IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Un’analisi patient level pooled di 68.500 pazienti da sette trial su vitamina D e fratture condotti negli USA e in Europa

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/84571 since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

12 October 2024

SIF WEB FARMACOLOGIA

SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 51 del 01.02.2010

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

- **Provvedimenti AIFA sul paracetamolo**
- **Continuazione della terapia con aspirina a basse dosi nell'ulcera peptica emorragica: un trial randomizzato**
- **Un'analisi *patient level pooled* di 68.500 pazienti da sette trial su vitamina D e fratture condotti negli USA e in Europa**
- **Impatto dei black box warning dell'FDA sull'uso degli antipsicotici**
- **Uso degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina e rischio di demenza in una popolazione prevalentemente maschile: analisi di una coorte prospettica**
- **Ginkgo biloba per la prevenzione del declino cognitivo negli anziani: un trial randomizzato**
- **Corticosteroidi topici per via intranasale nei bambini di 4-11 anni con persistente otite media bilaterale effusiva in medicina generale: un RCT in doppio cieco versus placebo**
- **Associazione tra uso di farmaci e vaccini e trombocitopenia acuta immune nell'infanzia: uno studio caso-controllo italiano**
- **Effetti degli antidepressivi e gravità della depressione: una metanalisi basata sui dati dei singoli pazienti**

- Dispositivi medici in evidenza -

- **Valutazione *pre-marketing* dei dispositivi cardiovascolari da parte dell'FDA**
- **Commento a cura della Dott.ssa Maria Grazia Leone (Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici – Ministero della Salute – Uff. V. 1.)**
- **Valutazione clinica ed angiografica di stent a eluizione di everolimus rispetto a quelli ad eluizione di paclitaxel nelle piccole arterie coronarie: un'analisi post hoc dello studio randomizzato SPIRIT III (*Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions III*)**
- **Razionale e disegno dello studio PROTECT (*Patient Related OuTcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial*): un RCT che confronta l'incidenza di trombosi dello stent e degli eventi clinici dopo impianto di stent medicati con sirolimus e zotarolimus**

Provvedimenti AIFA sul paracetamolo

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Nell'ambito del dibattito sulla sicurezza d'uso e sul rischio di sovradosaggio accidentale del paracetamolo, di cui l'articolo di J Woodcock (*N Engl J Med 2009; 361: 2105-7*) riportato in "SIF-Farmaci in evidenza" n. 50 del 15 gennaio 2010, è da rilevare che l'AIFA il 20 gennaio scorso ha emanato una "Nota Informativa Importante" per la modifica degli stampati di Tachipirina® e delle altre specialità medicinali contenenti paracetamolo da solo e/o in associazione.

Le modifiche riguardano""posologia e modo di somministrazione": gli schemi posologici devono essere espressi in mg/peso corporeo in accordo all'età del paziente. L'AIFA precisa che comunque i dosaggi non sono stati oggetto di revisione. Inoltre, come per altri SOP e OTC, è stata uniformata la durata di somministrazione senza dover ricorrere al consulto medico, abbassandola da 10 a 3 giorni.

Infine, l'Agenzia ribadisce che il paracetamolo da solo rimane il farmaco analgesico/antipiretico di prima scelta

Fonte:
http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/registrazione_farmaco314.html.

Continuazione della terapia con aspirina a basse dosi nell'ulcera peptica emorragica: un trial randomizzato

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'aspirina, ampiamente utilizzata nel trattamento di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, specie nelle persone anziane, si associa ad un aumento di 2-3 volte del rischio di ulcera peptica (UP) emorragica dose-dipendente. Il rischio non si riduce con un uso cronico, aumenta ulteriormente con la somministrazione concomitante di altri antiaggreganti e non sembra si sviluppi una tolleranza agli effetti gastrolesivi.
In presenza di un'UP emorragica il protocollo standard prevede trattamento endoscopico, somministrazione di terapia antisecretiva e sospensione dell'antiaggregante fino a guarigione dell'ulcera. Tuttavia, nel periodo di sospensione della terapia antiaggregante, esiste il rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari anche fatali.
In questi casi, il bilancio rischio/beneficio della terapia antiaggregante è una stima della possibilità che si sviluppino delle emorragie ricorrenti verso un evento trombotico.

Per stabilire se una terapia acido-soppressiva conferisca una protezione sufficiente a permettere un precoce ripristino della terapia con aspirina dopo emostasi endoscopica è stato condotto questo trial placebo-controllato, randomizzato, in doppio cieco.
Lo studio ha cercato di dimostrare la non inferiorità, in termini di ricorrenza del sanguinamento in adulti con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari, di una strategia che associa la continuazione dell'aspirina ad un trattamento con inibitori di pompa protonica (IPP) rispetto all'interruzione della terapia con aspirina, dopo intervento endoscopico dell'ulcera.

I pazienti (reclutati nel periodo febbraio 2003-settembre 2006) sono stati considerati eleggibili se presentavano segni evidenti di emorragia gastrointestinale superiore (melena o ematemesi), erano stati sottoposti con successo a trattamento endoscopico ed avevano necessità di continuare una terapia con aspirina a basse dosi (<325 mg/die) per la profilassi o il trattamento di malattie cardiovascolari.
Criteri di esclusione erano: prescrizione di aspirina per profilassi primaria, intervento di emostasi endoscopica non risolutivo, ostruzione gastrica, ulcera perforata, sensibilità nota a IPP o precedente

intervento di vagotomia o gastrectomia parziale, terapie concomitanti con anticoagulanti, corticosteroidi e FANS, gravidanza.
Non sono stati esclusi i pazienti trattati in associazione con clopidogrel, che però è stato sospeso dopo la randomizzazione fino alla completa guarigione dell'ulcera.

L'end point primario era la ricorrenza di un'emorragia dell'ulcera (con conferma endoscopica) entro 30 giorni mentre gli end point secondari, valutati entro 8 settimane, erano: mortalità per tutte le cause, mortalità attribuita ad un evento cardiovascolare, cerebrovascolare o a complicanze gastrointestinali, necessità di trasfusioni ed interventi chirurgici, durata della degenza ospedaliera, ricorrenza di eventi ischemici acuti (sindrome coronarica acuta ed eventi cerebrovascolari).

Lo studio ha randomizzato 156 pazienti in totale, dei quali 78 ad aspirina 80 mg/die e 78 a placebo nelle 8 settimane immediatamente successive al trattamento endoscopico.
Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a trattamento endoscopico entro 24 ore dall'inizio dell'emorragia e trattati con un'iniezione in bolo di pantoprazolo 80 mg, seguita dall'infusione di pantoprazolo 8 mg/h per 72 ore. In seguito, i pazienti hanno ricevuto un trattamento per via orale (pantoprazolo 40 mg/die) fino al termine dello studio.
I 156 pazienti sono stati inseriti nell'analisi intention-to-treat; 3 pazienti hanno interrotto il trial prima del termine del periodo di follow-up.

Circa il 15% dei pazienti ha sviluppato un evento emorragico gastrointestinale durante il ricovero, attribuito ad altre condizioni mediche; nessuno dei pazienti arruolati ha ricevuto altri antiaggreganti, altri IPP o terapia con antiacidi, FANS, corticosteroidi o warfarin.
Su 22 casi di sospetta emorragia gastrointestinale superiore, 12 (8 nel gruppo randomizzato ad aspirina e 4 nel gruppo placebo) sono stati confermati.

Gli eventi emorragici ricorrenti confermati entro 30 giorni hanno interessato il 10,3% dei pazienti randomizzati ad aspirina vs il 5,4% del gruppo placebo (95% CI da -3,6 a 13,4; HR 1,9).

Il numero complessivo di unità di sangue trasfuse e la degenza ospedaliera sono stati simili tra i 2 gruppi e solo un paziente del gruppo placebo ha richiesto un intervento chirurgico.
Una paziente (78 anni, con malattia coronarica ischemica e gangrena alle dita dei piedi) trattata con aspirina è deceduta dopo 30 giorni dalla randomizzazione per scompenso cardiaco congestizio, nonostante l'esito positivo dell'emostasi endoscopica di un'ulcera duodenale sanguinante aspirina-correlata. Nel gruppo placebo sono deceduti 10 pazienti (5 per complicanze vascolari, 3 per complicanze gastrointestinali, 2 per polmonite).

La mortalità a 30 giorni è risultata più bassa nel gruppo trattato con aspirina rispetto a placebo (1,3% vs 9%; HR 0,2 [0,05-0,90]), dato confermato anche dall'analisi di Kaplan–Meier per la mortalità totale a 8 settimane (1,3% vs 12,9%; HR 0,2 [0,06-0,60]).
Il tasso di mortalità attribuito a complicanze cardiovascolari, cerebrovascolari o gastrointestinali era più basso con aspirina rispetto a placebo (1,3% vs 10,3%; 1,7-16,3; HR 0,2).
Nell'analisi primaria della mortalità a 30 giorni sono stati esclusi i pazienti che non avevano avuto sanguinamenti ricorrenti. L'incidenza cumulativa aggiustata per l'emorragia ricorrente a 30 giorni è stata del 10,3% per i pazienti trattati con aspirina e del 5,1% per quelli randomizzati a placebo (Pepe and Mori test p=0,174).
Sono stati registrati 6 eventi ischemici acuti non fatali (2 nel gruppo trattato e 4 nel gruppo placebo); 14 pazienti trattati con aspirina hanno manifestato eventi avversi vs 3 del gruppo placebo.

In presenza di IPP, la continuazione della terapia con aspirina in pazienti con UP emorragica non equivale all'interruzione dell'aspirina in termini di rischio di ricorrenza degli eventi emorragici, mentre una sospensione prolungata dell'aspirina aumenta il tasso di mortalità.
In pazienti con un rischio emorragico più alto, le linee guida raccomandano l'impiego della dose più bassa di aspirina, ma non fanno riferimento ad un'eventuale sospensione della stessa.

Nel presente studio, una precoce riassunzione di aspirina ha portato ad un aumento del 50% del rischio di emorragia ad un mese, ma i tassi di mortalità (soprattutto per cause cardiovascolari) erano più elevati quanto l'aspirina veniva sospesa fino alla guarigione dell'ulcera.
La differenza nel tasso di mortalità rimaneva significativa anche se si escludevano i decessi dovuti a complicanze gastrointestinali.

L'effetto protettivo degli antiaggreganti sembra superarne la potenziale tossicità gastrointestinale.
I decessi nel gruppo placebo si sono verificati nell'arco delle 8 settimane, forse perché, nonostante la rapida clearance dell'aspirina, i suoi effetti antiaggreganti persistono per qualche giorno data l'inibizione irreversibile di COX-1 e COX-2. Se ne potrebbe dedurre che l'aspirina può essere sospesa per 3-5 giorni dall'evento emorragico ed essere riassunta dopo la stabilizzazione.

I limiti dello studio consistono nell'impiego di un campione relativamente piccolo, in un disegno che non permette di confrontare gli effetti protettivi di IPP perché somministrati ad entrambi i gruppi, nell'impiego di una sola bassa dose di aspirina e nell'esclusione di 2 pazienti del gruppo placebo dall'analisi primaria, aumentando così la differenza tra i 2 gruppi.
Inoltre, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento, il trial non ha la potenza adeguata a testare gli outcome secondari, molti decessi da emorragie gastroenteriche superiori non sono state attribuite a dirette complicazioni delle emorragie ricorrenti e la validità esterna e la generalizzabilità dei risultati non sono facilmente estrapolabili.

Nei soggetti trattati con basse dosi di aspirina che hanno un'ulcera peptica sanguinante, continuare la terapia con aspirina può aumentare il rischio di emorragie ricorrenti, ma potenzialmente riduce il tasso di mortalità.
Una strategia che preveda la precoce riassunzione di aspirina in associazione ad IPP potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con ulcere emorragiche e malattie cardiovascolari. Questa strategia, che in teoria minimizza il rischio emorragico e quello ischemico necessita, di ulteriori conferme.

Fino a quando non saranno disponibili dati aggiuntivi per una migliore gestione di questi pazienti, i medici devono contare su evidenze limitate e ricordarsi che il paziente deve essere considerato nel suo complesso, senza focalizzare l'attenzione su un solo apparato a discapito di un altro.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dall'Institute of Digestive Disease, Chinese University of Hong Kong.

Parole chiave: aspirina, ulcera peptica sanguinante, RCT.

Riferimenti bibliografici
Sung JJY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding. A randomized trial. Ann Intern Med 2010; 152: 1-9.
Barkun AN, Bardou M. Aspirin withdrawal in acute peptic ulcer bleeding: are we harming patients? Ann Intern Med 2010; 152: 52-53, W-12.

Un'analisi *patient level pooled* di 68.500 pazienti da sette trial su vitamina D e fratture condotti negli USA e in Europa

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La carenza di vitamina D è comune negli anziani e potrebbe contribuire all'aumento del rischio di cadute e di fratture. Da ciò deriva il razionale per l'uso della vitamina D nella prevenzione delle fratture negli anziani.

Scopo dello studio è stato identificare le caratteristiche dei pazienti che influenzano l'efficacia della vitamina D, da sola o in associazione con il calcio, nella prevenzione delle fratture e di valutare l'influenza dei regimi di dosaggio e della co-somministrazione di calcio.

Mediante l'interrogazione delle banche dati Medline, Embase e Cochrane Center Register o Controlled Trials, senza restrizioni di lingua, da gennaio 1966 a luglio 2008, sono stati inclusi gli studi randomizzati, con almeno un braccio vitamina D e uno senza vitamina D, il cui outcome era costituito dalle fratture, su almeno 1000 pazienti.

Gli autori di 7 degli 11 studi che rispettavano i criteri d'inclusione hanno accettato di partecipare all'analisi e hanno fornito i dati dei pazienti. Tutti gli studi hanno riportato l'incidenza di fratture all'anca e di altre fratture non vertebrali e tutti tranne uno delle fratture vertebrali.
L'età media dei 68.517 pazienti era di 69,9 anni, per il 14,7% di sesso maschile. L'analisi condotta è stata di tipo ITT.
L'end point primario era costituito da qualsiasi frattura mentre quelli secondari le fratture all'anca e quelle vertebrali cliniche.

Hanno significativamente contribuito al rischio di qualsiasi frattura la decade dell'età (HR 1,43; 95% CI 1,38-1,48), il sesso maschile (HR 0,51; 0,46-0,56), la terapia ormonale sostitutiva (HR 0,65; 0,60-0,72) e l'uso di bifosfonati (HR 1,56; 1,25-1,95). La via di somministrazione (p=0,03) e l'associazione con il calcio (p=0,04) hanno significativamente influenzato i risultati.

L'analisi delle 7202 **fratture di qualsiasi tipo** riportate ha mostrato che l'associazione vitamina D+calcio, ma non la vitamina D da sola, ha significativamente ridotto il rischio di fratture (HR rispettivamente 0,92; 0,86-0,99; p=0,025 e 1,01; 0,92-1,12; p=0,80). La stratificazione in funzione della via di somministrazione ha rivelato che la vitamina D per os, ma non per via parenterale, ha significativamente diminuito il rischio di fratture (HR rispettivamente, 0,93; 0,87-0,99; p=0,02 e 1,11; 0,95-1,31; p=0,20).

L'analisi di 978 **fratture all'anca** ha mostrato che l'associazione di vitamina D+calcio ha diminuito al limite della significatività il rischio di fratture (HR 0,84; 0,70-1,01; p=0,07). La vitamina D da sola non ha esercitato effetti significativi (HR 1,09; 0,92-1,29; p=0,34).
Anche in questo caso, la stratificazione in base alla via di somministrazione ha rivelato che la vitamina D per os, ma non per via parenterale, diminuiva il rischio di fratture all'anca (HR rispettivamente 0,93; 0,81-1,06; p=0,26 e 1,46; 1,00-2,13; p=0,05).

L'analisi delle 542 **fratture vertebrali** cliniche ha mostrato che né l'associazione vitamina D+calcio (HR 0,85; 0,66-1,11; p=0,25) né la vitamina D da sola (HR 1,12; 0,70-1,79; p=0,63) hanno diminuito il rischio di fratture in misura significativa.

Indipendentemente dal sito delle fratture o della dose di vitamina D, non è stato rilevato alcun effetto della monoterapia. Invece, l'associazione di vitamina D alla dose di 10 µg+calcio ha significativamente ridotto il rischio di qualsiasi frattura (p<0,05) e di fratture all'anca (p<0,01). La vitamina D alla dose di 20 µg+calcio non ha invece ridotto significativamente il rischio (p=0,58).

Per l'associazione vitamina D+calcio è stata calcolata una diminuzione del rischio assoluto per qualsiasi frattura dello 0,5% in tre anni, corrispondente ad un NNT di 213 pazienti trattati per 3 anni per prevenire 1 frattura.
Per i pazienti >70 anni, il valore del NNT è risultato 111 mentre per quelli con precedenti fratture, indipendentemente dall'età, il NNT era 82. I valori di NNT per le fratture all'anca sono stati 255 per i soggetti >70 anni e 548 per quelli con precedenti fratture.

I risultati indicano che la vitamina D 10-20 µg (400-800 UI) somministrata da sola non è efficace nel prevenire le fratture. Al contrario, l'associazione vitamina D+calcio riduce il rischio di fratture all'anca, totali e probabilmente quelle vertebrali, indipendentemente dall'età, dal sesso o dalle precedenti fratture.

Gli autori sottolineano che l'apparente inferiorità della dose di vitamina D 20 µg rispetto a quella da 10 µg, è influenzata dal fatto che l'associazione vitamina D 20 µg+calcio è stata esaminata nella prevenzione delle fratture in pazienti con rischio di fratture tre volte superiore rispetto a quelli trattati con basse dosi della vitamina. In accordo alle linee guida nazionali ed internazionali gli autori raccomandano l'uso di vitamina D 10 µg/die + 1000 mg di calcio. In pazienti ad alto rischio a questo trattamento dovrebbe essere aggiunto quello con bifosfonati o altri farmaci per l'osteoporosi. Ad una conclusione simile giunge l'editoriale di accompagnamento. Nonostante i dati disponibili siano ancora confusi, c'è un crescente consenso sulla maggiore efficacia di calcio+vitamina D rispetto alla vitamina D da sola nel ridurre le fratture vertebrali. Dosi più alte di vitamina D sono probabilmente necessarie nelle persone con maggiore deficienza di vitamina D, e il trattamento è probabilmente più efficace nei soggetti che presentano una migliore aderenza alla terapia nel lungo termine.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto contributi da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: Vitamina D, fratture, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ 2010; 340:b5463. doi:10.1136/bmj.b5463.
Sahota O. Reducing the risk of fractures with calcium and vitamin D. BMJ 2010; 340:b5492. doi: 10.1136/bmj.b5492.

Impatto dei black box warning dell'FDA sull'uso degli antipsicotici

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Nell'aprile 2005, in seguito ad una revisione dei dati provenienti da trial clinici, l'FDA ha richiesto alle ditte produttrici di antipsicotici atipici di inserire nei foglietti illustrativi un *black box warning* sull'aumento della mortalità associato al loro impiego nel trattamento dei disturbi comportamentali dei pazienti anziani affetti da demenza. Sulla base di ulteriori ricerche, nel giugno 2008, l'FDA ha esteso questo *warning* anche agli antipsicotici tipici.
L'impatto di queste azioni regolatorie non è stato mai valutato. L'obiettivo di questa analisi è stato quindi determinare l'influenza dei *black box warning* a partire dal 2005 sull'impiego clinico degli antipsicotici da parte di un campione rappresentativo di medici statunitensi. Sebbene lo studio abbia riguardato prevalentemente l'uso degli atipici, sono stati esaminati anche i pattern prescrittivi degli antipsicotici convenzionali.

Sono stati estrapolati i dati dal *National Disease and Therapeutic Index* (NDTI) del database *IMS Health* relativi all'uso di antipsicotici atipici e convenzionali nel periodo gennaio 2003-dicembre 2008. Il database NDTI raccoglie i dati provenienti da un campione di 4800 medici operanti in setting ambulatoriali ed universitari. I medici registrano nella banca-dati diagnosi, terapie, e caratteristiche dei pazienti che vengono visitati, per un periodo di 2 giorni consecutivi ogni 3 mesi. I neurolettici atipici inclusi nello studio sono stati clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, ziprasidone, aripiprazolo e paliperidone. Sono state escluse le combinazioni a dosi fisse di olanzapina e fluoxetina.

Uso degli antipsicotici atipici prima e dopo il warning dell'FDA

Da gennaio 2003 a marzo 2005, il tasso annuale delle prescrizioni totali di antipsicotici atipici è aumentato del 34% (95% CI 2-65%). Nei pazienti ≥65 anni affetti da demenza, il tasso di crescita annuale delle prescrizioni risultava pari al 16% (7-25%). Le prescrizioni di antipsicotici atipici negli individui con demenza corrispondevano approssimativamente al 4-6% di tutte le prescrizioni relative a questa classe di farmaci.

Al fine di valutare l'uso degli antipsicotici nel periodo immediatamente successivo al warning dell'FDA, sono state confrontate le prescrizioni del marzo 2005 con quelle del maggio 2005.
Il warning non ha mostrato effetti immediati statisticamente significativi sulle prescrizioni aggregate degli antipsicotici atipici, sebbene sia stata evidenziata una riduzione del 18% (8-28%) nel numero di prescrizioni effettuate a pazienti anziani con demenza.
A lungo termine, è stato invece rilevato un decremento dell'impiego degli antipsicotici atipici. Per esempio, il numero di prescrizioni mensili relative a questi farmaci si è ridotto da 1,4 milioni a maggio 2005 a 1,3 milioni a dicembre 2008, con un tasso di riduzione annuale non significativo pari a –2,4% (da -11% a 6,2%).
Al contrario, tra i pazienti anziani con demenza, il numero di prescrizioni si è ridotto da 56.000 a maggio 2005 a 28.000 a dicembre 2008, con un tasso di riduzione annuale pari al 18,5% (da -22,5% a -14,5%).
Nel dicembre 2008, le prescrizioni di antipsicotici atipici negli anziani con demenza rappresentavano circa il 3% di tutte le prescrizioni relative a questa classe di farmaci.

Uso degli antipsicotici tipici prima e dopo il warning dell'FDA

Tra il 2003 ed il 2008, le prescrizioni di antipsicotici tipici costituivano circa il 10% del totale dei neurolettici. Prima del warning, nel periodo compreso tra gennaio 2003 e marzo 2005, l'uso di antipsicotici convenzionali era risultato costante nel tempo, con un tasso di crescita annuale pari a –0,9% (da -24% a 22,4%). Nel periodo immediatamente successivo il warning, il numero di prescrizioni di antipsicotici tipici è aumentato, ma non in modo significativo. Dopo maggio 2005, il tasso annuale di prescrizioni si è ridotto di un valore pari a –17,8% (da – 27,2% a – 8,3%) fino al dicembre 2008.

Variazioni prescrittive per i pazienti anziani con demenza

Nei pazienti di età ≥ 65 anni, le prescrizioni totali di antipsicotici atipici si sono ridotte dal 19% (su 4,1 milioni totali) nel 2004 al 9% (su 4,3 milioni totali) nel 2008. Nei pazienti residenziali, le prescrizioni degli antipsicotici atipici si sono ridotte dal 26% nel 2003 al 15% nel 2008. Nonostante ciò, gli antipsicotici atipici hanno continuato ad essere ampiamente utilizzati negli anziani con demenza, costituendo in questo sottogruppo di popolazione, nel periodo 2003-2008, la seconda classe farmacologica più prescritta (dopo gli inibitori della colinesterasi).
A seguito del warning, l'uso di antipsicotici atipici ha subito un decremento sia per le indicazioni approvate dall'FDA sia per l'impiego off-label. Tuttavia, è stato osservato un effetto minore del warning sulle prescrizioni nuove rispetto a quelle relative a terapie già iniziate.

Lo studio, il cui disegno non era sperimentale, presenta alcune limitazioni legate principalmente alla metodologia di analisi utilizzata, di tipo non sperimentale. Alcuni interventi, coincidenti temporalmente con il warning della FDA, potrebbero aver influito sui cambiamenti osservati. Per esempio, bisogna considerare il fatto che alcuni antipsicotici atipici avevano ottenuto nuove indicazioni terapeutiche (es. disturbi dell'umore) ed altri erano stati appena commercializzati negli Stati Uniti (es. paliperidone).
I dati esplorativi su strutture residenziali sono limitati a medici che lavorano principalmente in un setting ambulatoriale e che non possono individuare totalmente le modalità d'uso dei farmaci antipsicotici. Inoltre, dato che l'analisi era basata su dati di prescrizione, non è possibile discernere su come l'applicazione clinica degli antipsicotici (es. uso per 2 diverse diagnosi) potrebbe essere

mutata nel tempo, né ricavare informazioni dettagliate su appropriatezza d'uso ed outcome clinici, quale gravità dei disturbi comportamentali, storia dei trattamenti o severità dei sintomi.

Il warning dell'FDA dell'aprile 2005, sul rischio di aumento della mortalità da antipsicotici atipici negli anziani con demenza, è stato associato ad una riduzione statisticamente significativa dell'uso di questi farmaci. Nonostante il decremento, nel 2008 gli antipsicotici atipici rappresentavano ancora il 9% delle prescrizioni di tutti i farmaci utilizzati nei pazienti anziani con demenza. L'uso residuo nella popolazione a rischio e la sua riduzione nella popolazione generale pongono la questione di come potrebbero essere migliorati gli effetti e la specificità delle azioni regolatorie dell'FDA.

L'editoriale di accompagnamento allo studio, sottolinea alcune criticità sull'impatto nella pratica clinica degli alert emanati dalle agenzie regolatorie in tema di sicurezza dei farmaci. Dall'analisi emerge, infatti, un modesto effetto dei warning della FDA relativi ai rischi derivanti dall'uso degli antipsicotici atipici negli anziani affetti da demenza e sulla prescrizione di questi farmaci. Sarebbe quindi opportuno adottare dei cambiamenti nelle azioni regolatorie in modo tale da rafforzarne l'impatto nell'ambito sanitario.

L'aderenza ai "black box warning" sembra dipendere dalla chiarezza del messaggio. Quando il messaggio non è specifico, è difficile per i medici prescrittori sapere come operare. Il danno potenziale di un warning non specifico consiste nel fatto che, in assenza di chiare linee guida, i medici possano scegliere terapie alternative anche peggiori. Ad esempio, nel caso in questione è plausibile che ad alcuni medici sia sembrato opportuno prescrivere antipsicotici tipici in sostituzione di quelli atipici. In considerazione delle gravi reazioni avverse potenzialmente associate ai vecchi antipsicotici, la scelta terapeutica potrebbe, però, non essersi rivelata appropriata.

Una possibile strategia per fornire informazioni più specifiche potrebbe essere rappresentata dalla collaborazione tra le agenzie regolatorie e le organizzazioni mediche professionali al fine di elaborare linee guida che includano sia i warning che i suggerimenti relativi a strategie cliniche alternative. Vista l'aumentata disponibilità di banche dati sanitarie informatizzate, potrebbe, inoltre, rivelarsi utile l'uso di alert elettronici che facilitino il recepimento delle informazioni all'atto della prescrizione.
Infine, il problema individuato dalle agenzie regolatorie è rappresentato non soltanto dal rischio associato ai neurolettici atipici, ma anche dal loro uso off-label, promosso in particolar modo dalle industrie farmaceutiche. Ciò potrebbe essere correlato all'ampio uso degli antipsicotici atipici evidenziato anche dopo il recepimento dei warning della FDA.

Conflitto di interesse: alcuni autori dello studio hanno ricevuto finanziamenti da varie aziende farmaceutiche. Gli autori dell'editoriale non hanno nessun conflitto di interesse.

Parole chiave: antipsicotici, demenza, black box warning.

Riferimenti bibliografici

Dorsey ER et al. Impact of FDA Black Box advisory on antipsychotic medication use. Arch Intern Med 2010; 170: 96-103.
Rochon PA, Anderson GM. Prescribing optimal drug therapy for older people: sending the right message: comment on "impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use". Arch Intern Med. 2010; 170:103-6.

Uso degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina e rischio di demenza in una popolazione prevalentemente maschile: analisi di una coorte prospettica

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Carla Scollo e del Dott. Marco Tuccori

Alcuni studi condotti in modelli animali e nell'uomo hanno osservato che gli antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina (sartani) sono in grado di favorire il mantenimento delle funzioni cognitive con meccanismi indipendenti da quelli responsabili degli effetti antipertensivi.

Questo studio condotto in USA, ha valutato la possibilità che i sartani possano essere efficaci nella prevenzione della demenza e del morbo di Alzheimer e nella riduzione della progressione di queste patologie in un'ampia popolazione con copertura assicurativa sanitaria uniforme.
Lo studio ha utilizzato le informazioni relative al periodo compreso tra il 1 ottobre 2001 e il 30 settembre 2006 provenienti dal Veterans health system decision support system database che registra annualmente i dati di circa 4.5 milioni di soggetti nel US Veterans Affairs health system.

Nello studio sono stati arruolati adulti ≥65 anni al 1 ottobre 2002. L'analisi dell'incidenza di malattia è stata ristretta ai soggetti senza una precedente diagnosi di morbo di Alzheimer o demenza valutata dall'assenza di diagnosi dall'anno fiscale 2002 o a partire dall'inizio del trattamento con il farmaco di riferimento, per tutti i partecipanti che avevano iniziato ad essere trattati dopo l'anno fiscale 2002.
L'analisi della progressione della patologia è stata ristretta a quei pazienti con diagnosi di morbo di Alzheimer o demenza. Solo gli eventi insorti dopo la diagnosi sono stati utilizzati per lo studio della progressione della malattia. Il tempo di insorgenza è stato calcolato a partire dalla prima registrazione del farmaco al momento dell'evento (diagnosi di morbo di Alzheimer o di demenza, ricovero in una struttura assistenziale o morte).

Sono state valutate 3 coorti: 1) pazienti che assumevano sartani, 2) pazienti che assumevano l'ACE-inibitore lisinopril (selezionato come confronto tra i farmaci con indicazione sovrapponibile a quella dei sartani per la numerosità del campione e per la storia d'uso più lunga), 3) pazienti che assumevano farmaci cardiovascolari (farmaci designati come "CV" nel Veterans Affairs formulary, esclusi sartani, statine e ACE inibitori), definito gruppo di confronto CV, utilizzato perché la sovrapposizione tra il sito di azione dei sartani e gli ACE inibitori avrebbe potuto mascherare il potenziale beneficio dei sartani. Il gruppo di confronto CV comprendeva pazienti con profili di malattia simili rispetto a quelli del gruppo dei sartani ma includeva un gruppo più ampio di farmaci quali β-bloccanti e calcio antagonisti.
L'uso del farmaco è stato definito secondo 2 criteri: 1) esposizione al farmaco ≥80% per il rispettivo farmaco durante i primi 6 mesi dall'inizio dello studio; 2) nessuna esposizione ad altri farmaci in studio al momento dell'entrata e durante i primi 6 mesi. Gli autori hanno inoltre condotto un'analisi secondaria sugli esiti nei soggetti che avevano cambiato terapia (da ACE-inibitore a sartani o viceversa) e hanno valutato i profili dose-risposta durante l'assunzione dei sartani.

Per l'analisi della progressione della patologia sono stati valutati il tempo al ricovero in una struttura assistenziale o il decesso. Lo studio ha utilizzato modelli proporzionali di hazard di Cox per ottenere HR tra il gruppo trattato con sartani e i gruppi di confronto, approccio che considera il tempo di insorgenza all'evento. Il termine dell'osservazione è stato stabilito in base a tre criteri: fine dello studio (30 settembre 2006), pazienti persi al follow-up o decesso.

I criteri di inclusione dello studio hanno permesso la selezione di 819.491 soggetti per la valutazione dell'incidenza del morbo di Alzheimer e 799.060 per l'incidenza di demenza. L'età media in ciascun gruppo era di 74 anni, per il 98% di sesso maschile.

Incidenza di morbo di Alzheimer e di demenza

I sartani (n=11.703) sono stati associati ad una riduzione significativa dell'incidenza del morbo di Alzheimer rispetto a lisinopril (n=93.484) (HR 0.81; 95% CI 0.68-0.96, p=0,016) o al gruppo CV (n=714.304) (HR 0.84; 0.71-1.00, p=0,045).
I sartani (n=11.507) sono stati associati ad una riduzione significativa dell'incidenza di demenza sia rispetto a lisinopril (n=91.164) (HR 0.81; 0.73-0.90; p <0,001) che al gruppo CV (n=696.398) (HR 0.76, 0.69-0.84, p<0,001).

Progressione della malattia
L'uso dei sartani in pazienti affetti da morbo di Alzheimer è stato associato ad un minor rischio di accesso ad una struttura assistenziale (HR 0.51; 0.36-0.72, p=0,0001) e ad una mortalità minore (HR 0.83; 0.71-0.97, p=0,022). Risultati analoghi sono stati osservati in pazienti affetti da demenza (HR per l'accesso all'assistenza infermieristica domiciliare 0.61; 0.52-0.72, p <0,001; HR per il decesso: 0.89; 0.82-0.96; p=0,004).
Per i sartani è stata osservata una relazione dose-risposta e un effetto additivo per il trattamento combinato con ACE-inibitori. L'associazione sartani + ACE-inibitori rispetto alla monoterapia con ACE-inibitori ha mostrato una riduzione del rischio di incidenza di morbo di Alzheimer (HR 0.41; 0.41-0.50, p<0,001), di demenza (HR 0.54; 0.51-0.57, p<0.001) e di accesso ad una struttura assistenziale in pazienti con demenza (HR 0.33; 0.22-0.49, p<0.001).

I punti di forza più importanti di questo studio consistono nell'omogeneità delle popolazioni confrontate per le caratteristiche demografiche, lo stato di salute e il profilo di accesso all'assistenza ospedaliera. Il periodo di osservazione dei pazienti (5 anni) è stato abbastanza lungo ma è verosimile che la forza dell'evidenza diventi maggiore per periodi di osservazione più lunghi.
Tra i maggiori limiti devono essere annoverati errate classificazioni (diagnosi) e possibile perdita di informazioni legate anche alla natura retrospettiva dello studio. Altri bias importanti potrebbero essere legati alla scelta di utilizzare l'accesso all'assistenza infermieristica domiciliare come end point di progressione di malattia dal momento che tale assistenza potrebbe essere indipendente dallo sviluppo della demenza.

Lo studio ha confrontato per la prima volta sia il rischio di insorgenza che la progressione di demenza negli utilizzatori di sartani rispetto ai trattati con lisinopril o con altri farmaci prescritti per patologie cardiovascolari.
Il trattamento con sartani è stato associato ad una riduzione sia dell'incidenza che di progressione di morbo di Alzheimer e di demenza.

L'editoriale di accompagnamento ha osservato che la ragione per la quale i sartani sono risultati superiori agli ACE-inibitori nella prevenzione e nel trattamento della progressione della demenza e del morbo di Alzheimer è dovuto al fatto che il meccanismo di azione delle due classi di farmaci sui recettori AT1 e AT2 dell'angiotensina è complesso e non-identico. La stimolazione del recettore di tipo 1 causa vasocostrizione, mentre quella del recettore di tipo 2 porta a vasodilatazione, differenziazione neuronale, apoptosi e rigenerazione assonale. Gli ACE-inibitori determinano l'inibizione di entrambi i recettori mentre i sartani inibiscono solo i recettori di tipo 1 lasciando inalterate le funzioni del recettore di tipo 2. Questo si tradurrebbe in un miglioramento della circolazione cerebrale e in un aumento dell'effetto neuroprotettivo.

Nonostante gli autori abbiano cercato di controllare i bias di indicazione utilizzando opportuni gruppi di confronto (es. lisinopril), non sono stati considerati fattori di confondimento importanti quali storia familiare di demenza, istruzione e gravità della malattia. La mancata randomizzazione dei pazienti costituisce un'altra limitazione rilevante. Differenze di etnia nell'uso di antipertensivi quali gli antagonisti del recettore dell'angiotensina sono state osservate in alcuni studi condotti sulla popolazione dei veterani Americani e in questo studio l'origine etnica non è stata presa in

considerazione. Infine, i risultati non possono infine essere generalizzati alla popolazione femminile dal momento che questa era presente solo in misura del 2% della coorte studiata.
L'individuazione di un trattamento preventivo efficace per la demenza avrebbe ricadute immense per la sanità pubblica ma molto lavoro è ancora necessario per verificare l'utilità effettiva dei trattamenti antipertensivi e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina in particolare.

Parole chiave: demenza, sartani, studio di coorte.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato con risorse messe a disposizione dalla Retirement Research Foundation e dalla Casten Foundation.

Riferimenti bibliografici
Li NC et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. BMJ 2010, 340: b5465.
Maxwell CJ, Hogan DB. Antihypertensive agents and prevention of dementia. It is plausible that some of these drugs cut dementia risk. BMJ 2009; 339: b5235.

Ginkgo biloba per la prevenzione del declino cognitivo negli anziani: un trial randomizzato

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Il Ginkgo biloba viene ampiamente utilizzato con la speranza di migliorare, prevenire o ritardare il declino cognitivo correlato all'invecchiamento e ai disordini neurodegenerativi come la malattia di Alzheimer. I risultati relativi all'outcome primario dello studio GEM (Ginkgo Evaluation of Memory), il più ampio RCT in doppio cieco, placebo-controllato, condotto sul Ginkgo biloba nella prevenzione della demenza hanno evidenziato che Ginkgo biloba alla dose di 120 mg/ 2 volte/die non si è rivelato efficace nel ridurre l'incidenza di Malattia di Alzheimer e tutti gli altri tipi di demenza (*DeKosky ST et al. JAMA 2008; 300:2253-62*).

Obiettivo di questo lavoro, che analizza l'outcome secondario dello studio GEM (declino cognitivo generalizzato e disabilità funzionale), è quello di determinare se la somministrazione di Ginkgo biloba rallenti il tasso di variazione delle funzioni cognitive globali; se abbia effetti differenti in specifici domini cognitivi (es. memoria, linguaggio, costruzione viso-spaziale, attenzione e funzioni esecutive); valutare se lo stato cognitivo basale, la presenza di mutazione APOE *E4, età, sesso, etnia o livello di istruzione modifichino gli effetti del trattamento sui cambiamenti delle capacità cognitive in base ai punteggi del Modified Mini-Mental State Examination (3MSE) e della scala ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale) e nei singoli domini neuropsicologici di memoria, attenzione, capacità viso-spaziali, linguaggio e funzioni esecutive.

Lo studio ha randomizzato 3072 soggetti a Ginkgo biloba 120 mg/2 volte/die o a placebo.
I criteri di esclusione erano: diagnosi di demenza prevalente secondo il DSM IV o punteggio >0.5 alla Clinical Dementia Rating; terapie concomitanti con warfarin, con inibitori delle colinesterasi per disturbi cognitivi, con antidepressivi triciclici, antipsicotici o altri farmaci psicotropi o con effetti colinergici, con vitamina E >400 UI, pazienti non intenzionati a sospendere la terapia con Ginkgo biloba come formulazione da banco, alterazione della coagulazione, pregressa ospedalizzazione per depressione nell'ultimo anno o storia di terapia elettroconvulsiva negli ultimi 10 anni, diagnosi di Morbo di Parkinson o terapie antiparkinson, disordini tiroidei, della funzionalità epatica, della creatinina plasmatica, basso valore di ematocrito, bassa conta piastrinica, deficit di vit. B, malattie con aspettativa di vita inferiore a 5 anni o allergia nota al Ginkgo biloba.
Sono stati inclusi i pazienti con decadimento cognitivo di grado lieve (MCI).
A tutti i partecipanti è stato somministrato il test 3MSE ogni 6 mesi e l'ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale) inizialmente a intervalli di 6 mesi e poi 1 volta l'anno. Sono stati

somministrati diversi test neuropsicologici per valutare più domini cognitivi e sensibili per rilevare il declino cognitivo associato a demenza preclinica o incidente (*).

L'età media dei soggetti all'inizio dello studio era di 79.1 anni e il 54% era di sesso maschile. Le caratteristiche basali dei due gruppi in studio erano molto simili. Il follow-up mediano è stato di 6,1 anni.
Per quanto riguarda il declino cognitivo, i risultati dei test peggioravano con il passare del tempo dalla randomizzazione, e i due gruppi non differivano in funzione dei tassi di variazione né delle capacità cognitive totali nè dei singoli domini. Non si sono riscontrate modificazioni in base a età, sesso, etnia, istruzione, stato APOE*E4, grado di decadimento cognitivo al basale.

Il gruppo placebo ha evidenziato risultati migliori rispetto al gruppo Ginkgo biloba nel test California Verbal Learning Test per la memoria (p=0,04), WAIS-R Block Design per le capacità viso-spaziali (p=0,007), e Stroop interference per le funzioni esecutive (p=0,02) al basale.
Invece, i punteggi delle altre prove neuropsicologiche, del 3MSE e ADAS-Cog non differivano tra i due gruppi di trattamento.
Non c'erano differenze significative nelle variazioni annue dei punteggi ai test neuropsicologici, al 3MSE e all'ADAS-Cog; i tassi di variazione annuale al 3MSE tra i pazienti senza decadimento cognitivo lieve erano: -0,25 punti (95% CI da -0,31 a -0,20) e -0,27 punti (da -0,32 a -0,22) per anno rispettivamente nel gruppo placebo e nel gruppo trattato con Ginkgo biloba (p=0,71 per la differenza di trattamento).

I pazienti con declino cognitivo lieve al basale hanno ottenuto punteggi più bassi e sono peggiorati più rapidamente, con tassi annuali di variazione di -0,44 con placebo (da -0,57 a -0,31) e di -0,59 (da -0,71 a -0,47) con Ginkgo biloba. L'analisi stratificata in funzione della presenza o meno di declino cognitivo lieve al basale ha mostrato l'assenza di effetto del trattamento.
Analisi simili sono state condotte per la scala ADAS-Cog e non sono state rilevate associazioni trattamento-tassi di variazione (p=0,97): il tasso annuale di variazione era di 0,13 (0,10-0,16) per i soggetti senza declino cognitivo al basale e di 0,32 (0,27-0,38) per quelli con lieve declino indipendentemente dal gruppo di trattamento.

I risultati dello studio evidenziano che l'assunzione di Ginkgo biloba alla dose di 120 mg/2 volte/die rispetto al placebo non ha mostrato alcuna riduzione del declino cognitivo in anziani sia con deficit cognitivo lieve sia senza alterazioni cognitive.

(*) I test di memoria includevano il California Verbal Learning Test e Rey Osterrieth Figure Test modificato; i test per il comparto viso-spaziale includevano Rey Osterrieth Figure Test e Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) Block Design modificata; test linguistici hanno incluso il Boston Naming Test e di fluenza semantica; test di attenzione e velocità psicomotoria hanno incluso la WAIS-R Digit Span e il Trail Making Test parte A; test per le funzioni esecutive includevano il Trail Making Test parte B e Stroop Color/Word Test.
In aggiunta ai test effettuati regolarmente, sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni (costituite dagli stessi test neuropsicologici) i partecipanti con cambiamenti nel quadro cognitivo, calo del punteggio su 2 delle 3 prove cognitive di screening; insorgenza di un nuovo disturbo della memoria o altri disturbi cognitivi segnalati dal partecipante o da un familiare; nuova diagnosi di demenza posta da un medico esterno allo studio, oppure inizio di una terapia con indicazione cognitiva, per es donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina.

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

Parole chiave: Ginkgo biloba, malattia di Alzheimer/demenza, RCT.

Riferimento bibliografico
Snitz BE et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. JAMA. 2009; 302: 2663-70.

Corticosteroidi topici per via intranasale nei bambini di 4-11 anni con persistente otite media bilaterale effusiva in medicina generale: un RCT in doppio cieco versus placebo
A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Circa l'80% dei bambini soffre, dai 4 anni di etá, di un episodio di otite media essudativa, in generale risolvibile spontaneamente in 6-10 settimane, con una durata ≥1 anno solo nel 10% dei casi. Una recente linea guida del NICE non ha evidenziato alcun trattamento di provata efficacia per l'otite media essudativa da applicare al setting di medicina generale e ha raccomandato un periodo di monitoraggio attivo durante il quale sottoporre il bambino a esami timpanometrici. Tuttavia, durante questo periodo che precede la risoluzione naturale dei sintomi, è pratica comune somministrare in modo off label, corticosteroidi topici per via intranasale che poggiano su evidenze di efficacia preliminari.

Questo trial clinico multicentrico, in doppio cieco e placebo controllato è stato realizzato in UK per stabilire l'efficacia dell'uso topico di corticosteroidi come terapia aggiuntiva al monitoraggio attivo in una coorte di bambini. Un totale di 76 centri di cura primaria del Medical Reasearch Council del GPRF (MRC General Practice Research Framework) ha arruolato, tra il 2004 e il 2007, 217 bambini di età compresa tra 4 e 11 anni, con una storia di otite media e affetti da otite media bilaterale effusiva confermata mediante timpanometria.

I criteri di esclusione dallo studio comprendevano esito positivo per almeno un orecchio dell'esame timpanometrico, bambini con elevate quantità di cerume o con un timpanogramma non interpretabile, con palatoschisi, sindrome di Down, discinesia ciliare primaria, sindrome di Kartagener e stati di immunodeficienza, con un *grommet* nel timpano o con perforazione, in attesa di subire un intervento chirurgico all'orecchio, con frequenti e copiose epistassi, con ipersensibilità a mometasone o in trattamento nei tre mesi precedenti con un corticosteroide e un'età <4 anni.

In seguito a visita audiometrica o una normale visita presso il medico di medicina generale, tutti i bambini con sospetta otite media bilaterale effusiva e con uno o più episodi di otite nei precedenti 12 mesi o con storia di problemi di udito o ritardo nel parlare sono stati invitati a sottoporsi ad una otoscopia con esame timpanometrico, effettuata dal personale infermieristico specializzato, per confermare la diagnosi di otite media bilaterale effusiva secondo la classificazione di Jerger modificata.
Durante il primo anno di studio, i bambini con esito negativo al primo esame (classificazione timpanometrica B/B o B/C2) sono stati monitorati attivamente per tre mesi (*watchful waiting*) e sono stati invitati ad entrare nello studio principale solo se non avevano superato anche il secondo esame.
Solo i bambini selezionati sono stati randomizzati a 140 dosi di mometasone 50 µg in spray nasale o a placebo, una dose al giorno da nebulizzare per ogni narice per un mese. Dopo un mese, i pazienti sono stati sottoposti a visita medica e, quindi, hanno ricevuto ulteriori dosi dello stesso trattamento per completarne altri due mesi, per un totale di tre mesi.

La principale misura di outcome era la percentuale di bambini con guarigione dell'otite media bilaterale effusiva dopo il primo mese di trattamento valutata con esame timpanometrico.
Gli outcome secondari includevano la guarigione al terzo e al nono mese, la severità dei sintomi in base alla valutazione medica di un diario aggiornato settimanalmente durante i tre mesi, la severità dei sintomi in base alla scala Likert, gli eventi avversi dopo il primo e il terzo mese di trattamento, la compliance e la severità dell'impatto della malattia su paziente e famiglia dopo il terzo e il nono mese di trattamento.

Lo studio è stato condotto su 217 bambini randomizzati. Dopo il primo mese, la percentuale dei pazienti che hanno risposto al trattamento almeno a livello di un orecchio era significativamente più bassa del 4,3% nel gruppo attivo rispetto al placebo (41% vs 45%; RR 0,91; 95% CI 0,65-1,25).

Dopo aver analizzato i dati in funzione di quattro potenziali fattori di confondimento dell'effetto del trattamento, età, stagione di arruolamento dei pazienti, atopia e severità clinica dell'otite (unica variabile significativa), la differenza tra la terapia e il placebo risultava ancora non significativa (RR corretto 0,97; 0,74-1,26).
Dopo il terzo mese, la differenza era ancora non statisticamente significativa anche se i valori in percentuale erano maggiori nel gruppo in terapia (58% vs 52%; RR corretto 1,23; 0,84-1,80), mentre al nono mese, la percentuale di risposta al trattamento era più bassa nel gruppo attivo che nel placebo (56% vs 65%; RR corretto 0,90; 0,58-1,41).

Le interazioni tra il gruppo attivo e le quattro variabili non sono risultate significative, dimostrando che queste variabili non hanno influito sull'effetto del trattamento.
Tramite la valutazione dei diari compilati durante lo studio non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per gli outcome secondari.
A tre mesi di terapia, gli eventi avversi più frequenti con i corticosteroidi rispetto a placebo sono stati epistassi (12% vs 7%), gola secca (12% vs 8%) e tosse (22% vs 13%), anche se la differenza tra i bracci non ha raggiunto la significatività statistica.

La terapia steroidea intranasale di tre mesi non è risultata efficace nel migliorare i sintomi e lo stato congestizio della membrana timpanica nell'otite media bilaterale effusiva nei bambini trattati in medicina generale.
Rispetto a precendenti trial clinici condotti con gli stessi outcome che avevano suggerito l'efficacia del trattamento dei corticosteroidi in cura primaria, questo è il primo studio di più ampie dimensioni che ha dimostrato il contrario. La metà dei bambini con otite effusiva bilaterale guarirebbero spontaneamente appena dopo un mese di malattia in assenza di trattamento farmacologico.

Una possibile spiegazione di questi risultati è che il campione di popolazione visitata in medicina generale non avrebbe una situazione tanto complicata e severa da trarre beneficio da un trattamento, poiché per il 50% dei bambini la patologia segue il suo decorso naturale fino alla guarigione, come sottolineato anche nell'editoriale di accompagnamento. L'editoriale sottolinea che, in attesa di nuovi suggerimenti dalle evidenze, monitorare i bambini con questo problema resta il migliore approccio per i medici di medicina generale.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: bambini, corticosteroidi topici, otite media bilaterale effusiva.

Riferimento bibliografico
Williamson I et al. Topical intranasal corticosteroids in 4-11 year old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care: double blind randomised placebo controlled trial. BMJ 2010; 340:b4984.
Damoiseaux RAMJ, Rovers MM. Topical intranasal corticosteroids for otitis media with effusion in primary care. BMJ 2009; 339:b5380.

Associazione tra uso di farmaci e vaccini e trombocitopenia acuta immune nell'infanzia: uno studio caso-controllo italiano

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La porpora trombocitopenica immune (ITP) è una malattia immuno-mediata caratterizzata da una diminuzione del numero delle piastrine e, nella forma più grave, da episodi di sanguinamento.
Molti farmaci sono stati implicati nella patogenesi della trombocitopenia iatrogena nell'adulto, tra i quali, quelli più frequentemente riportati, sono: eparina, antibatterici, FANS, chinina e chinidina, sulfamidici, anticonvulsivanti, antireumatici, diuretici e antitubercolari. Sono invece disponibili

pochi dati pubblicati sulla ITP da farmaci nei bambini (*Risch L et al. Thromb Res 2006; 118: 123-5*).

L'obiettivo dello studio era quello di valutare, utilizzando un disegno di tipo caso-controllo, la consistenza dell'associazione tra ITP e esposizione a farmaci e vaccini somministrati nell'infanzia e rilevata nel periodo novembre 1999 - dicembre 2007.

Questo studio fa parte di uno studio multicentrico italiano sulle reazioni avverse da farmaco nei bambini, iniziato a novembre del 1999 e tuttora in corso, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e da quattro ospedali pediatrici. In questo lavoro sono stati presentati solo i risultati relativi all'associazione tra ITP ed esposizione a farmaci e vaccini.

Sono stati inclusi tutti i bambini ricoverati attraverso il pronto soccorso a causa di trombocitopenia (conta piastrinica <100 x 10^3/l), disturbi neurologici acuti (le convulsioni sono state incluse solo quando non associate a febbre), malattie non infettive mucocutanee e vasculite, lesioni gastroduodenali confermate endoscopicamente (e/o ematemesi e melena clinicamente definite).
I criteri di esclusione comprendevano: età <1 mese e >18 anni, cancro, immunodeficienza, insufficienza renale cronica ed epatica, gravi eventi correlati ad una riattivazione di una malattia cronica o di una anomalia congenita.

Durante il ricovero ospedaliero è stato utilizzato un questionario strutturato somministrato ai genitori dei pazienti da parte di personale medico al fine di raccogliere informazioni sull'esposizione al farmaco nelle 3 settimane (6 settimane per i vaccini) precedenti l'ospedalizzazione.
Sono stati raccolti anche i dati relativi all'esposizione a tutti i farmaci, compresi i rimedi a base di erbe e i prodotti omeopatici, all'indicazione, alla dose, alla durata del trattamento, alla prescrizione (medica o automedicazione) e ad altri dati individuali (età, sesso, peso, altezza, malattie croniche e livello di istruzione dei genitori). È stato richiesto di indicare le infezioni febbrili che si erano verificate 3 settimane prima dell'ospedalizzazione.
Le informazioni sul motivo del ricovero sono pervenute dal pronto soccorso mentre la diagnosi finale è stata recuperata dalla cartella clinica dopo la dimissione.

Mediante un disegno di tipo caso-controllo, le esposizioni ai farmaci o ai vaccini di bambini con una delle condizioni selezionate sono state definite casi e sono state confrontate con quelle di bambini che presentavano lesioni gastrointestinali e disturbi neurologici (controlli). I bambini con malattie mucocutanee sono stati esclusi dal gruppo di controllo perché i farmaci più frequentemente utilizzati da questo gruppo (antibatterici e FANS) erano stati utilizzati anche dai bambini che presentavano ITP; di conseguenza la loro inclusione avrebbe potuto comportare una sottovalutazione dei rischi.

Su un totale di 4.042 bambini che avevano soddisfatto i criteri di inclusione, i casi di ITP erano 387 e i controlli 3.655 (1573 con disturbi neurologici, 351 con lesioni gastrointestinali e 1731 con malattie mucocutanee, successivamente esclusi).
L'età media alla diagnosi dei pazienti con ITP era di 4,9 anni, con un'equa distribuzione tra i sessi. La maggior parte dei casi presentava una conta piastrinica molto bassa (in media 10 x10^3/l). Nel 79,3% dei casi l'insorgenza dell'ITP era caratterizzata da lividi e petecchie e meno frequentemente da epistassi, con o senza lividi (7,2%). Nessuno dei bambini con sanguinamento era emodinamicamente instabile, e nessun bambino con ITP aveva sviluppato emorragia intracranica, infine nessun decesso è stato rilevato.

Il 59% dei pazienti con ITP è stato esposto ai farmaci nelle 3 settimane precedenti il ricovero. Le indicazioni più frequenti erano infezioni delle alte vie respiratorie, febbre, otite e dolore/mal di testa.

In totale, il 46,8% dei bambini con ITP aveva avuto un'infezione nelle 3 settimane precedenti l'ospedalizzazione. Le diagnosi principali erano infezioni del tratto respiratorio superiore (35%), febbre (27%), influenza (11%), gastroenterite (6%) e otite (3%).
Il 55% dei pazienti selezionati come controllo era stato esposto ai farmaci per le stesse indicazioni dei casi.
L'analisi caso-controllo ha considerato le classi terapeutiche cui i bambini erano stati esposti per almeno 10 volte. L'uso di antibatterici, paracetamolo, mucolitici e FANS ma non di corticosteroidi è stato associato ad un aumento del rischio di trombocitopenia.

Dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento dovuti all'uso concomitante di altri farmaci, la somministrazione di antibatterici è stata associata ad un raddoppio del rischio (OR 2,4; 95% CI 1.8, 3.1). In particolare, l'uso di penicillina presentava un OR di 1.9 (1.3, 2.7), le cefalosporine di 2.3 (1,6-3,4) ed i macrolidi di 2,6 (1.6-4.2).
L'uso dei mucolitici è stato associato ad un aumento del rischio di quasi 2 volte (OR 1,9; 1.2-2.9). Un aumento del rischio di trombocitopenia è stato associato ai FANS (OR 1,5 1.0-2.1) e al paracetamolo (OR 1,5; 1.2-2.0), ma non all'uso di corticosteroidi (OR 0,8; 0.5-1.3).

L'11% dei casi e il 10% dei controlli erano stati vaccinati nelle 6 settimane precedenti il ricovero. L'OR stimato di ITP entro 6 settimane dopo la vaccinazione è stato 0,9 (0,6-1,3) per tutti i vaccini, e 2.4 (1.2-4.7) per la vaccinazione per morbillo/parotite/rosolia (MMR).

Questo è il primo studio che ha cercato di stimare il rischio di sviluppare ITP da esposizione ai comuni farmaci o vaccini nella popolazione pediatrica utilizzando un disegno caso-controllo.
I risultati forniscono elementi di prova per un aumento del rischio di sviluppare ITP in seguito all'esposizione ad antibatterici, FANS, paracetamolo e mucolitici, sottolineando l'importanza di un'attenta valutazione dei rischi e benefici per un uso razionale dei farmaci nei bambini.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Parole chiave: bambini, trombocitopenia, studio caso-controllo.

Riferimento bibliografico
Bertuola F et al. Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood. A Case-Control Study in Italy. Drug Saf 2010; 33: 65-72.

Effetti degli antidepressivi e gravità della depressione: una metanalisi basata sui dati dei singoli pazienti

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

I farmaci antidepressivi attualmente rappresentano il trattamento standard della depressione maggiore. Due precedenti metanalisi di trial clinici randomizzati (RCT) basate sul database degli studi clinici dell'FDA, hanno esaminato l'efficacia degli antidepressivi rispetto al placebo sulla gravità dei sintomi al basale ed hanno riscontrato che la differenza di efficacia tra gli antidepressivi e il placebo aumenta all'aumentare della gravità dei sintomi iniziali.

Poiché in letteratura esistono solo poche evidenze di efficacia relative all'uso di farmaci antidepressivi in pazienti con depressione di grado meno severo, l'obiettivo di questo studio è stato stimare la differenza tra antidepressivi e placebo all'aumentare della gravità del disturbo depressivo.

La ricerca bibliografica è stata condotta sui database elettronici PubMed, PsycINFO e Cochrane Library, selezionando articoli relativi al trattamento della depressione maggiore o dei disturbi

minori, pubblicati tra gennaio 1980 e marzo 2009. Inoltre, allo scopo di identificare altri RCT rilevanti, sono state esaminate le voci bibliografiche delle metanalisi e delle revisioni.
I criteri di inclusione della metanalisi sono stati: RCT versus placebo su antidepressivi approvati dall'FDA nel trattamento di pazienti adulti ambulatoriali con problemi di depressione maggiore o di grado meno intenso, disponibilità dei dati originali necessari forniti dagli autori dello studio, durata di almeno 6 settimane, uso della Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) con rilevazione del punteggio all'ingresso e alla fine del trattamento.
Sono stati esclusi gli studi condotti su popolazioni pediatriche o speciali e quelli condotti su pazienti solo con diagnosi di distimia, e i trial che avevano escluso soggetti in base al periodo di washout con placebo.

Nella metanalisi sono stati inclusi i dati provenienti da 6 trial clinici, per un totale di 718 pazienti, di cui 434 trattati con antidepressivi e 284 con placebo; in 3 studi è stato usato l'antidepressivo triciclico imipramina, mentre negli altri 3 la paroxetina (SSRI). Il livello basale della gravità della depressione, valutato con la scala HDRS, era compreso tra 10 e 39. Rispetto ai 17 studi identificati per i quali non erano disponibili i dati, i 6 studi selezionati tendevano ad avere un punteggio Jadad maggiore, ad usare dosi variabili di farmaco (in contrapposizioni a dosi fisse) e a fornire maggiori informazioni sul campione.

L'analisi statistica ha ricercato la correlazione tra la gravità dei sintomi al basale e il cambiamento dei sintomi dall'assunzione e fino alla fine del trattamento in acuto. Nell'ambito dello studio è stato utilizzato un approccio intention-to-treat in base al quale è stato selezionato il campione più rappresentativo di ciascuno dei 6 studi.

Allo scopo di illustrare le differenze tra i 2 trattamenti in funzione della gravità iniziale della depressione, il campione è stato suddiviso in 3 sottogruppi sulla base del punteggio HDRS secondo l'American Psychiatric Association: depressione lieve o moderata, con punteggio HDRS ≤ 18 (n=180); grave, con HDRS 19-22 (n=255); molto grave, con HDRS ≥ 23 (n=283).

La stima del numero di pazienti da trattare perchè 1 soggetto ottenesse il beneficio clinico (NNT) è stato di, rispettivamente, 16, 11 e 4 nei sottogruppi con depressione lieve/moderata, grave e molto grave.
Il National Institute for Clinical Excellence (NICE) inglese ha definito valori soglia per la significatività clinica una dimensione di effetto pari a 0.50 o una differenza tra farmaco e placebo pari ad almeno 3 punti della scala HDRS. Pertanto, dividendo il campione in 2 sottogruppi sulla base di questi 2 valori soglia, la superiorità del farmaco sul placebo è stata associata a un effetto di media entità per i pazienti con HDRS ≥ 25 (d=0.53, 95% CI 0.19-0.86) e a un effetto importante per i pazienti con HDRS ≥ 27 (d=0.81, 95% CI 0.30-1.32).

Per determinare se i risultati ottenuti potessero essere considerati validi anche per pazienti con diagnosi di depressione maggiore, sono stati esclusi dalla revisione gli studi relativi a disordini depressivi minori. Anche in questo caso l'associazione tra gravità e trattamento è risultata significativa (p=0.009)
Per valutare se gli abbandoni degli studi potessero aver distorto i risultati, le analisi primarie sono state ripetute selezionando un campione di pazienti che li aveva completati. Ancora una volta l'associazione tra gravità e trattamento è risultata significativa (p=0.02). È stato stimato che, tra i pazienti che hanno completato lo studio, la differenza di efficacia tra i farmaci antidepressivi e il placebo oltrepassava il valore soglia indicato dal NICE quando l'HDRS iniziale era 24 (valore di un punto inferiore a quello ottenuto con l'intero campione). L'analisi è stata ripetuta utilizzando solo i dati dei 3 studi con il più basso tasso di abbandono: ancora una volta, l'associazione è stata significativa ($p < 0.01$)

La metanalisi presenta alcuni limiti: impossibilità a generalizzare i risultati a causa della selezione di un livello minimo di gravità dei sintomi al basale e conseguente possibile sovrastima dei

punteggi appena sotto il valore soglia; uso della scala HDRS come misura di esito in tutte le analisi; difficoltà nella valutazione della presenza di bias di pubblicazione; applicazione dei risultati ottenuti al solo trattamento in acuto e non al trattamento cronico o a una terapia di mantenimento.
I punti di forza dello studio sono rappresentati dall'uso di dati individuali dei pazienti, dall'inclusione di pazienti con depressione di grado meno severo rispetto a quanto riportato in letteratura e dalla mancata selezione dei risponder al placebo prima della randomizzazione.

L'entità dei benefici degli antidepressivi rispetto al placebo aumenta con la severità dei sintomi della depressione, mentre può essere minima o inesistente nei pazienti con sintomi depressivi lievi o moderati.
Per i pazienti con depressione molto grave il beneficio dei farmaci rispetto al placebo è notevole.

Conflitto di interesse: la ricerca è stata supportata dal National Institute of Mental Health, Maryland. Gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto fondi da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: antidepressivi, depressione, metanalisi.

Riferimento bibliografico
Fournier JC et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. JAMA. 2010; 303: 47–53.

- Dispositivi medici in evidenza –

Valutazione *pre-marketing* dei dispositivi cardiovascolari da parte dell'FDA

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La criticità del processo di valutazione *pre-marketing* dei dispositivi medici, prevista dall'FDA per garantire sicurezza ed efficacia, è evidenziata in due recenti articoli: uno pubblicato sull'*Am J Ther* e uno su *JAMA*. Entrambi prendono in considerazione i dispositivi cardiovascolari, classificati dall'FDA di classe III sulla base del rischio, in quanto per questi l'Agenzia prevede la procedura più stringente con la *Premarket Approval* (PMA) *Application*, cui segue il rilascio dell'ordine di approvazione, delle linee guida del prodotto, e del *Summery of Safety and Effectiveness Data* (SSED), volto a presentare una critica ragionata, oggettiva e bilanciata delle evidenze scientifiche alla base della decisione di approvare o respingere il PMA.

Entrambi gli articoli hanno valutato il tipo e la qualità degli studi su cui si basa il rilascio del PMA da parte dell'FDA prendendo in considerazione le PMA con data compresa tra 1 Gennaio 2000 e 31 Dicembre 2007.

L'articolo sull'*Am J Ther* ha incluso 88 PMA (77,3% impianti permanenti) registrandone caratteristiche del dispositivo (uso proposto, popolazione dei pazienti in cui l'uso è indicato, permanenza del dispositivo, produttore), caratteristiche dei soggetti (dati demografici, comorbidità), caratteristiche dello studio (disegno, dimensioni, durata, end point di sicurezza ed efficacia, popolazione controllo, analisi statistica), qualità dello studio clinico.
I dispositivi sono stati suddivisi in 3 categorie: cardiologia interventiva (stent coronarici e periferici, dispositivi per la chiusura degli accessi vascolari), elettrofisiologia (cateteri per ablazione, pacemaker), chirurgia cardiaca (valvole cardiache, adesivi chirurgici).

Sono stati valutati gli studi clinici e i seguenti parametri di qualità: qualità degli end point di efficacia e di sicurezza (di alta qualità se identificati, definiti ed associati ad un definito tempo per l'analisi), qualità del campione (ad alta qualità se presente una dettagliata descrizione dei pazienti arruolati e del follow-up). La cecità e la randomizzazione non sono state incluse perché in molti casi non è possibile o etico negli studi sui dispositivi medici.

Tutti i PMA inclusi nello studio riportavano dati clinici. Nello specifico, sono stati analizzati 132 studi clinici, 37.328 soggetti (età media 61,0 ± 14,5 anni, 33,9% donne, 86,3% bianchi), e 29.408 riceventi il dispositivo. Gli end point primari di efficacia sono risultati di alta qualità nel 81,8% e quelli di sicurezza nel 60,2% degli studi; entrambi nel 56,8% dei casi. Il campione è risultato di alta qualità nel 77,3% degli studi pilota. Le comorbidità cardiovascolari e l'etnia sono stati riportati raramente (malattia arteriosa coronarica 51,1%, diabete 36,6%, ipertensione 35,2%, insufficienza cardiaca 37,5%, tabagismo 31,8%; razza 14,8%) e gli studi hanno raramente incluso pazienti di età <18 anni (10,2%).

Lo studio pubblicato su JAMA ha identificato, utilizzando per la ricerca nel PMA database i parametri dell'Advisory Committee: *Cardiovascular and Supplement Type: Originals Only*, 81 PMA approvati nel periodo considerato e ha incluso tutti i 127 studi riportati nelle sezioni *Summary of Clinical Studies* del SSED. Tuttavia, sono stati inclusi 78 PMA e 123 studi in quanto l'SSED non era disponibile in 2 casi ed era identica in altri 2 (è stata quindi inclusa solo una volta).

Con l'eccezione dei dispositivi di chiusura, tutti erano impiantabili o invasivi. Il numero medio di studi riportati dai SSDE è stato di 1,6 (range 1-5 studi), il 65% dei PMA si basava su un solo studio. Il numero dei partecipanti arruolati è stato riportato nell'80% (in media 308±284 partecipanti). L'età è stata riportata in 33/123 studi (età media 62,7±11,4 anni), il sesso in 89 (66,9% maschi) e l'etnia in 11 (87% bianchi, 6% neri, 5% ispanici/latini, 3% altro). Il 27% degli studi ha previsto un disegno randomizzato (almeno 1 studio per 24 PMA) e il 14% è stato condotto in cieco (almeno 1 per 10 e almeno 2 per 4 PMA). Il follow-up è stato diverso per differenti tipi di dispositivi: il più lungo, 365 giorni, per i dispositivi intracardiaci e gli innesti endovascolari, il più corto, 1 giorno, per i dispositivi emostatici. Il 14% degli studi non aveva dichiarato un end point primario; in totale sono stati riportati 213 end point primari (in media 2±1,5 per studio) con almeno 1 end point per 71 PMA. Di questi, il 52% è stato confrontato con un controllo, tra cui il 31% era retrospettivo. Il 56% degli end point era composito, l'88% surrogato e il 15% non era interpretabile. In 157 studi sono stati riportati il numero di pazienti arruolati e analizzati: nel 78% dei casi è stata evidenziata una discrepanza tra questi due valori.

In conclusione, entrambi gli studi mettono in evidenza come stabilire la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi medici sia reso difficoltoso da studi con end point scarsamente definiti, dati demografici ed anamnestici spesso assenti, popolazioni spesso scarsamente rappresentate (ad es. donne, bambini ed etnie non bianche). Questi elementi fanno si che l'approvazione dei dispositivi cardiovascolari da parte dell'FDA è spesso basata su studi che mancano di adeguata solidità e sono gravati da bias.
Studi più rigorosi, porterebbero ad un beneficio per i pazienti velocizzando l'ingresso sul mercato di nuovi dispositivi, più sicuri ed efficaci.

Conflitto di interesse: lo studio dell'*Am J Ther* è stato finanziato dall'FDA. Uno degli autori dell'articolo di *JAMA* è membro dell'*FDA Circulatory System Devices Panel* e del *California Technology Assessment Forum*.

Parole chiave: dispositivi medici, *premarketing*, FDA

Riferimenti bibliografici
Kramer DB et al. Premarket clinical evaluation of novel cardiovascular devices: quality analysis of premarket clinical studies submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. Am J Ther 2010; 17: 2-7.
Dhruva SS et al. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. JAMA 2009; 302: 2679-85.

Commento a cura della Dott.ssa Maria Grazia Leone (Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici – Ministero della Salute – Uff. V. 1.)

Il tema della valutazione pre-marketing dei dispositivi medici trattato nei due articoli, non solo è estremamente attuale, ma riveste anche notevole importanza per i riflessi in termini di tutela della salute.

Le modalità di immissione in commercio dei dispositivi medici in Europa presentano profonde differenze rispetto a quanto avviene negli Stati Uniti, in particolare relativamente ai dispositivi a maggior rischio (classe III).
Come chiaramente descritto nei due articoli, la commercializzazione dei dispositivi di classe III negli USA prevede una valutazione da parte dell'Autorità Competente (FDA), la Premarket Approval (PMA). In Europa e nei Paesi dello spazio economico europeo (EFTA), diversamente, vige il sistema del "Nuovo Approccio".
Il "Nuovo Approccio", adottato dall'Unione Europea con la risoluzione del Consiglio EU 7 maggio 1985, allo scopo di rimuovere ostacoli tecnici agli scambi nel mercato interno, prevede che un dispositivo medico per essere immesso in commercio, riporti il marchio CE che ne attesta la conformità ai requisiti essenziali previsti dalle direttive.
Ad eccezione della classe I, per la quale il fabbricante presenta una dichiarazione di conformità, per le altre classi di rischio è prevista la valutazione da parte di un Organismo Notificato, ovvero di un ente di natura pubblica o privata, che rilascia il marchio CE sulla base di una valutazione della documentazione tecnica.

Il tema della valutazione dei dispositivi di classe III è stato recentemente oggetto, insieme ad altri aspetti del sistema regolatorio dei dispositivi medici, di approfondimento da parte della Commissione Europea, che ha elaborato un questionario nell'ambito del recast delle direttive di settore (disponibile sul sito web: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/recast_docs_2008/responses/responses_public%20consultation_recast_en.pdf) .

In generale, le risposte ricevute da tutte le parti interessate, Autorità Competenti, imprese, Organismi Notificati, associazioni di consumatori, ecc., hanno evidenziato che c'è spazio per migliorare il sistema. Alle domande poste relativamente ad una possibile valutazione preventiva da parte di un'Autorità Competente centrale per i dispositivi a maggior rischio, la maggior parte delle risposte sono state negative per il timore che un sistema autorizzativo, analogo a quello in vigore per i farmaci, possa rappresentare un ostacolo per le imprese del settore a causa dei potenziali ritardi e dei notevoli costi che tale sistema comporterebbe. Nonostante infatti possa apparire simile a quello dei farmaci, il settore dei dispositivi medici presenta delle profonde differenze: tra gli altri, importante ed evidente aspetto di distinzione, oltre, come già detto, alla diversa normativa relativa all'immissione in commercio, è l'assetto industriale che, nel caso dei dispositivi medici è caratterizzato da poche multinazionali e da molte piccole e medie imprese, delle quali la maggior parte sono aziende giovani e localizzate mentre, nel caso dei farmaci, si tratta in maggior parte di multinazionali ed in generale di un'industria globale matura.
Anche i prodotti presentano marcate differenze: i dispositivi medici sono progettati sulla base di principi, e con l'applicazione di tecnologie, dei settori elettrico, meccanico, bioingegneristico, in espansione verso le biotecnologie, ed agiscono solitamente nella parte del corpo dove sono applicati

o impiantati. Presentano un tempo di sviluppo generalmente breve, che tende a dimostrarne sicurezza e *performance*, sono caratterizzati da un ciclo di vita molto ridotto e conseguentemente dalla necessità che il rientro dei capitali investiti da parte del produttore avvenga in un breve periodo.

Una caratteristica peculiare dei dispositivi è il fatto che essi subiscono continue modifiche nella fase di sviluppo e successivamente all'immissione in commercio, con il susseguirsi nel tempo di versioni modificate in aspetti talora rilevanti, talora secondari. Proprio per questa caratteristica la forza della protezione brevettuale nel caso dei dispositivi è notevolmente inferiore rispetto a quanto avviene per i farmaci.
I farmaci, di contro, sono entità stabili, il cui impiego si basa su approcci farmacologici, chimici, ora anche biotecnologici, con effetti nella maggior parte dei casi sistemici. La fase di sviluppo, che tende a dimostrare qualità, sicurezza ed efficacia, è generalmente molto lunga e caratterizzata da una scarsa variabilità del prodotto nel tempo; altrettanto lungo è il ciclo di vita, il che comporta numerosi anni di presenza sul mercato con l'esclusività garantita, almeno per un determinato periodo, dalla protezione brevettuale.

In quest'ottica, la valutazione critica riportata nei due articoli proposti, fa pensare che anche un sistema per l'immissione in commercio dei dispositivi medici come quello americano, apparentemente più restrittivo rispetto a quello europeo, non sia comunque sufficiente a garantire una completa sicurezza ed efficacia. Inoltre tale sistema potrebbe comportare ritardi nell'accesso ai dispositivi realmente innovativi con ricadute negative in termini di salute del paziente.
La **nuova direttiva europea, 2007/47/CE**, che entrerà in vigore il 21 marzo 2010, ponendo una grande enfasi alle indagini cliniche dei dispositivi medici, dovrebbe dare un nuovo impulso al settore. Le novità riguardano l'obbligo di fornire i dati clinici per tutte le classi di dispositivi, inoltre la valutazione clinica deve includere l'accettabilità del rapporto rischio/beneficio, il disegno dello studio deve essere ben definito e metodologicamente valido ed infine la documentazione deve essere aggiornata con dati post-marketing. Le difficoltà nella progettazione di un'indagine clinica con dispositivi medici sono state sopra descritte, tuttavia uno sforzo collaborativo tra tutti gli attori coinvolti favorirebbe una crescita culturale con riflessi positivi sulla qualità dei dati clinici.

Valutazione clinica ed angiografica di stent a eluizione di everolimus rispetto a quelli ad eluizione di paclitaxel nelle piccole arterie coronarie: un'analisi post hoc dello studio randomizzato SPIRIT III (*Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions III*)

A cura delle Dott.sse Chiara Zoppellaro e Maria Cecilia Giron

Il trattamento della malattia dei piccoli vasi arteriosi coronarici con tecniche di intervento percutaneo presenta spesso complicanze acute ed esito a lungo termine subottimale. A differenza degli stent metallici (bare metal stent, BMS), che determinano un alto tasso di ristenosi, gli stent ad eluizione di farmaco (drug-eluiting stents, DES), pur avendo ridotta rivascolarizzazione della lesione target (target lesion revascularization, TLR) sembrano essere particolarmente utili nelle piccole arterie coronarie per il basso grado di perdita tardiva luminale (late loss, LL).
Scopo dello studio è stata l'analisi di esito clinico ed angiografico dell'impiego di stent a rilascio di everolimus (EES; XIENCE V) rispetto a quelli a rilascio di paclitaxel (PES; TAXUS Express), entrambi con diametro pari a 2.5 mm in pazienti arruolati nello studio clinico SPIRIT III (*Stone GW et al. JAMA 2008;299:1903-13*).

In questo studio prospettico, multicentrico, in singolo cieco, sono stati arruolati 1002 pazienti con malattia coronarica arteriosa randomizzati in rapporto 2:1 per l'impianto EES rispetto al PES.

I criteri di inclusione sono stati: ≤2 nuove lesioni arteriose coronariche, ognuna in un diverso vaso epicardico; con diametro del vaso di riferimento (RVD) ≥2,5 e ≤3,5 mm; lunghezza della lesione ≤28 mm; % di diametro di stenosi (%DS) ≥50% e ≤100%, flusso TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) ≥1; intervento percutaneo in vasi non-target programmato in un periodo ≥90 giorni prima o >9 mesi dopo la procedura indice.
Lo stent EES con diametro 2,5 mm eluisce 100 μg/cm^2 di everolimus per un periodo di 3 mesi ed è disponibile commercialmente in lunghezza pari a 8, 18 e 24 mm mentre lo stent PES con pari diametro esiste in lunghezza di 8 e 24 mm. Gli stent sono stati impiantati così da ricoprire almeno 3 mm di vaso sano su entrambi i lati della lesione.

Gli end point dello studio erano: morte cardiaca; infarto del miocardio (MI); TLR o rivascolarizzazione del vaso target (TVR) o insufficienza del vaso target (TVF) tutti parametri indotti da ischemia; eventi avversi cardiaci gravi (MACE) e trombosi da stent. I pazienti sono stati monitorati dopo 1, 6, 8 e 9 mesi dall'intervento, e nei successivi 5 anni 1 volta all'anno.

Un totale di 229 (22%) pazienti sono stati sottoposti ad impianto di stent, di cui 160 individui hanno ricevuto EES (N=190 stent totali) mentre 59 pazienti il PES (N=66 stent totali), inseriti rispettivamente in vasi di diametro medio di 2,36±0,3 e 2,34±0,33 mm (P=0,69), la lunghezza della lesione media si è rilevata maggiore nel gruppo EES (14,2±5,6 vs 12,8±4,2 mm; p=0.04).
L'insorgenza di reazioni avverse a 30 giorni dall'intervento è risultata bassa in entrambi i gruppi e non significativamente differente. Dopo 9 mesi, EES ha prodotto una riduzione significativa di TVF e MACE, un miglioramento della sopravvivenza libera da eventi avversi, dovuta principalmente a marcata riduzione di TLR (1,3% vs 12,5%; p=0,002), senza differenze significative di mortalità, MI e trombosi da stent rispetto a PES.
Il follow-up angiografico ha evidenziato una differenza significativa nella LL dopo 8 mesi: la LL in-stent è stata di 0,11±0,43mm per EES e di 0,54±0,74 mm per PES (p=0,01), mentre la LL in-segment è stata rispettivamente di 0,11±0,41 e 0,46±0,59 mm (p=0,01). Inoltre, la ristenosi binaria angiografica in-segment è stata significativamente più bassa in EES (4,1% vs 20,8%; p=0,02).
La riduzione di LL e di TLR degli stent EES rispetto a quelli PES sembra essere dovuta al fatto che l'everolimus con la sua azione immunosoppressiva blocca l'effetto stimolatorio di fattori di crescita e citochine, mediatori coinvolti nella ristenosi. Inoltre lo spessore dello strato di polimero e quello totale dell'EES (polimero più struttura del dispositivo) sono significativamente minori rispetto al PES, a supporto del fatto che stent più sottili inducono minor danno e ridotta iperplasia della neointima.

In conclusione, questa analisi post hoc dello studio SPIRIT III ha dimostrato che lo stent XIENCE V rispetto a TAXUS ha significativamente ridotto LL, ristenosi binaria, TLR e TVR in piccoli vasi target, determinando un aumento della sopravvivenza libera da eventi avversi a 9 mesi dall'intervento.
Questi dati suggeriscono che una marcata soppressione della crescita di neointima determina una più bassa LL in-stent, effetto particolarmente benefico per il trattamento della malattia delle piccole arterie coronariche.

Conflitto di interesse: gli autori Pierson W, Su X, Sood P, Sudhir K dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dall'Abbott Vascular (Santa Clara, CA).

Parole chiave: stent medicati, everolimus/paclitaxel, studio prospettico.

Riferimento bibliografico

Hermiller JB et al. Clinical and angiographic comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in small coronary arteries: a post hoc analysis of the SPIRIT III randomized trial. Am Heart J 2009;1 58: 1005-10.

Razionale e disegno dello studio PROTECT (*Patient Related OuTcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial*): un RCT che confronta l'incidenza di trombosi dello stent e degli eventi clinici dopo impianto di stent medicati con sirolimus e zotarolimus

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Gli stent medicati (drug-eluting stents, DES) di prima generazione riducono l'incidenza di restenosi all'interno dello stent e delle ripetute rivascolarizzazione. Nel tempo, l'uso di DES nella pratica clinica è aumentato includendo sottotipi di lesioni coronariche e pazienti ad alto rischio (es. con patologie multivasali o diabete) e, più recentemente, negli interventi coronarici percutanei (PCI) nei casi di infarto miocardico acuto (IM) con innalzamento del tratto ST. Al tempo stesso, però, sono stati descritti, anche se raramente, casi di trombosi tardiva dello stent (LST) come causa di IM o di morte. In seguito, sono stati riportati dati contrastanti riguardo ad un aumento dell'incidenza di eventi clinici tardivi (>1 anno), come IM e morte, nella popolazione totale e nei sottogruppi trattati con DES rispetto agli stent metallici (bare-metal stent, BMS).

Poiché, in seguito all'analisi retrospettiva di molti database, è stata osservata un'aumentata incidenza di LST dopo impianto di DES rispetto a BMS, sono state introdotte nuove definizioni dell'Academic Research Consortium (ARC), un'informale collaborazione tra istituti di ricerca americani ed europei per ridefinire la trombosi dello stent ed uniformare la terminologia, includendo così 3 categorie temporali (acuta: <30 giorni; tardiva: 30 giorni – 1 anno; molto tardiva: >1 anno) e 3 livelli di evidenza (certa, probabile e possibile). L'IM era considerato come una "probabile" manifestazione della trombosi dello stent, mentre la morte inattesa (>30 giorni dalla procedura) come una "possibile" manifestazione. Rivalutando le analisi precedenti, è stata osservata una tendenza verso la trombosi dello stent molto tardiva associata a DES.

Poichè l'insorgenza di LST sembra essere la conseguenza di una reazione infiammatoria indotta dall'impianto di DES, per verificare questa ipotesi e le sue implicazioni sulla sicurezza a lungo termine, è stato disegnato lo studio PROTECT, che confronta l'incidenza di trombosi dello stent e degli eventi clinici tra 2 DES associati a risposte vascolari quasi opposte.

PROTECT è un trial di superiorità, randomizzato, in aperto, multicentrico. L'obiettivo dello studio è quello di confrontare la sicurezza a lungo termine dello stent ad eluizione di zotarolimus (zotarolimus-eluting stent, ZES; Endeavor, Medtronic CardioVascular) con quella del DES ad eluizione di sirolimus (sirolimus-eluting stent, SES; Cypher, Cordis, Johnson & Johnson), in un ampio gruppo di pazienti e di lesioni (inclusi pazienti stabilizzati e non, con una patologia a livello di un singolo vaso o di più vasi ed un misto di lesioni semplici e/o complesse).
Nel trial sono state incluse 196 sedi, rappresentative di un ampio spettro di pratiche cliniche e distribuite in 36 paesi e 6 continenti. L'arruolamento dei pazienti è stato effettuato tra il 21 maggio 2007 e il 22 dicembre 2008.

I criteri di inclusione comprendevano un'età ≥18 anni, la presenza di massimo 4 lesioni in ≥1 arteria coronarica nativa che necessitavano di un intervento e idonee ad un impianto di ≥1 ZES o SES. L'indicazione, la lunghezza della lesione e il diametro del vaso della lesione target dovevano essere in accordo con le indicazioni della ditta produttrice. I pazienti dovevano essere in grado di collaborare con le procedure e le visite di follow-up richieste.
Sono state escluse le donne in gravidanza o che allattavano al seno; i pazienti con interventi chirurgici elettivi programmati che necessitavano dell'interruzione della terapia con clopidogrel nel periodo programmato di somministrazione; i soggetti che non potevano aderire alla terapia con antiaggreganti e/o anticoagulanti; i pazienti con precedente brachiterapia, impianto di DES (in qualsiasi periodo) o BMS (nei precedenti 12 mesi), con interventi simultanei o programmati di altri vasi non cardiaci, inclusi ma non limitati alle arterie renali o carotidi; pazienti con patologie concomitanti con aspettativa di vita <3 anni, con insufficienza cardiaca acuta severa o con patologie che precludevano il follow-up o che limitavano la partecipazione allo studio; trattamento con

warfarin o terapia anticoagulante simile; ipersensibilità o allergia a farmaci; lesioni che impedivano il completo rigonfiamento del palloncino per l'angioplastica; controindicazione alla terapia antiaggregante e/o anticoagulante; precedenti trapianti.

Il comitato ha raccomandato l'uso di aspirina a tempo indeterminato e di una tienopiridina per ≥3 mesi, come da istruzioni della ditta produttrice, o fino a 12 mesi secondo le linee guida. Quando necessario, era possibile estendere la durata della duplice terapia antiaggregante, mentre nel caso di una nuova procedura di PCI era possibile riprendere la terapia con tienopiridine durante il periodo di follow-up.
Durante il follow-up, venivano raccolti i dati relativi alla durata della duplice terapia antiaggregante, registrando eventuali interruzioni e ripresa del trattamento.
Il follow-up clinico era in corso e programmato a 30 giorni, ogni 6 mesi fino a 3 anni e poi a 4 e 5 anni. Nel follow-up venivano registrati lo stato funzionale (ischemia silente asintomatica, angina stabile e instabile), la terapia antiaggregante (inclusa la compliance) e gli eventi clinici (morte, IM, rivascolarizzazione, emorragie). L'angiografia coronarica veniva effettuata solo per ragioni cliniche (es. in presenza di sintomi anginosi o ischemia miocardica dimostrabile obiettivamente).

L'end point primario era un composito di trombosi dello stent "certa" e "probabile", secondo la definizione dell'ARC, a 3 anni. I principali end point secondari includevano la combinazione di mortalità e incidenza di IM a 3 anni (mortalità totale e IM non fatale esteso; mortalità totale e IM non fatale; morte da cause cardiache e IM non fatale esteso; morte da cause cardiache e IM non fatale).
Per morte da cause cardiache si intendevano tutti i casi di morte, a meno che non fosse stata stabilita in modo inequivocabile una causa non cardiaca. Gli IM non fatali e tutti i casi di IM includevno sia quelli diagnosticati in acuto che i casi cronici non presenti al basale. L'IM esteso era definito come IM acuto con innalzamento del tratto ST o come presenza di valori di biomarker cardiaci (troponina, creatina chinasi totale o creatina chinasi MB) >5 volte il limite superiore della norma o come insorgenza di nuove onde Q patologiche non presenti all'ECG basale.
Altri end point secondari includevano la mortalità totale e tutti i sottotipi di causa di morte; tutti gli IM, quelli estesi e quelli non fatali; la trombosi dello stent totale e le sottocategorie (definite come "certa", "probabile" e "possibile"); score composito di outcome clinici (morte, IM, stroke, rivascolarizzazione); eventi avversi cardiaci e cerebrali maggiori; stroke (emorragico durante terapia con clopidogrel), inclusi gli eventi neurologici focali acuti a prescindere della durata dei sintomi clinici e confermati con risonanza magnetica o TAC; complicanze emorragiche in genere (incluse quelle minori); rivascolarizzazione della lesione target (TLR); rivascolarizzazione del vaso target (TVR); rivascolarizzazione della lesione non target (non-TVR); successo della procedura; successo del dispositivo; successo della lesione.

PROTECT è l'RCT di maggiori dimensioni condotto finora che confronta gli outcome clinici di 2 tipi di DES. Infatti, la maggior parte degli RCT sui DES ha incluso <2.000 soggetti, mentre nel PROTECT i pazienti erano >8.000.
Lo scopo centrale dello studio PROTECT era quello di investigare la sicurezza di 2 tipi di DES con caratteristiche e proprietà molto diverse; la lipofilia, maggiore per zotarolimus; il polimero carrier (copolimero di a base di fosforilcolina *vs* pli-*n*-butilmetacrilato); le caratteristiche farmacocinetiche di rilascio, più breve per il copolimero a base di fosforilcolina. Inoltre, SES sembra avere un maggiore effetto pro-infiammatorio e forti proprietà antiproliferative, con marcata riduzione dell'incidenza di restenosi e di rivascolarizzazione. Tuttavia, può essere associato ad un maggiore rischio di trombosi dello stent molto tardiva per una ritardata o incompleta guarigione.
Di contro, ZES non sembra essere associato ad un aumento del rischio di LST rispetto a BMS.
Per quanto riguarda la duplice terapia antiaggregante, l'attuale trend è verso un prolungamento progressivo della durata, il che riduce potenzialmente la probabilità di eventi trombotici tardivi, ma aumenta il rischio di emorragie.

Un importante aspetto del trial PROTECT è rappresentato dalla selezione di una popolazione appartenente al "mondo reale", oltre all'ampio numero di paesi, centri, operatori e ambiti sanitari coinvolti, il che dovrebbe rendere i risultati maggiormente applicabili rispetto agli RCT condotti su pazienti altamente selezionati e su sottogruppi di lesioni.
I limiti del trial PROTECT sono inerenti al suo disegno; infatti, nello studio saranno confrontati la performance clinica totale di una complessa combinazione di farmaci, polimeri e piattaforme di stent e non sarà semplice determinare quale di questi componenti sarà correlato agli effetti sulla sicurezza che saranno osservati. Sarebbe stato anche interessante il confronto con BMS, ma non sarà più possibile trattare i pazienti ad alto rischio con un BMS e le dimensioni e i costi di un trial con 3 bracci sarebbero proibitivi.
Inoltre, l'incidenza di trombosi dello stent dipende notevolmente dalle definizioni utilizzate e può essere influenzata dalla durata della duplice terapia antiaggregante.
Le definizioni di ARC relative alla trombosi dello stent non sono perfette, ma la trombosi dello stent "certa" e "probabile" rappresenta una specie di equilibrio tra una definizione che include ampiamente tutti gli eventi clinici e una ristretta relativa ai casi confermati di trombosi correlata allo stent.
Infine, l'end point primario del trial, cioè la trombosi dello stent, è accompagnato da una valutazione globale degli eventi clinicamente rilevanti che possono essere causati da LST e inclusi come end point secondari principali.

In sintesi, lo studio PROTECT è un trial di superiorità randomizzato, in aperto, multicentrico, a due bracci, che confronta 2 diversi tipi di DES (Endeavor, Medtronic vs Cypher, Cordis, Johnson & Johnson) in una popolazione di pazienti rappresentativa della pratica clinica di routine. PROTECT fornirà importanti informazioni sull'incidenza di trombosi dello stent e sulla sicurezza in termini di outcome clinici a lungo termine rilevanti per il paziente.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Medtronic.

Parole chiave: stent medicati, trombosi dello stent/eventi clinici, trial randomizzato in aperto.

Riferimento bibliografico

Camenzind E et al. Rationale and design of the Patient Related OuTcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial (PROTECT): Randomized controlled trial comparing the incidence of stent thrombosis and clinical events after sirolimus or zotarolimus drug-eluting stent implantation. Am Heart J 2009; 158: 902-9.

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 Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Maria Grazia Leone (Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici – Ministero della Salute – Uff. V. 1, Roma) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Carla Scollo (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Chiara Zoppellaro (Università di Padova)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

DISCLAMER – Leggere attentamente

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.