiara caratterizzazione della popolazione in studio: bambini in età scolare con 4 o più episodi di attacco d'asma (che necessitano di più di 24 ore di trattamento con broncodilatatori) nell'anno precedente. Quali sono le implicazioni di questo studio per i clinici responsabili del trattamento e dell'educazione dei bambini in età scolare con asma?

Il prednisolone orale ha un chiaro ruolo nella terapia iniziata dai genitori, ma i benefici ad esso correlati sembrano essere modesti in bambini in cui il trattamento dell'asma risulta ottimizzato in altro modo. Il presente studio non si applica ai bambini in età prescolare, per i quali l'attacco acuto d'asma è motivo di molti ricoveri ospedalieri e in cui l'evidenza di efficacia del prednisolone è debole. Lo studio non dimostra benefici del prednisolone iniziato dai genitori in bambini in età scolare in cui il trattamento è altrimenti scarso e per i quali quindi la disponibilità dei corticosteroidi orali per il trattamento delle esacerbazioni potrebbe conferire un grande vantaggio. Inoltre non dà indicazioni sul possibile contributo di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria nelle esacerbazioni il cui trattamento è iniziato dai genitori. Tuttavia l'uso dei corticosteroidi per via inalatoria ad alte dosi, piuttosto che prednisolone orale, nel contesto della terapia iniziata dai genitori, potrebbe ridurre la dose totale di steroidi ricevuta dal bambino soggetto a ripetute esacerbazioni d'asma. I risultati di questo studio supportano l'utilità di trial atti a valutare l'effetto di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria vs prednisolone per via orale nel trattamento delle esacerbazioni dell'asma iniziato dai genitori.

Qualunque sia la strategia consigliata, un'accurata valutazione clinica in seguito all'esacerbazione, con il monitoraggio del farmaco usato e dei possibili motivi scatenanti, rimane una componente essenziale per una buona cura dell'asma.

Conflitto di interesse: uno degli autori dello studio ha dichiarato di aver ricevuto compensi da alcune ditte farmaceutiche.

Parole chiave: asma acuto, prednisolone orale, bambini.

Riferimenti bibliografici

Vuillermin PJ et al., Parent initiated prednisolone for acute asthma in children of school age: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010; 340: c843.

Keeley D. Acute asthma in children of school age. *BMJ* 2010; 340: c988.

Etosuccimide, acido valproico e lamotrigina nell'assenza epilettica infantile

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Le crisi epilettiche che si manifestano come assenze rappresentano circa il 10-17% di tutti gli esordi di epilessia in età infantile, e sono la forma più comune di epilessia in età pediatrica. Per questa condizione i farmaci utilizzati in monoterapia iniziale comunemente sono tre, etosuccimide, acido valproico e lamotrigina, tuttavia non sono disponibili evidenze conclusive sulla loro efficacia.

L'obiettivo di questo studio in doppio cieco, randomizzato era valutare l'efficacia, la tollerabilità e gli effetti neuropsicologici di etosuccimide, acido valproico e lamotrigina al fine di determinare empiricamente la monoterapia iniziale ottimale per i bambini con assenza epilettica.

Lo studio, condotto in 32 siti negli Stati Uniti, ha incluso (da luglio 2004 ad ottobre 2007) bambini tra i 2,5 ed i 13 anni di età con assenze epilettiche di nuova insorgenza secondo la classificazione International League Against Epilepsy, che avevano spike simmetrici, sincroni e bilaterali su di un tracciato elettroencefalografico normale con reperti di almeno una crisi della durata di 3 o più secondi in 1 ora, con un peso ≥ 10 kg, con un indice di massa corporea $< 99^{\circ}$ percentile, emocromo normale e livelli normali di alanina aminotransferasi, siero aspartato amino transferasi e bilirubina. Le ragazze non dovevano avere avuto il menarca.

I soggetti inclusi sono stati randomizzati a uno dei tre farmaci secondo un rapporto 1:1:1. È stato eseguito il Conners Continuous Performance Test, un test neuropsicologico di base prima o entro 7 giorni dopo l'inizio del trattamento per valutare l'attenzione, la comunicazione verbale e non

verbale, il vocabolario, la memoria, la capacità di apprendimento, l'integrazione viso-motoria, le funzioni esecutive e il rendimento scolastico e, con un questionario ad hoc, il comportamento e la qualità di vita.

Le dosi dei tre farmaci sono state aumentate ogni 1-2 settimane nel corso di un periodo di 16 settimane fino al raggiungimento di assenza di convulsioni o alla comparsa di effetti collaterali.

La dose massima giornaliera era di 60 mg/kg per l'etosuccimide, 60 mg/kg per l'acido valproico e 12 mg/kg per la lamotrigina (fino a un massimo, rispettivamente, di 2000 mg, 3000 mg e 600 mg/die).

L'outcome primario dello studio consisteva nell'assenza di fallimento terapeutico alla 16° o alla 20° settimana. Nei bambini ≥ 4 anni di età l'outcome secondario consisteva nel manifestarsi di disfunzioni dell'attenzione, misurate come confidence index di ≥ 0.60 nel Conners Continuous Performance Test alla 16° o alla 20° settimana o precedentemente se il trattamento era stato interrotto.

Sono stati randomizzati ai 3 gruppi di trattamento 453 bambini in totale, di età media pari a 7 anni e 5 mesi. Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi né rispetto all'età né alle caratteristiche demografiche complessive. L'analisi di efficacia ha incluso 446 soggetti mentre quella di sicurezza 451.

I risultati dello studio hanno evidenziato che il 47% dei bambini erano liberi dal fallimento del trattamento alla 16° o 20° settimana. Nei gruppi trattati con etosuccimide o con acido valproico i tassi di soggetti liberi dal fallimento della terapia sono stati, rispettivamente, 53% e 58% rispetto al 29% dei trattati con lamotrigina (OR di etosuccimide vs lamotrigina 2,66; 95% CI 1,65-4,28; OR di acido valproico vs lamotrigina 3,34; 2,06-5,42; $p < 0,001$ per entrambi i confronti).

Le due ragioni più comuni per il fallimento del trattamento alla 16° o 20° settimana sono state la mancanza di controllo delle crisi nel 24% dei casi e gli effetti intollerabili nel 22%.

La maggior parte dei bambini che presentavano le crisi appartenevano alla coorte in trattamento con la lamotrigina. Non ci sono state differenze significative tra i gruppi di trattamento nella frequenza dei fallimenti del trattamento causata da eventi avversi intollerabili. In 8 soggetti il trattamento è stato interrotto a causa delle crisi tonico-cloniche generalizzate: 3 soggetti nel gruppo etosuccimide, 4 nel gruppo acido valproico e 1 nel gruppo lamotrigina.

I risultati relativi all'intervallo di confidenza del test di Conners erano disponibili per 316 soggetti alla 16° e 20° settimana: la percentuale di soggetti con un intervallo di confidenza ≥ 0.60 era maggiore tra i trattati con acido valproico rispetto al gruppo etosuccimide (49% vs 33%, OR 1,95; 1,12-3,41, $p = 0,03$) e lamotrigina (49% vs 24%, OR 3,04; 1,69-5,49, $p < 0,001$).

Alla 16° o 20° settimana, la percentuale di soggetti che hanno ricevuto la dose massima è stata maggiore nel gruppo lamotrigina rispetto a etosuccimide ed a acido valproico (58,9% vs 17,5% vs 20,5%).

Per il trattamento delle assenze epilettiche infantili, l'etosuccimide e l'acido valproico sono risultati significativamente più efficaci della lamotrigina nel controllo delle crisi senza effetti collaterali non tollerabili (outcome primario). L'etosuccimide, inoltre, ha determinato esiti significativamente migliori sulle misure di attenzione rispetto all'acido valproico (outcome secondario).

Nell'editoriale di accompagnamento, viene rilevato che questo studio fornisce delle evidenze in un ambito nel quale le raccomandazioni evidence based sono carenti.

Lo studio comunque non è perfetto: per i medici, una delle maggiori difficoltà è quella di differenziare le classiche assenze epilettiche infantili dalle assenze epilettiche tonico-cloniche

generalizzate. È questo il problema che spinge molti medici a curare i bambini sia con acido valproico che con lamotrigina. Un risultato rassicurante di questo studio è dato dal fatto che solo 8 bambini presentavano crisi tonico-cloniche generalizzate che hanno causato la sospensione del farmaco in studio, e queste crisi si sono verificate con tutti e i tre farmaci.

Il parametro attenzione, l'outcome secondario dello studio, risulta una scelta clinica appropriata. Il fatto che gli effetti sull'attenzione siano significativamente inferiori tra i bambini che hanno ricevuto l'acido valproico rispetto a quelli con etosuccimide o lamotrigina è rilevante per le decisioni sulla scelta del farmaco e sulle cure appropriate nel follow-up.

L'editoriale si conclude con la constatazione che lo studio ha fornito una valutazione approfondita dei tre farmaci anticonvulsivanti, e che il vincitore è stato il più vecchio dei tre, l'etosuccimide, in commercio dal 1950.

Conflitto di interesse: lo studio è stato supportato da finanziamenti del National Institutes of Health. Alcuni autori hanno ricevuto diversi contributi da parte di diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: assenze epilettiche, bambini, anticonvulsivanti.

Riferimento bibliografico

Glauser TA et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med 2010; 362: 790-9.

Vining EP. Ethosuximide in childhood absence epilepsy--older and better. N Engl J Med 2010; 362: 843-5.

- Dispositivi medici in evidenza -

L'articolazione artificiale di delta ceramica su ceramica di ossido di alluminio nell'artroplastica totale d'anca: lo studio FDA-IDE (FDA Investigational Study Device Exemption Study - G000075)

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Le articolazioni a coppia di ceramica sono utili nella riduzione o eliminazione di fenomeni di usura delle protesi di polietilene e di osteolisi. La nuova generazione di protesi (commercializzate come BioloX[®] delta dalla CeramTec, Plochingen, Germania) incorpora nanoparticelle in ossido di zirconio tetragonale, stabilizzate con ittrio e distribuite in una matrice di ossido di alluminio, le quali assicurano proprietà meccaniche che prevengono iniziazione e propagazione di rottura del materiale.

Pur avendo l'FDA americana approvato le articolazioni ad ossido di alluminio su ossido di alluminio (BioloX[®] forte) nel 2003 e le teste di ceramica a matrice composita di ossido di alluminio su polietilene (BioloX[®] delta) nel 2005, rimane ancora da definire il profilo di sicurezza ed efficacia delle teste di ceramica BioloX[®] delta accoppiate con steli di ossido di alluminio BioloX[®] forte. Scopo di questo studio finanziato dalla FDA, è stata la valutazione di protesi costituite da ceramica su ceramica rispetto a quelle costituite da ceramica su polietilene nell'artroplastica totale d'anca (ATA) in termini di: funzionalità dell'anca (Harris hip scores), eventuale migrazione ed osteolisi (accertata con tecniche radiografiche), insorgenza di complicazioni e tasso di sopravvivenza. Inoltre è stata analizzata una protesi di ceramica su ceramica che ha subito frattura dopo 70 mesi dall'impianto per determinarne le caratteristiche post-impianto quali rugosità superficiale, trasformazione di fase e resistenza all'usura.

Agli inizi di giugno 2000 presso il Joint Implant Surgeons Inc. (New Albany, OH –USA) è stato condotto un'iniziale studio multicentrico prospettico su 21 pazienti sottoposti ad ATA primaria per valutare il profilo di sicurezza di teste femorali BioloX[®] delta articolanti su steli di inserti di ceramica di ossido di alluminio su polietilene (BioloX[®] forte). A tale studio ne è seguito un altro prospettico e randomizzato che ha coinvolto altri 89 soggetti sottoposti ad ATA primaria: 44 ulteriori pazienti trattati con queste protesi (gruppo trattato n=64) e 45 individui trattati invece con teste modulari di ceramica di ossido di zirconio (Biomet, Inc. Varsavia, IN, USA; gruppo di controllo n=45), articolanti su steli altamente reticolati di polietilene (ArCom[®], Biomet). Le teste protesiche impiegate erano di diametro pari a 28 o 32 mm. Tutte le ATA sono state eseguite dallo stesso chirurgo impiegando l'approccio diretto laterale modificato (*Frndak PA et al. Clin Orthop Relat Res. 1993;295:135-141*). I criteri di inclusione sono stati: malattia degenerativa articolare, età ≥18 anni, intervento primario unilaterale o bilaterale per ATA, Harris hip score (HHS) <70 prima dell'operazione, presenza di dolore moderato e assenza di artrite infiammatoria. I gruppi erano paragonabili per sesso, per età, classificazione di Charnley ed indice medio di massa corporea. Il minimo follow up è stato di 26 mesi (media=73 mesi, range=26-108 mesi) per il gruppo trattato e di 31 mesi (media=72 mesi, range=31-98 mesi) per il gruppo di controllo attraverso valutazione clinica e radiografica a 6, 12 e 24 mesi e poi una volta all'anno.

I valori medi di HHS sono aumentati passando da 51 a 90 nel gruppo trattato e da 48 a 92 nel gruppo di controllo e sono risultati essere simili fra i due gruppi sia prima (p=0.34) che dopo l'intervento chirurgico (p=0.40). Il dolore misurato con HHS è diminuito in entrambi i gruppi senza differenze significative prima e dopo l'ATA. Non sono stati identificati casi di cigolio. Nell'esito radiografico i due gruppi sono risultati simili. Un ugual numero di pazienti (n=3) in entrambi i gruppi hanno subito un intervento di revisione. La sopravvivenza a 6 anni è risultata paragonabile per i due gruppi (95% vs 93% per gruppo trattato vs gruppo controllo). L'espianto di una protesi di testa femorale per rottura dopo 70 mesi dall'impianto ha dimostrato una trasformazione monoclinica del 33% con un aumento di rugosità superficiale da 3 a 5 nm nella area principale di usura.

I limiti di questa sperimentazione sono stati: 1) breve periodo di follow up per individuare gli effetti sull'osteolisi; 2) numero di casi insufficiente per determinare il rischio di insorgenza di complicazione; 3) impiego di teste di ceramica di ossido di zirconio che subiscono trasformazione di fase monoclinica con conseguente alto rischio di frattura; 4) presenza di usura delle parti di polietilene della protesi con conseguente osteolisi a suggerire l'importanza di eliminare completamente tale materiale nei futuri dispositivi. In conclusione lo studio ha dimostrato che entrambe le protesi sono paragonabili per esito clinico e radiografico oltre che per rischio di revisione chirurgica.

Conflitto di interesse: due autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti o di possedere azioni da diverse aziende (Biomet Inc, Synvasive Technology Inc., Salient Surgical Technologies, Angiotech Pharmaceuticals, Innomed Inc).

Parole chiave: dispositivi in ceramica, artroplastica, anca.

Riferimento bibliografico

Lombardi AV Jr et al. Delta ceramic-on-alumina ceramic articulation in primary THA. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:367-74.

Soluzioni di schiume surfattanti come modello per l'auto-iniezione di un'impalcatura di idrossiepatite per la rigenerazione ossea

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'applicazione di tecniche di chirurgia poco invasive nel campo della chirurgia ortopedica ha portato ad una crescente necessità di nuovi materiali iniettabili sintetici che possano essere utilizzati per il trapianto osseo. Tra questi, i cementi di fosfato di calcio presentano alcuni specifici vantaggi, quale la potenziale somministrazione per via iniettiva, il facile adattamento a forme geometricamente complesse, la possibilità di adattare le loro proprietà alle diverse applicazioni cliniche, la loro somiglianza alla fase minerale ossea e la possibilità di incorporare farmaci o molecole biologicamente attive. Tuttavia, esse richiedono una grande quantità di agenti porogenici che ne compromettono la biocompatibilità. La possibilità di combinare bioattività, iniettabilità, macroporosità, e possibilità di auto-somministrazione in un unico materiale completamente sintetico potrebbe rappresentare un passo avanti nel disegno di nuovi materiali, minimamente invasivi, per la rigenerazione ossea.

Scopo di questo studio è stato sviluppare una nuova schiuma di fosfato di calcio completamente sintetica, iniettabile, capace di mantenere, dopo iniezione, la struttura porosa e di agire *in situ* formando una spugna macroporosa di idrossiepatite.

Come surfattante è stato utilizzato polisorbato 80 (Tween 80®), in quanto non ionico ad alta solubilità in acqua, ampiamente utilizzato come eccipiente di medicinali per la somministrazione parenterale. Il primo step è stato preparare una sospensione acquosa di polisorbato 80 a diverse concentrazioni, utilizzando come fase liquida una soluzione acquosa di sodio fosfato bibasico, accelerante della reazione di cementificazione. Sono quindi stati valutati gli effetti sulla fase liquida delle diverse concentrazioni di polisorbato 80 in termini di schiumabilità e stabilità, perché è necessario avere un'adeguata formazione di bolle che devono essere in grado di resistere alle forze di taglio che originano quando la schiuma e la polvere vengono miscelate. La fase polverosa è stata ottenuta miscelando e omogenando l'alfa-tricalcio fosfato, particelle di cemento della dimensione media di 7,34 μm ottenute per reazione stechiometrica di carbonato di calcio e fosfato monobasico di calcio, con un precipitato di idrossiepatite. Le due fasi sono state miscelate con l'uso di una spatola fino ad ottenere una pasta omogenea. Sono state misurate la forza di compressione, la porosità e la macroporosità, l'area superficiale specifica, la microstruttura, l'iniettabilità (definita come la quantità relativa di pasta che può essere estrusa). L'effetto del polisorbato 80 sulla reazione di cementificazione è stato valutato in cinetica. Infine, modelli *in vitro* sono stati utilizzati per verificare la biocompatibilità. In particolare, cellule di osteosarcoma umano SAOS-2 sono state poste a contatto con cemento di fosfato di calcio non schiumoso (0% di polisorbato 80), cemento di fosfato di calcio schiumoso (0,5% di polisorbato 80) e, come controllo, poliestirene compatibile con le culture cellulari, al fine di valutare adesione, proliferazione e differenziazione.

La schiumabilità non è variata significativamente nel *range* di concentrazioni studiate (0, 0,5, 1, 2,5, 5, 10 e 20%) e tutte le formulazioni studiate sono risultate sotto la concentrazione micellare critica del polisorbato 80 (13 mg/ml). La concentrazione di surfattante ha avuto un notevole effetto sul diametro delle bolle: le più alte concentrazioni di polisorbato 80 hanno prodotto bolle più piccole, ma in numero maggiore con una risultante area maggiore all'interfaccia aria/acqua. Anche la stabilità della schiuma è aumentata all'aumentare della concentrazione di polisorbato 80, questo probabilmente per un aumento della viscosità. È stata quindi scelta una concentrazione di polisorbato 80 pari a 0,5 o 5% per evitare ipotetiche reazioni di tossicità a dosaggi maggiori e ottenere pori di dimensioni maggiori. I cristalli di idrossiepatite calcio-deficiente (CDHA) hanno permesso di ottenere una pasta indurita, una schiuma solida di idrossiepatite che riproduce i macropori sferici della schiuma liquida, stabilizzata dal cemento circostante. I macropori sono risultati interconnessi, un'importante requisito perché aumenta l'efficacia della rigenerazione

cellulo-mediata. Nel confronto tra le due concentrazioni di polisorbato 80 (0,5 e 5%) e di differenti percentuali di fase liquida/fase solida è emerso che il rapporto fase liquida/fase solida, e non la concentrazioni di polisorbato 80, influenza la macroporosità aumentandola. La forza di compressione è risultata inversamente proporzionale alla porosità totale passando da 18,3 a 0,2 MPa quando la porosità totale aumenta dal 51 al 75%. Gli autori sottolineano che, essendo la forza di compressione pari a 90-209 MPa nell'osso corticale umano e 1,5-45 MPa in quello trabecolare, l'applicazione di queste schiume è limitata o a situazioni senza carico o con carico in associazione a dispositivi di fissazione che assicurino una stabilità meccanica. Anche l'iniettabilità è aumentata all'aumentare del rapporto fase liquida/fase solida, con una estrusione completa a 0,65 ml/g, una maggiore quantità di liquido nella pasta la rende più fluida e le conferisce un comportamento assimilabile a quello di un liquido. La macroporosità e la morfologia della schiuma sono mantenute dopo l'iniezione. La presenza di polisorbato 80 non ha influenzato la cinetica di cementificazione, ma ha conferito un diverso comportamento meccanico, in particolare ha aumentato la forza, a causa dell'aumentata porosità. Gli esperimenti *in vivo* hanno dimostrato che le cellule sono in grado di crescere sia sul cemento schiumato che non, e nel primo caso l'adesione a 6h è risultata maggiore. Dopo 14 giorni le cellule sono cresciute all'interno dei macropori, hanno raggiunto la confluenza e hanno prodotto osteocalcina, *marker* della differenziazione ossea.

In conclusione, in questo studio sono state ottenute nuove schiume CDHA, iniettabili, completamente sintetiche ed auto-somministrabili, schiumando la fase liquida di un cemento di calcio fosfato. Questo è stato possibile aggiungendo polisorbato 80 a concentrazioni considerate sicure nella formulazione di farmaci per la somministrazione parenterale.

Conflitto di interesse: Nessuno dichiarato.

Parole chiave: schiume di idrossiepatite, surfattanti, rigenerazione ossea

Riferimento bibliografico

Montufar EB et al. Foamed surfactant solution as a template for self-setting injectable hydroxyapatite scaffolds for bone regeneration. *Acta Biomaterialia*2010; 6: 876-85.

Confronto tra i test di funzionalità piastrinica nel prevedere gli outcome clinici in pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico: lo studio Popular (*Do Platelet Function Assays Predict Clinical Outcomes in Clopidogrel-Pretreated Patients Undergoing Elective PCI*)

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

La duplice terapia antiplastrinica con aspirina e clopidogrel riduce le complicanze aterotrombotiche nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent. Tuttavia, la risposta individuale alla duplice terapia non è uniforme, anche se, a fronte di una minore inibizione piastrinica, di solito si osserva una maggiore incidenza di eventi aterotrombotici. Attualmente, non c'è un consenso riguardo al metodo più appropriato per quantificare l'entità della reattività piastrinica durante il trattamento.

Lo scopo dello studio Popular è stato quello di valutare la capacità di diversi test di funzionalità piastrinica nel prevedere gli eventi aterotrombotici, inclusa la trombosi dello stent, in pazienti pretrattati con clopidogrel e sottoposti a PCI con impianto di stent.

In questo studio osservazionale prospettico di coorte sono stati inclusi pazienti con coronaropatia candidati a PCI elettiva con impianto di stent. Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento ottimale con clopidogrel (definito come terapia di mantenimento alla dose di 75 mg/die per >5 giorni o una dose da carico di 300 mg per ≥ 24 ore prima di PCI o 600 mg per ≥ 4 ore prima di PCI)

e aspirina (80-100 mg/die ≥ 10 giorni) a meno che stessero ricevendo una terapia anticoagulante a lungo termine con warfarin. Tutti i pazienti (dopo l'impianto di stent medicati e metallici) sono stati trattati con clopidogrel per almeno 1 anno dal 2003. Le dosi di mantenimento di clopidogrel ed aspirina erano pari, rispettivamente, a 75 mg e a 80-100 mg/die. Sono stati esclusi i pazienti che utilizzavano farmaci concomitanti che potevano alterare la funzionalità piastrinica diversi dall'aspirina (FANS, dipiramidolo, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa) e quelli con un disordine della funzionalità piastrinica o con una conta piastrinica $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Tutti i dati sono stati raccolti in modo prospettico e inseriti in un database centrale. Il follow-up clinico è stato effettuato contattando telefonicamente tutti i pazienti a 30 giorni e a 12 mesi.

L'outcome primario dello studio era rappresentato da un end point composito di mortalità da tutte le cause, infarto miocardico non fatale (insorgenza di sintomi ischemici e un valore della troponina T o di creatina chinasi miocardica $>$ il limite superiore della norma), trombosi dello stent e stroke ischemico (perdita focale della funzionalità neurologica causata da un evento ischemico). L'end point primario di sicurezza era definito come sanguinamento maggiore o minore secondo i criteri modificati del Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Gli end point esplorativi includevano la rivascolarizzazione elettiva del vaso target (cioè trattato al momento dell'inclusione), la rivascolarizzazione elettiva del vaso non target (diverso da quello trattato al momento dell'arruolamento) e l'ospedalizzazione per ischemia (sintomi ischemici, cioè evidenze di ischemia all'elettrocardiogramma senza aumento dei marker cardiaci). Prima dell'eparinizzazione, sono stati prelevati campioni di sangue intero dall'arteria femorale o radiale, raccolti in provette con sodio citrato al 3,2% per l'aggregometria a trasmittanza di luce e per l'IMPACT-R (Matis Medical Inc, Beersel, Belgio). È stato effettuato il VerifyNow P2Y12 (Accumetrics, San Diego, California) con provette Greiner. Per l'analisi della funzionalità piastrinica (PFA-100; Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Germania) è stato utilizzato un buffer citrato al 3,8%. I campioni di sangue prelevati per l'emocromo sono stati raccolti in alcune provette contenenti K3-EDTA e in altre contenenti difenilalanil-L-prolil-L-arginina clorometil ketone (PPACK [50 $\mu\text{mol/L}$]) per il Plateletworks (Helena Laboratories, Beaumont, Texas).

La reattività piastrinica durante il trattamento è stata misurata con test di funzionalità piastrinica in parallelo entro 2 ore dal prelievo del sangue: l'aggregometria a trasmittanza di luce con ADP 5 e 20 $\mu\text{mol/L}$ come agonista, il VerifyNow P2Y12, il Plateletworks con provette con ADP, l'IMPACT-R (con e senza pre-stimolazione con ADP) e il Dade PFA collagene/ADP test cartridge (PFA-100 system). A metà dello studio, è stato reso disponibile il prototipo finale del sistema Innovance PFA P2Y PFA-100, ancora in via di sviluppo al momento della pubblicazione dell'articolo, mentre tutti gli altri test di funzionalità piastrinica erano già in commercio all'inizio dello studio.

In totale, 1328 pazienti sono stati invitati a partecipare allo studio. Ventuno hanno rifiutato e altri 238 sono stati esclusi perchè non è stato effettuato l'impianto dello stent. Non sono stati effettuati tutti i test di funzionalità piastrinica in tutti i pazienti: l'aggregometria a trasmittanza di luce è stata effettuata in 1049 pazienti con 5 $\mu\text{mol/L}$ ADP e in 1051 con 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP, il VerifyNow P2Y12 cartridge in 1052, il Plateletworks in 606 e l'IMPACT-R in 910 senza pre-stimolazione e in 905 con pre-stimolazione con ADP, il PFA COL/ADP in 812 pazienti e l'Innovance PFA P2Y in 588.

Tutti i pazienti (1069) hanno ricevuto un pre-trattamento con clopidogrel: il 50,6% ha ricevuto una dose di mantenimento di 75 mg/die per > 5 giorni, il 41,6% una dose da carico di 300 mg almeno 24 ore prima di PCI e l'8,3% una dose da carico di 600 mg almeno 4 ore prima di PCI. Un totale di 995 pazienti (89,4%) ha ricevuto aspirina (80-100 mg/die per oltre 10 giorni).

L'outcome clinico a 12 mesi era disponibile per 1067 pazienti (99,8%). L'aderenza al clopidogrel era pari al 95,2% dopo 6 mesi e all'82,1% dopo 1 anno. Durante 1 anno di follow-up, 18 sono deceduti (1,7%), 64 hanno avuto un infarto miocardico acuto non fatale (6%), 13 una trombosi dello stent confermata (1,2%) e 14 uno stroke ischemico non fatale (1,3%). Si sono verificate 3 possibili trombosi dello stent (0,3%). In 55 pazienti (5,1%) si è verificata un'emorragia: 33 casi di sanguinamenti maggiori (3,1%) e 24 minori (2,2%) secondo i criteri TIMI.

Sono state calcolate le analisi ROC Curve (Receiver operating characteristic), che hanno dimostrato che l'aggregometria a trasmissione di luce (5 $\mu\text{mol/L}$ e 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP), il VerifyNow P2Y12 cartridge e il Plateletworks sono in grado di distinguere tra i pazienti con e senza eventi ischemici ad 1 anno di follow-up, mentre non è stato possibile con l'IMPACT-R con e senza pre-stimolazione con ADP nè il PFA collagene/ADP o Innovance PFA P2Y.

Secondo il modello di regressione logistica utilizzato, i fattori predittivi indipendenti dell'end point primario ad 1 anno includevano l'età (OR 1,22; CI 95% 0,97-1,51; $p=0,08$), l'ipertensione (2,50; 1,30-4,82; $p=0,006$), l'ipercolesterolemia (0,57; 0,33-0,98; $p=0,04$), la frazione di eiezione ventricolare sinistra $<45\%$ (1,83; 1,07-3,11; $p=0,06$) e un precedente bypass coronarico (1,91; 0,96-3,81; $p=0,06$). I fattori predittivi indipendenti dell'end point primario, che erano legati alla procedura, includevano la lunghezza totale dello stent (0,97; 0,94-1; $p=0,05$), il numero delle lesioni trattate (1,92; 1,10-3,39; $p=0,02$), il numero degli stent impiantati (2,4; 1,38-4,30; $p=0,002$), l'impianto di stent a livello dell'arteria discendente anteriore sinistra (1,79; 1,11-2,88; $p=0,017$) o l'impianto dello stent (2,88; 1-8,32; $p=0,049$), lo stent a livello della biforcazione (5,43; 1,91-15,45; $p=0,002$) e la dose da carico del clopidogrel (1,73; 2,73-1,09; $p=0,02$).

È stato evidenziato che quando la reattività piastrinica durante il trattamento veniva misurata con aggregometria a trasmittanza di luce (5 $\mu\text{mol/L}$ e 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP), VerifyNow-P2Y12 cartridge e Plateletworks l'area sotto la curva (AUC) migliorava in misura statisticamente significativa, che invece non risultava migliorata quando la misurazione avveniva con IMPACT-R (con e senza pre-stimolazione con ADP) o PFA test cartridges (PFA COL/ADP e Innovance PFA P2Y).

Ad 1 anno di follow-up, l'end point primario si è verificato con maggiore frequenza in pazienti con elevata reattività piastrinica durante il trattamento rispetto a quelli senza elevata reattività piastrinica durante il trattamento, quando la misurazione è avvenuta con l'aggregometria a trasmittanza di luce (5 $\mu\text{mol/L}$ ADP 11,7%; 95% CI 8,9-15%; vs 6%; 95% CI 4,2-8,2%; $p<0,001$; 12% vs 6,2%; $p=0,001$ utilizzando 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP), con il VerifyNow P2Y12 (13,3%; 10,2-17%; vs 5,7%; 4,1-7,8%; $p<0,001$) e con il Plateletworks (12,6%; 8,8-17,2%; vs 6,1%; 3,8-9,2%; $p=0,005$).

Rispetto ai soggetti senza elevata reattività piastrinica durante il trattamento, la sopravvivenza senza end point primario è risultata statisticamente inferiore in pazienti con elevata reattività piastrinica durante il trattamento quando misurata con aggregometria a trasmittanza di luce 5 $\mu\text{mol/L}$ ADP e 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP, VerifyNow, Plateletworks e Innovance PFA P2Y, mentre non è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa quando la misurazione è stata effettuata con l'IMPACT-R (con e senza pre-stimolazione) o con PFA collagene/ADP. L'incidenza dell'end point primario è stata confrontata anche quando i gruppi sono stati suddivisi in quintili in base alla reattività piastrinica durante il trattamento. I pazienti nei quintili superiori secondo la misurazione con aggregometria a trasmittanza di luce 5 $\mu\text{mol/L}$ ADP e 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP e VerifyNow P2Y12 presentavano un rischio statisticamente superiore di sviluppare l'end point primario, mentre non sono state osservate differenze statisticamente significative misurando con IMPACT-R e Plateletworks. Una seconda analisi ROC ha dimostrato che nessuno dei test effettuati era in grado di discriminare tra i pazienti con e senza sanguinamenti (tutte le AUC includevano 0,50 nei CI). La stratificazione per quintili in base alla reattività piastrinica durante il trattamento non ha evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza delle emorragie tra i quintili. Inoltre, non è stato osservato un aumento statisticamente significativo nelle emorragie tra i pazienti nel quintile più basso rispetto a quelli nei quintili 2-5. Una terza analisi ROC ha ulteriormente dimostrato che i test di funzionalità piastrinica non riescono a prevedere le emorragie maggiori e minori dopo le dimissioni (>48 ore) (tutte le AUC includevano 0,50 nei CI).

Un'elevata reattività piastrinica durante il trattamento è risultata statisticamente associata ad eventi aterotrombotici quando misurata con aggregometria a trasmittanza di luce (5 e 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP), VerifyNow P2Y12 e Plateletworks, mentre non con IMPACT-R (con e senza pre-stimolazione con ADP) e Dade PFA-100 system (the collagen/ADP and Innovance PFA P2Y).

Lo studio Popular ha evidenziato un livello di cut-off diagnostico ottimale per discriminare i pazienti con eventi aterotrombotici da quelli senza. Tuttavia, l'aggregometria a trasmittanza di luce non è adatta per l'uso di routine nella pratica clinica per la scarsa riproducibilità, il lungo tempo di processazione del campione e la necessità di tecnici specializzati. VerifyNow P2Y12 cartridge può identificare i pazienti a rischio di eventi aterotrombotici dopo PCI. È stata evidenziata una correlazione tra la misurazione con Plateletworks ADP ed outcome clinici, stabilendo un cut-off ottimale. Pur essendo tra tutti i test valutati quello che presentava il maggiore valore predittivo, poichè deve essere effettuato entro 10 minuti, l'uso nella pratica clinica può risultare limitato.

Con Innovance PFA P2Y, l'analisi di sopravvivenza ha evidenziato una minore incidenza dell'end point primario nei pazienti senza elevata reattività piastrinica durante il trattamento.

Nonostante le evidenze che un'elevata reattività piastrinica durante il trattamento è associata ad esiti sfavorevoli, i test di funzionalità piastrinica non sono implementati nella pratica clinica per mancanza di consenso sul metodo ottimale e sui valori di cut-off dei vari test per identificare i pazienti a maggiore rischio. Inoltre, poichè anche altri fattori di rischio, come il diabete mellito e una ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, possono predire l'insorgenza di eventi aterotrombotici dopo impianto di stent e sono associati ad un'elevata reattività piastrinica durante il trattamento, è probabile che tali fattori si associno così come la risposta alla terapia antiaggregante.

Nello studio, tra i test di funzionalità piastrinica valutati, soltanto l'aggregometria a trasmittanza di luce, VerifyNow e Plateletworks sono risultate statisticamente associate all'end point primario, anche se nessuno dei test ha fornito un'accurata informazione prognostica per identificare i pazienti con un rischio superiore di sanguinamento a seguito dell'impianto di stent.

Conflitto di interesse: Alcuni autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: test di funzionalità piastrinica, impianto di stent, studio osservazionale prospettico di coorte.

Riferimento bibliografico

Breet NJ et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA 2010; 303: 754-62.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Stefania Mantarro (Università di Pisa) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed

informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso.

Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (sif@unito.it), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
