



Newsletter numero 155 dell' 01.11.2014

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

- o Ipertensione, uso di farmaci antipertensivi e rischio di psoriasi
 - o Effetto dei cerotti alla nicotina utilizzati in gravidanza su esiti materni e neonatali a due anni: risultati dal follow-up dello studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato SNAP (the Smoking and Nicotine in Pregnancy)
 - o Studio randomizzato controllato sul rischio di asma associato a utilizzo di paracetamolo nell'infanzia. Uno studio di fattibilità
 - o Epidemiologia, diagnosi e trattamento della cefalea da abuso di farmaci
 - o Farmacocinetica e farmacodinamica di canakinumab in dose singola nei pazienti con diabete mellito di tipo 2
 - o Efficacia e sicurezza comparative di una triplice terapia (ramipril, telmisartan, idroclorotiazide) vs una duplice terapia antipertensiva (ramipril o telmisartan, idroclorotiazide) in pazienti con ipertensione in stadio 2
- Dispositivi Medici in Evidenza -
- o Confronto tra l'impatto di dispositivi inalatori a dose multipla rispetto a inalatori a dose singola con 2-agonisti sulla persistenza di pazienti con BPCO: un'analisi di un database di dispensazione
 - o Mancanza di evidenze scientifiche pubblicamente disponibili su sicurezza ed efficacia di dispositivi medici impiantabili
 - o Attribuzione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi dopo approvazione da parte dell'FDA Approval FDA-Mandated Postapproval Studies

Ipertensione, uso di farmaci antipertensivi e rischio di psoriasi

A cura della dott.ssa Sabrina Montagnani e del dott. Marco Tuccori

La psoriasi e l'ipertensione possono aumentare il rischio di malattie cardiovascolari. Esistono evidenze secondo le quali i soggetti con psoriasi hanno buone probabilità di presentare concomitantemente ipertensione, è ragionevole dedurre che l'ipertensione possa anche essere associata allo sviluppo di psoriasi. Inoltre, alcuni farmaci antipertensivi, in particolare i beta-bloccanti, sono stati associati ad un aumento del rischio di psoriasi. Tuttavia, la relazione tra l'aumento del rischio di psoriasi e storia clinica di ipertensione ed il relativo uso di farmaci antipertensivi non è mai stata valutata utilizzando dati prospettici.

Questo studio è stato condotto per valutare l'associazione tra ipertensione, uso di farmaci antipertensivi ed il rischio di sviluppare la psoriasi in base ai dati provenienti dal Nurses' Health Study (NHS).

Lo studio prospettico di coorte è stato condotto utilizzando i dati del NHS. Il NHS è stato fondato nel 1976, quando 121.701 infermiere, di età compresa tra 30 e 55 anni e residenti negli Stati Uniti, al momento dell'arruolamento hanno risposto ad un questionario che includeva domande sulla loro storia medica e sui fattori di rischio basati sullo stile di vita. Nel 2008, le partecipanti allo NHS hanno risposto ad un questionario di follow up sulla storia clinica che includeva tra le altre cose la verifica dell'insorgenza di qualsiasi storia di psoriasi e la data di diagnosi (1997 o prima, 1998-2001, 2002-2005, 2006-2007 o 2008). Un totale di 2.477 partecipanti ha riportato diagnosi di psoriasi e 888 di queste erano insorte dopo il 1997. Gli autori hanno valutato un sottogruppo di pazienti con psoriasi auto-dichiarata utilizzando il questionario Psoriasis Screening Tool (PST), con il quale era possibile identificare il medico che aveva fatto la diagnosi ed i risultati degli screening periodici dei pazienti. La storia di ipertensione è stata valutata all'inizio della coorte (1976) e aggiornata successivamente ogni 2 anni. L'ipertensione auto-riferita ha un'accuratezza elevata, con il 100% dei casi confermati dai registri clinici. La storia d'uso di farmaci riportata nei questionari di follow-up somministrati periodicamente alla coorte NHS comprendeva diuretici tiazidici (questionari del 1980, 1982, 1988, 1994, 1996, 1998, 2000, 2002, 2004, 2006); beta-bloccanti, calcio-antagonisti, altri farmaci antipertensivi (1988, 1994, 1996, 1998, 2000, 2002, 2004, 2006); e ACE-inibitori (1988, 1996, 1998, 2000, 2002, 2004, 2006). Durante il follow-up (ogni due anni), sono state raccolte le informazioni riguardanti il peso, l'abitudine al fumo, le malattie cardiovascolari (compreso infarto del miocardio e ictus), il diabete di tipo II, l'ipercolesterolemia, lo stato di menopausa, l'uso di ormoni in post-menopausa, l'uso di FANS e gli integratori multivitaminici. L'altezza è stata valutata alla prima registrazione. Inoltre, è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI). I dati sull'assunzione di alcool sono risultati disponibili per il 1994, 1998, 2002 e 2006, e l'attività fisica è stata valutata nel 1996, 1998, 2000, e nel 2004.

L'analisi dello studio ha rilevato 843 casi di psoriasi incidente nei 77.728 partecipanti, su 1.066.339 anni-persona di follow-up. Le donne ipertese tendono ad essere più anziane, hanno un BMI maggiore e tassi di prevalenza proporzionalmente più elevati per le malattie cardiovascolari, il diabete di tipo II e l'ipercolesterolemia; inoltre sono risultate meno attive fisicamente rispetto a quelle non ipertese. L'ipertensione è stata associata ad un rischio maggiore di psoriasi nei modelli multivariati [hazard ratios (HR)=1,21; 95% CI: 1,04-1,40]. Questa associazione è risultata non significativa dopo ulteriore aggiustamento per l'uso di farmaci antipertensivi (HR=1,13; 95% CI 0,93-1,37). Tuttavia, è stato osservato un rischio maggiore di sviluppare psoriasi tra le donne ipertese da 6 o più anni (HR aggiustato= 1,27; 95% CI: 1,03-1,57) rispetto alle donne normotese (p=0,03). Nell'analisi stratificata, è stato rilevato un rischio maggiore di psoriasi tra le donne ipertese non trattate farmacologicamente con antiipertensivi (HR=1,49; 95% CI: 1,15-1,92) e tra le donne ipertese trattate con i farmaci attuali (HR=1,31; 95% CI: 1,10-1,55) rispetto alle donne normotese senza farmaci. Considerando i singoli farmaci antipertensivi, solo l'uso di beta-bloccanti per un periodo 6 anni comportava un aumento del rischio di psoriasi (HR=1,39; 95% CI: 1,11-1,73; p=0,009). Lo studio ha evidenziato una correlazione tra l'assunzione di beta-bloccanti per un periodo 6 anni e lo sviluppo di psoriasi. Questo risultato sarebbe sostenibile anche da un punto di vista biologico. Infatti, i farmaci beta-bloccanti possono progressivamente portare ad una riduzione

dei livelli cellulari di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) con conseguente diminuzione del calcio intracellulare, aumento della proliferazione cellulare e mancanza di differenziazione, situazione simile a quella osservata nella psoriasi. Il blocco dei recettori beta-adrenergici è stato implicato nella patogenesi della psoriasi indotta dai farmaci beta-bloccanti.

Tra i punti di forza di questa analisi, gli autori hanno riportato che 1) le informazioni ottenute sull'ipertensione e sull'uso di farmaci antipertensivi sono state dettagliate e aggiornate durante il follow-up, evitando il rischio di recall bias, tipico degli studi caso-controllo che effettuano valutazioni mediante interviste; 2) durante il follow-up sono stati valutati in maniera separata gli effetti di alcuni farmaci anti-ipertensivi ampiamente utilizzati (inclusi i diuretici tiazidici, i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti e gli ACE-inibitori); 3) le partecipanti dello studio erano tutte operatrici sanitarie registrate, e pertanto l'accuratezza sull'ipertensione auto-riferita e sull'uso di farmaci antipertensivi dovrebbe essere elevata. Infine, sono stati controllati un certo numero di potenziali fattori confondenti che potevano aver influenzato l'associazione di interesse sulla base di informazioni dettagliate di follow-up.

Questo studio presenta anche alcuni limiti: in primo luogo, il bias di sopravvivenza potrebbe aver determinato una selezione dei partecipanti, poiché la valutazione sulla psoriasi è stata fatta nel 2008 e non è stato possibile ottenere le informazioni sullo sviluppo di psoriasi nelle partecipanti che erano decedute prima di quel follow-up. Tuttavia, il background professionale sanitario delle partecipanti è rassicurante, e l'accuratezza relativamente elevata delle loro risposte tenderebbe a causare una misclassification non differenziale della psoriasi, determinando comunque una stima dell'HR in una direzione conservativa. Inoltre, sono state confrontate le caratteristiche di base delle donne che hanno risposto alla domanda psoriasi nel 2008 con quelle che non hanno risposto, ed è stato osservato che le caratteristiche principali (per esempio, età, indice di massa corporea) erano simili. Pertanto, i risultati dello studio probabilmente non dovrebbero subire notevoli cambiamenti in relazione ad un eventuale bias di risposta. In secondo luogo, durante il follow-up, è stato valutato soltanto l'uso regolare di farmaci anti-ipertensivi, ma non la dose utilizzata per ciascun farmaco che è fondamentale nel determinare il rischio della malattia. In terzo luogo, le partecipanti allo studio erano donne anziane di razza bianca e, quindi, i risultati possono non essere generalizzabili ad altre etnie.

Dallo studio è emerso che una storia di ipertensione a lungo termine (> 6 anni) è associata ad un aumento del rischio di psoriasi. Questi risultati forniscono nuove conoscenze sulla relazione tra ipertensione, farmaci antipertensivi e psoriasi.

Parole chiave: ipertensione/farmaci antipertensivi, psoriasi, studio di coorte

Conflitto di interessi: Questo studio è finanziato con un grant NIH. Uno degli autori è consulente per Abbott, Centocor, Novartis e per i Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie. Gli altri autori non hanno dichiarato conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Wu S et al. Hypertension, Anti-Hypertensive Medication Use, and Risk of Psoriasis. JAMA Dermatol. 2014 September 1; 150(9): 957–963. doi:10.1001/jamadermatol.2013.9957.

Effetto dei cerotti alla nicotina utilizzati in gravidanza su esiti materni e neonatali a due anni: risultati dal follow-up dello studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato SNAP (the Smoking and Nicotine in Pregnancy)

A cura del Dott. Vincenzo Urso

Il fumo in gravidanza è la principale causa prevenibile di morte e malattie nelle donne e nei bambini ed è associato a complicanze gravidiche e neonatali. Sebbene la prevalenza di fumatrici in gravidanza sia in calo nei paesi industrializzati, nelle fasce di popolazione a basso reddito non si osserva tale tendenza ed in particolar modo nelle madri più giovani e con basso livello socio-economico. Fumare in gravidanza può compromettere lo sviluppo fetale e risulta associato a problemi comportamentali e disturbo da deficit di attenzione. Lo studio SNAP (the Smoking and Nicotine in Pregnancy) ha dimostrato che la terapia nicotinic sostitutiva (TNS) in

gravidenza effettuata con cerotti al dosaggio di 15 mg/16 ore non era associata ad un aumento significativo della percentuale di donne astinenti o di complicanze gravidiche o neonatali rispetto al placebo sino al momento del parto. Ad oggi nessuno studio ha investigato gli effetti della TNS sugli esiti neonatali successivamente al momento del parto, la nicotina infatti, agendo precocemente sui recettori nicotinici del sistema nervoso centrale fetale, potrebbe avere effetti negativi sulla neurogenesi e sinaptogenesi del feto.

Allo scopo di valutare se l'utilizzo di TSN in gravidanza possa essere successivamente dannosa per il nascituro, è stata effettuata una valutazione a due anni degli outcomes di salute tra bambini nati nel gruppo placebo e trattamento attivo dello studio clinico SNAP.

Lo studio SNAP (multicentrico, doppio-cieco, randomizzato, placebo controllato a gruppi paralleli) ha reclutato 1050 donne fumatrici in gravidanza nel periodo che andava dal 1 maggio 2007 al 26 febbraio 2010. I soggetti erano di età compresa tra 16 e 45 anni alla 12-24 settimana di gestazione e fumatrici di 10 o più sigarette giornalmente prima della gravidanza e di 5 o più sigarette al giorno al momento dell'arruolamento con valori esalati di monossido di carbonio (CO) di almeno 8 ppm. A tutte le partecipanti veniva offerto un supporto psicologico per la cessazione dell'abitudine. I soggetti venivano randomizzati in modalità 1:1 a ricevere per 8 settimane un trattamento con TNS (cerotti trans dermici 15 mg/16 h) o identici cerotti placebo (521 per il gruppo TNS, 529 per gruppo placebo). Alle partecipanti veniva fornita una quantità di cerotti necessaria a coprire 4 settimane al termine delle quali ricevevano un secondo rifornimento solamente se non avessero fumato e se avessero presentato valori di CO esalato inferiori a 8 ppm. Tutti i partecipanti allo studio, farmacisti e ricercatori non erano a conoscenza del trattamento assegnato e tale condizione di cieco rimaneva invariata durante i successivi due anni di follow-up. La condizione di fumatrice della paziente veniva valutata un mese dopo la randomizzazione e al momento del parto mediante la misurazione dei livelli di CO, dei livelli di cotinina (principale metabolita della nicotina) salivare o di entrambi. Su un totale di 1050 gravidanze si ottenevano 1034 nascite, 5 aborti, 7 nati morti, 1 interruzione di gravidanza volontaria, 1 aborto mancato e 14 gravidanze con esiti sconosciuti. Alle pazienti con verificata gravidanza andata a buon fine, veniva fornito un questionario a 6, 12, 24 mesi dopo il parto. A due anni veniva inviato un questionario ai medici di famiglia (Health Professional Questionnaire[HPQ]) delle donne non collaboranti. Venivano raccolte informazioni riguardanti l'abitudine al fumo della madre, problemi respiratori del bambino, ricoveri in ospedale e metodo di allattamento. A 24 mesi veniva somministrato il questionario PQ2 il quale includeva cinque aree del questionario ASQ-3 (communication, gross motor, fine motor, problem solving, and personal-social development). Altri sei items PQ2 (sei dal questionario ASQ-3) indagavano su preoccupazioni generali e specifiche dei genitori sullo sviluppo del bambino. Tutti gli outcomes erano considerati binari, ovvero i soggetti arruolati (donne o bambini) potevano presentare l'outcome o no. Le risposte dei questionari PQ2 e ASQ-3 venivano combinate per derivare l'obiettivo primario a 2 anni rappresentato dalla sopravvivenza al secondo anno senza complicazioni (problemi di sviluppo e comportamentali o disabilità). Mediante lo score PQ2 i bambini erano considerati sopravvissuti senza complicazioni se i punteggi derivati con metodo standard per i cinque domini ASQ-3 risultavano al di sopra della soglia indicante la normalità di sviluppo e le risposte agli altri items ASQ-3 non indicavano problemi. Per i bambini giudicati solo con score HPQ la normalità veniva indicata dalla mancanza di risposte indicanti problemi di sviluppo. Nei casi in cui i punteggi e le altre risposte indicassero potenziale menomazione i bambini venivano collocati in altre due categorie mutuamente esclusive: sicura e sospetta menomazione. I bambini venivano considerati affetti da problemi respiratori se indicato in almeno un item dei questionari PQ2 e HPQ. Ad ogni visita di controllo le partecipanti riferivano se avessero fumato nell'ultima settimana, e se fossero rimaste astinenti dal momento del parto. Il follow-up è terminato il 14 dicembre 2012, ed in totale si otteneva il follow-up a 2 anni di 1036 bambini. Dei neonati da parto non gemellare, si ottenevano i questionari PQ2 e HPQ di 891 (88%) bambini; 445 (88%) di 503 nati da madri del gruppo TNS e 446 (88%) di 507 nati da madri del gruppo placebo. I dati riguardanti problemi respiratori dei bambini erano disponibili per 444 soggetti nel gruppo TNS e 444 nel gruppo placebo. A due anni la percentuale di madri astinenti era comparabile nei 2 gruppi (49[9%] su 521 madri nel gruppo TNS e 40 [8%] su 529 nel placebo). Il tasso di allattamento al seno a sei mesi era simile nei due gruppi; 133 (40%) su 330 rispondenti nel gruppo TNS e

126 (38%) su 133 nel gruppo placebo. I neonati nati da madri del gruppo TNS presentavano una sopravvivenza senza complicazioni significativamente superiore rispetto alle donne che assumevano placebo. L'analisi dei singoli domini del questionario ASQ-3 mostrava effetti simili in dimensioni e orientamenti. Dalla comparazione dei punteggi individuali si ottenevano i seguenti risultati: abilità fini motorie (OR 1.30, 95% CI 0.82–2.08, $p=0.27$), abilità grosso motorie (1.40, 0.87–2.22, $p=0.15$), comunicazione (1.21, 0.75–1.96, $p=0.43$), problem solving (1.34, 0.90–2.01, $p=0.15$), sociale individuale (1.64, 1.08–2.48, $p=0.0184$). I risultati mostravano un relazione dose risposta tra l'utilizzo di TNS con cerotti in gravidanza ed esiti nel bambino a 2 anni rispetto al mancato utilizzo di questi, tale relazione tuttavia non si osservava in figli di donne che utilizzavano una quantità di cerotti compresa tra 1 e 10. Nei bambini nati da donne che utilizzavano un numero di cerotti compreso tra 11 e 56 si osservava una minore tendenza a presentare complicazioni (OR [adjusted for partner smoking status] 1.72, 95% CI 1.22–2.57, $p=0.004$). Gli outcomes combinati riguardanti i problemi respiratori potevano essere valutati in 888 bambini nati da parto non gemellare, 444 soggetti nel gruppo TNS e 444 nel gruppo placebo; dei quali 132 (30%) nel gruppo TNS e 111 (25%) nel gruppo placebo avevano riportato problemi respiratori. Un numero leggermente superiore di donne collocate nel gruppo TNS risultava non fumatrice ad ogni intervallo dello studio, tale differenza tuttavia non era significativamente superiore al gruppo trattato con placebo. A due anni dal parto, 15 (3%) partecipanti del gruppo TNS e 9 (2%) del gruppo placebo rimanevano astinenti.

I dati ricavati da questo follow-up dimostrano che a due anni dal parto, i bambini nati da madri sottoposte a TNS presentano una maggiore sopravvivenza senza compromissione dello sviluppo rispetto ai figli di madri trattate con placebo, tuttavia non si è notata alcuna differenza nella frequenza dei problemi respiratori.

Parole chiave: fumo, sviluppo, complicazioni, neonatale.

Conflitto di interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: Sue Cooper et al. Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 728–37.

Studio randomizzato controllato sul rischio di asma associato a utilizzo di paracetamolo nell'infanzia. Uno studio di fattibilità A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La prevalenza di asma negli ultimi 50 anni è aumentata in tutto il mondo, con un'ampia variabilità tra Paesi diversi. Le cause dell'incremento sono sconosciute e questo ha portato a indagare nuovi fattori di rischio implicati nella patogenesi e nell'aggravamento della malattia. Da evidenze osservazionali sembra che l'utilizzo di paracetamolo possa aumentare sia il rischio di sviluppare asma che la gravità della malattia già presente. I meccanismi biologici plausibilmente coinvolti includono la deplezione dei livelli circolanti e aerei di glutatione, risultanti in un aumento dell'infiammazione indotta dall'ossidazione, che direttamente o indirettamente promuove una polarizzazione delle cellule T CD4⁺ in senso Th2, e l'infiammazione neurogenica delle vie aeree attraverso la stimolazione del recettore-canale TRPA-1 (transient receptor potential ankyrin-1), che media una risposta infiammatoria non eosinofila. L'ipotesi secondo la quale il paracetamolo aumenterebbe il rischio di asma infantile andrebbe indagata mediante un ampio studio randomizzato controllato (RCT); tuttavia prima devono essere risolte numerose questioni metodologiche, per cui è necessario lo svolgimento di uno studio di fattibilità.

L'obiettivo dello studio era stabilire la fattibilità di un RCT disegnato per valutare il rischio di asma infantile associato a paracetamolo somministrato liberamente vs un comparator (paracetamolo somministrato solo in accordo alle linee guida WHO, ibuprofene o placebo).

Lo studio di fattibilità è stato condotto in due reparti del Pediatric Inpatient Service del Wellington Regional Hospital, in Nuova Zelanda. I partecipanti eleggibili per il primo modulo erano i genitori/curatori dei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi, ricoverati per bronchiolite tra aprile e settembre 2013. La diagnosi di bronchiolite era posta in presenza di tachipnea (frequenza respiratoria ≥ 50 /min da 6 a 12 mesi di età o ≥ 40 /min da 13 a 24 mesi), associata a sibili o crepitii. In questo modulo i genitori/curatori sono stati sottoposti a un questionario per esplorare la propensione a partecipare a un RCT mirato a indagare l'associazione tra utilizzo libero di paracetamolo e asma infantile, con un follow-up di 2.5 anni (secondo una scala da 1: "molto probabile" a 5: "molto improbabile"); è stata inoltre valutata l'opinione su ognuno dei possibili trattamenti comparatori: paracetamolo limitato (solo con temperatura corporea $>38.5^{\circ}\text{C}$ o in caso di dolore o altro malessere grave, in accordo alle raccomandazioni WHO), ibuprofene o placebo (da 1: "molto accettabile" a 5: "completamente inaccettabile"). I partecipanti che avevano completato la prima fase erano eleggibili per il secondo modulo, in cui, previo consenso dei genitori, i bambini sono stati randomizzati 1:1 all'utilizzo di paracetamolo limitato o libero, durante il ricovero ospedaliero e nei 3 mesi successivi. Sono stati esclusi i bambini con sensibilità nota a paracetamolo, storia di epatopatia, i cui genitori/curatori non erano disposti a limitare l'utilizzo del farmaco durante lo studio, erano impossibilitati a essere seguiti telefonicamente per il follow-up, o in presenza di qualunque altra ragione che secondo lo sperimentatore potesse comportare un rischio per la sicurezza, o avere un impatto sulla fattibilità dello studio o i suoi risultati. Ai genitori/curatori è stato consegnato un diario sul quale registrare data, ora, dose e motivo della somministrazione di paracetamolo, o qualunque altro farmaco da banco contenente paracetamolo o ibuprofene. La dose di paracetamolo per ogni bambino è stata calcolata in accordo al peso (15 mg/Kg) ed è stata riportata, unitamente alla dose massima giornaliera (4 dosi/die), su ogni bottiglia di paracetamolo e diario dello studio dispensati. I genitori/curatori sono stati contattati telefonicamente per il follow-up a una settimana dall'arruolamento e in seguito mensilmente per 3 mesi.

Gli endpoint dello studio erano: 1. la proporzione di genitori/curatori propensi a far arruolare i propri figli nell'RCT proposto; 2. la loro preferenza nei riguardi del trattamento comparatore; 3. la differenza tra regime libero e limitato nel dosaggio di paracetamolo somministrato.

Dei 120 partecipanti eleggibili, 72 (60%, 95% IC 51-69) hanno completato il questionario. L'età media dei bambini era 12.9 ± 5.2 mesi, le femmine erano 31 (42.5%) e le etnie Maori e Pacifica, che hanno incidenza d'asma maggiore rispetto ai Neozelandesi Europei, erano molto rappresentate (rispettivamente $n=25$, 34.2% e $n=15$, 20.6%). La partecipazione all'RCT proposto era considerata "molto probabile" per 15 (12.5%) soggetti e "probabile" per 25 (20.8%). Ibuprofene, utilizzo limitato di paracetamolo e placebo erano comparator accettabili rispettivamente per 42 (58%), 29 (40%) e 9 (12%) genitori/curatori. Le principali preoccupazioni riguardavano sicurezza ed efficacia. Trentasei/centoventi bambini (30%, 95% IC 22-39) sono stati randomizzati a paracetamolo limitato o libero. I risultati erano disponibili per 35/36. L'utilizzo riportato e misurato del farmaco era maggiore nel gruppo libero rispetto a quello limitato (stima della differenza secondo Hodges-Lehmann 0.94 mg/Kg/die [95% IC 0.20-3.52], $P=0.02$ e 2.11 mg/Kg/die [95% IC 0.90-4.18], $P=0.004$). L'utilizzo complessivo mediano era rispettivamente 2.0 volte (1066 mg [range interquartile 547-4243] vs 538 mg [211-907]) e 3.5 volte (1709 mg [range interquartile 1178-4800] vs 488 mg [0-960]) maggiore nel gruppo libero vs limitato.

I partecipanti nel gruppo limitato hanno aderito alle linee guida per la somministrazione nell'84.5% (71/84) delle occasioni. Nei restanti 13 casi, le ragioni addotte erano febbre, pianto o dentizione. Tre bambini nel gruppo limitato e uno nel libero non hanno ricevuto paracetamolo. L'utilizzo mediano misurato di paracetamolo era maggiore di quello riportato nel gruppo libero (1709 mg vs 1066) ma non nel limitato (488 mg vs 538 mg). Almeno una dose di ibuprofene è stata somministrata a 3/17 (18%) e 5/18 (28%) dei partecipanti rispettivamente del gruppo libero e limitato. Non è stato riportato alcun evento avverso grave. Durante il secondo modulo dello studio si sono verificati 11 ricoveri ospedalieri, 9 per bronchiolite e 2 per polmonite (5 nel gruppo libero e 6 nel limitato).

Lo studio di fattibilità ha mostrato che circa un terzo dei bambini eleggibili ammessi in ospedale con bronchiolite parteciperebbero a un RCT sull'associazione tra paracetamolo somministrato liberamente e rischio di asma infantile. L'ibuprofene è il trattamento

comparatore preferito, ma anche l'utilizzo di paracetamolo limitatamente alle indicazioni delle linee guida WHO sembra un'opzione praticabile. Andrebbe valutata la possibilità di non registrare o misurare la quantità di farmaco utilizzato, per alleggerire il carico di chi si prende cura dei bambini e rendere i risultati più generalizzabili.

Parole chiave: asma; paracetamolo; bambini; studio di fattibilità.

Conflitti di interesse: uno degli autori collabora con GlaxoSmithKline, produttore di paracetamolo.

Riferimento Bibliografico

Riley J, Braithwaite I et al. Randomized Controlled Trial Of Asthma Risk With Paracetamol Use In Infancy – A Feasibility Study. Clin Exp Allergy 2014. doi: 10.1111/cea.12433 [Epub ahead of print]

Epidemiologia, diagnosi e trattamento della cefalea da abuso di farmaci

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La cefalea è un disturbo molto comune, ma solo il 3-4% della popolazione soffre di cefalea cronica. Quest'ultima è definita secondo l'ultima classificazione del Headache Classification Committee della International Headache Society come la presenza da almeno 3 mesi di 15 o più giorni di episodi cefalalgici al mese.

La cefalea è una delle principali cause di disabilità, associata a grosse spese finanziarie gravanti sia sull'individuo affetto dalla patologia che sulla società. Basti pensare che i pazienti affetti dalla forma cronica rappresentano una grossissima fetta della popolazione trattata dai medici di medicina generale e dai neurologi, nonché i principali consumatori di farmaci analgesici.

L'enorme incremento di utilizzo inappropriato di farmaci da banco (over-the-counter, OTC) per trattare anche le forme più comuni di cefalea acuta primaria può associarsi in alcuni casi alla comparsa paradossale di cefalea da abuso di farmaci (Medication Overuse Headache, MOH).

Il MOH è caratterizzato dall'utilizzo cronico di rimedi per la cefalea, spesso usati per periodi prolungati senza grossi benefici terapeutici. Il possibile sviluppo di cefalea dopo la sospensione del trattamento con antidolorifici era già stata descritta nel 1950, principalmente dovuta all'utilizzo eccessivo di prodotti a base di ergotamina. Successivamente è stato osservato lo stesso fenomeno con altri antidolorifici appartenenti a differenti classi farmacologiche.

Oltre alle difficoltà nel gestire l'approccio terapeutico, bisogna considerare che le persone affette da questo disturbo presentano una qualità della vita ridotta rispetto a chi soffre di cefalea episodica.

Sono rilevanti anche i costi indiretti, dovuti per un 90% alla riduzione della produttività e all'assenteismo, superando secondo le ultime stime persino l'impatto economico dell'emicrania. Si stima che nazioni quali Italia, Spagna e Francia spendano 5-10 miliardi di euro in costi diretti e indiretti associati a questa patologia.

L'obiettivo di questa revisione è di fornire dati aggiornati sull'epidemiologia, la diagnosi e la gestione del paziente affetto da cefalea da abuso di farmaci. Sono pure analizzate le principali modalità di trattamento per diminuire la sintomatologia o prevenirne l'insorgenza.

Secondo la classificazione internazionale le cefalee si dividono principalmente in forme primarie e secondarie (The International Classification of Headache Disorders 3rd beta edition, ICHD-III).

La cefalea primaria è un disturbo idiopatico senza altre cause scatenanti conosciute, mentre le forme di cefalee secondarie sono causate da altre patologie o fattori esterni (es. traumi, operazioni chirurgiche, effetti tossici di sostanze, medicazioni o infezioni).

Secondo la classificazione ICHD-III la cefalea da abuso di farmaci è caratterizzata dalla presenza di 15 o più giorni di cefalea sintomatica al mese, conseguenti all'utilizzo eccessivo per più di 3 mesi di farmaci per il trattamento di forme acute. Anche se è comunemente classificato come cefalea secondaria cronica, la cefalea da abuso di farmaci associata ad altre cefalee secondarie è una entità di difficile valutazione clinica.

La sua prevalenza nella popolazione generale è dell'1-2% e colpisce principalmente persone di sesso femminile di quaranta-cinquanta anni rispetto agli anziani e ai bambini, nei quali la prevalenza è inferiore all'1%. L'età d'insorgenza è generalmente minore rispetto a quella di altre forme di cefalea secondaria cronica. Sebbene le principali medicazioni associate a questo disturbo siano comuni farmaci analgesici da banco, i pazienti con accesso a cure secondarie e terziarie presentano fenomeni simili secondari all'utilizzo di rimedi più potenti ed a azione antidolorifica centrale. Il tipo di medicazioni utilizzate e la durata del trattamento scatenante variano notevolmente nelle differenti nazioni. Nel mondo occidentale l'abuso di ergotamina è stato superato da quello di triptani e di semplici analgesici, inoltre il tempo di assunzione richiesto per scatenare l'insorgere della cefalea da abuso varia molto a seconda della medicazione usata. Mediamente si stima sia necessario un più breve periodo per sviluppare la cefalea da abuso di triptani (1.7 anni) rispetto a quella causata da ergotamina (2.7 anni) o analgesici (4.8 anni).

Numerosi studi hanno valutato i fattori psicosociali e socioeconomici associati allo sviluppo di cefalea da abuso, anche se è difficile stimare la loro validità in tutte le differenti culture analizzate. Solitamente essa è associata ad altre patologie croniche, a un basso livello di educazione e reddito, anche se non si sa se quest'ultimo sia causa o conseguenza della condizione.

È stata notata tra le persone affette una grossa prevalenza di fumatori, obesi, disturbi del sonno e, rispetto ad altre forme di cefalea, è più associata a depressione ed ansia.

Tra i fattori di rischio viene pure considerata la familiarità allo sviluppare episodi cefalalgici e all'abuso di sostanze, suggeriti da studi di popolazione longitudinali valutanti la correlazione tra l'utilizzo giornaliero di analgesici e l'insorgenza di cefalea da abuso di farmaci.

Questi studi hanno anche mostrato un'associazione con l'utilizzo di tranquillanti, il fumo di sigaretta e l'inattività fisica, nonché a disturbi gastrointestinali, muscoloscheletrici ed una aumentata comorbidità con ansia e depressione (valutate con la scala "Hospital Anxiety and Depression Scale"). Tali associazioni erano però presenti solo in una piccola parte dei pazienti analizzati. Inoltre la presenza di una forma di cefalea primaria sembra essere un fattore di rischio richiesto per il futuro sviluppo del MOH in quanto questa forma di cefalea non si sviluppa in pazienti trattati con analgesici per altre patologie croniche quali artriti e malattie infiammatorie croniche e non presentanti forme primarie di cefalea. Si associa maggiormente alla cefalea muscolo-tensiva ed emicrania rispetto alla cefalea a grappolo.

Trovare un meccanismo fisiopatologico comune a tutte le forme di cefalea dovute ad abuso di farmaci è molto difficile, essendo svariate le medicazioni associate al loro sviluppo e difficilmente valutabili in modelli preclinici. Resta ipotizzabile un'associazione con il meccanismo patogenetico delle forme di cefalea primaria ed il coinvolgimento delle comuni vie neurologiche centrali del dolore. Sono stati suggeriti fenomeni fisiopatologici correlati ad alterazioni dell'eccitabilità corticale neuronale, della sensibilizzazione nocicettiva centrale trigeminale, nonché possibili alterazioni dei circuiti dopaminergici, serotoninergici e degli endocannabinoidi.

Gli studi preclinici hanno mostrato un ruolo preponderante di bassi livelli di serotonina (5-HT) nelle piastrine, associati a un aumento del recettore pro-nocicettivo 5-HT_{2A} correlato alla depressione diffusa corticale (Cortical Spreading Depression, CSD).

Inoltre, l'utilizzo di oppioidi e triptani aumenta il rilascio di peptide correlato al gene della calcitonina (Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP) a sua volta coinvolto nell'infiammazione neurogenica e nell'insorgere della cefalea.

Questi farmaci diminuiscono la capacità di controllo inibitorio delle vie nocicettive (Diffuse Noxious Inhibitory Controls, DNICs) recuperabile con la sospensione della terapia.

Altri studi evidenziano il ruolo del sistema degli endocannabinoidi, comunemente associato a disturbi di abuso di sostanze e dipendenza psicologica. Anche studi di neuro-imaging suggeriscono cambiamenti nei circuiti della corteccia orbitofrontale e mesocorticolimbica in parte assimilabili a quelli riscontrati in disturbi di abuso di sostanze.

Nonostante i triptani e i semplici analgesici non siano sostanze psicotropiche, la codeina e la caffeina sono principi attivi comunemente ritrovati in molti farmaci utilizzati per trattare l'emicrania e la cefalea muscolo-tensiva, compresi rimedi OTC.

Le correlazioni teoriche tra la cefalea da abuso di farmaci e disturbi di abuso di sostanze sono in parte supportate da studi norvegesi sull'efficacia della scala di severità della dipendenza (Severity of Dependence Scale, SDS) nell'individuare pazienti affetti da cefalea da abuso tra le

persone affette da cefalea cronica. Inoltre è stato notato che il 70% delle persone affette presentavano i requisiti classificativi del disturbo di dipendenza da sostanze secondo il DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV). Non è ancora certo se queste sovrapposizioni con il disturbo da utilizzo di sostanze siano causa o conseguenza dell'insorgenza di questa cefalea.

Il migliore modo per trattare la cefalea da abuso di farmaci sembra essere la sospensione del composto associato direttamente all'insorgere del disturbo, anche se le differenze di classificazione e di valutazione della patologia non rendono confrontabili i risultati degli studi presenti in letteratura.

La maggiore parte dei pazienti risponde alla sospensione con una sintomatologia di astinenza dalla durata di 2-10 giorni, caratterizzata da nausea, vomito, ipotensione, tachicardia, disturbi del sonno, agitazione e ansia. La durata della sintomatologia associata alla fase di astinenza varia in base al farmaco di abuso, essendo più breve nel caso dei triptani (4 giorni) rispetto a ergotamina (7 giorni) e analgesici (10 giorni). Per limitare questi fenomeni astinenziali possono essere utilizzate differenti strategie che vanno dalla semplice consulenza dal medico di medicina generale, alla gestione multidisciplinare ospedaliera talvolta richiedente l'utilizzo di antiemetici, neurolettici, tranquillizzanti e idratazione intravenosa. È stato studiato l'utilizzo di steroidi o analgesici differenti da quello abusato per ridurre nei primi giorni la sintomatologia astinenziale, ma al momento non si hanno risultati netti sull'efficacia di questi trattamenti.

I punti cardine restano dunque la sospensione del farmaco d'abuso, la gestione del periodo di astinenza con supporto non farmacologico o farmacologico in caso di necessità, oltre alla prevenzione da eventuali ricadute.

Il successo terapeutico complessivo ottenuto con differenti modalità di gestione è del 50-70%, mostrando però grandissima variabilità nelle differenti coorti analizzate.

Sarebbero necessari nuovi studi clinici randomizzati e controllati per controllare l'efficacia della terapia di supporto non farmacologica, oltre all'efficacia di terapie sostitutive profilattiche (quali anticonvulsivanti o tossina onabotulinica di tipo A) specie in sottogruppi più a rischio, quali i pazienti presentanti disturbo da abuso di sostanze differenti dagli analgesici.

Il rischio di ricaduta è maggiore nel primo anno, con ricadute riscontrate nel 20-40% dei pazienti. Anche in questo caso i dati dei differenti studi pubblicati non sono confrontabili, essendo troppo differenti i farmaci causanti la cefalea da abuso e le scale di valutazione clinica utilizzate.

La cefalea da abuso di farmaci è un problema mondiale di salute pubblica, associata ad enormi costi indiretti e ad un trattamento potenzialmente complesso. La sospensione del farmaco abusato associata a misure preventive per evitare ricadute e il perpetuarsi dell'eccessivo utilizzo di sostanze correlate a cefalea da abuso dovrebbe essere già attuata a livello delle cure primarie, portando potenziali benefici sia per i pazienti che per la società.

Considerando la poca informazione sul rischio d'insorgenza di cefalee d'abuso di farmaci associate all'utilizzo di semplici analgesici, bisognerebbe cercare di contenere il fenomeno già attraverso i medici di medicina generale, educando le persone presentanti cefalea primaria al corretto utilizzo di farmaci. Si potrebbero così ottenere benefici nel limitare gli interventi di disintossicazione graduale che comportano un maggiore consumo di risorse e richiedono figure con superiori livelli di specializzazione e possibili trattamenti farmacologici aggiuntivi.

Parole chiave: Cefalea da abuso di farmaci, epidemiologia, trattamento.

Conflitto di interessi: Gli autori di questa revisione non hanno ricevuto nessun supporto economico per la seguente pubblicazione e negano l'esistenza di eventuali conflitti di interesse.

Riferimenti bibliografici

Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Apr;5(2):87-99. doi: 10.1177/2042098614522683. PMID: 25083264

Farmacocinetica e farmacodinamica di canakinumab in dose singola nei pazienti con diabete mellito di tipo 2

A cura del Dott. Pierantonio Menna

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) un controllo insoddisfacente dei livelli di glicemia predispone a complicanze cardiovascolari. Nella maggior parte degli studi clinici gli unici parametri utilizzati per valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari sono la morbilità e la mortalità. Bio-marcatore quali la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), l'interleuchina-6 (IL-6), ed il fibrinogeno, rappresentano un valore aggiunto nella valutazione del rischio cardiovascolare.

Sebbene non sia stata ancora formalmente validata come bio-marcatore predittivo di malattie cardiovascolari, la hsCRP è oggi riconosciuta come una proteina in grado di identificare individui ad alto rischio di eventi cardiovascolari, anche in assenza di iperlipidemia o altri fattori di rischio. Nel recente studio PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) è stato identificato il limite 2 mg/L quale valore soglia di hsCRP per identificare il rischio cardiovascolare con una forza di predittività almeno pari a quella dimostrata dalla pressione arteriosa e dai livelli sierici di colesterolo. Nello studio JUPITER gli autori hanno dimostrato che la riduzione concomitante dei livelli di LDL e di hsCRP (< 70mg/dL e < 2 mg/L, rispettivamente) era associata ad un più basso tasso di eventi cardiovascolari in individui apparentemente sani con normali livelli di colesterolo. Inoltre, gli autori hanno evidenziato che una riduzione dei livelli di hsCRP fino a valori < 1 mg/L era associata ad una ulteriore diminuzione del tasso di eventi cardiovascolari, indipendentemente dai livelli di LDL.

Il canakinumab è un anticorpo monoclonale anti IL-1 appartenente alla categoria delle IgG1 umane, isotipo k. Canakinumab lega IL-1 circolante formando un complesso inattivo e in tal modo il blocca il pathway infiammatorio mediato da IL-1. Ciò comporta una diminuzione dei livelli sierici di proteine pro-infiammatorie come la hsCRP. È stato inoltre dimostrato che nei pazienti con T2DM bloccare la via di IL-1 può rallentare la distruzione delle cellule pancreatiche e il conseguente peggioramento del diabete.

In questo studio sono riportati i dati di farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia e tollerabilità di canakinumab in pazienti con T2DM.

Disegno dello Studio

Trattasi di studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a dose singola di canakinumab, in coorti multiple con esplorazione di un singolo livello di dose vs placebo condotto su 231 pazienti con diagnosi confermata di T2DM da almeno 6 mesi prima della visita di screening e in trattamento con dose singola giornaliera di metformina (500 - 850 mg/die) da almeno tre mesi prima dello screening. I pazienti sono stati randomizzati a una singola dose di canakinumab (0.03, 0.1, 0.3, 1.5, o 10 mg/Kg per infusione endovenosa di 2 ore) oppure a placebo. Sono stati arruolati pazienti di entrambi i sessi, con un'età compresa tra i 18 e i 70 anni, un peso corporeo stabile (\pm 5 Kg) nei 3 mesi precedenti lo screening, un body mass index compreso di 25-40 Kg/m², livelli di HbA_{1c} compresi tra 7% e 9.5%, ed in terapia monodose con metformina da almeno 3 mesi precedenti la visita di screening. Sono stati esclusi i pazienti con storia di diabete di tipo 1, chetoacidosi, compromissione della funzionalità renale, neutropenia, infezioni in atto, infarto del miocardio, angina instabile o scompenso cardiaco congestizio nei sei mesi precedenti la visita di screening, oppure pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici diversi dalla metformina. Sono stati inoltre esclusi i pazienti che presentavano alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi > 2 volte il limite di normalità, creatinina serica 1,5 volte il limite di normalità, proteinuria 1g/die, hsCRP 10 mg/L. Il profilo farmacocinetico del canakinumab (CL, Vd, t_{1/2}, C_{max}, e T_{max}) è stato valutato al tempo 0, a 2ore, e ai giorni 2, 14, 28, 56, 84, e 168. Variazioni nei livelli di hsCRP e HbA_{1c} sono stati valutate a 4, 8, 12, e 24 settimane.

RISULTATI PRINCIPALI

Questo studio ha evidenziato una buona tollerabilità di canakinumab a tutti i livelli di dose somministrati. Gli eventi avversi segnalati, per lo più di moderata intensità e senza apparente dose dipendenza, si distribuivano in egual misura nei pazienti randomizzati a trattamento

attivo oppure placebo (infezioni nasofaringee, delle vie aree superiori, nausea e diarrea, extrasistolici ventricolari).

La farmacocinetica del canakinumab era tipica degli anticorpi IgG1, evidenziandosi quindi una bassa CL, dose- e tempo- dipendente (0.094 – 0.128 mL/h/Kg), un basso V_d apparente (38 – 88 mL/Kg), e una lunga emivita, anch'essa dose-dipendente ($t_{1/2} = 17 - 26$ giorni). Canakinumab raggiungeva una C_{max} di 0.9-244 $\mu\text{g/mL}$ ad un T_{max} di 2 – 4 h. Da un punto di vista farmacodinamico, i livelli totali di IL-1 β mostravano un costante aumento che era dovuto alla formazione di un complesso anticorpo-interleukina e alla più lenta eliminazione di questo complesso in confronto all'interleuchina libera.

L'azione antinfiammatoria del canakinumab si evidenziava con una riduzione significativa ($P < 0.05$) e dose-dipendente di hsCRP rispetto ai valori basali (1.8-3.2 mg/mL) già alla quarta settimana dall'infusione (-0.2 mg/mL, -0.5 mg/mL, -1.5 mg/mL, -1.7 mg/mL alle dosi di 0.1, 0.3, 1.5, e 10 mg/Kg, rispettivamente). Peraltro, nei pazienti trattati con alte dosi di farmaco (1.5 mg/Kg e 10 mg/Kg), i livelli di hsCRP si mantenevano significativamente più bassi rispetto ai valori basali fino alla dodicesima settimana (-0.8 mg/mL e -1.3 mg/mL con canakinumab 1.5 mg/Kg e 10 mg/Kg, rispettivamente). Inoltre, la somministrazione di canakinumab 10 mg/die era in grado di far scendere i livelli sierici di hsCRP sotto il valore soglia (2mg/L) individuato in precedenti studi clinici, per 12 settimane successive all'infusione.

Per tutti i dosaggi di canakinumab considerati si osservavano riduzioni moderate e clinicamente non rilevanti di HbA_{1c}, probabilmente perché al momento di entrare nello studio i pazienti erano in buon controllo glicemico e lo studio in quanto tale era disegnato per esplorare farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia e sicurezza ma mancava del potere statistico per captare differenze significative di HbA_{1c}.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio dimostrano che in pazienti con T2DM, una singola infusione di 10 mg/die di canakinumab è in grado di ridurre in maniera significativa e protratta nel tempo i livelli sierici di hsCRP, un biomcatore pro-infiammatorio del rischio cardiovascolare. Il prolungato effetto antinfiammatorio di canakinumab potrebbe avere un duplice risvolto clinico. Da un lato, lo studio suggerisce la possibilità di un regime terapeutico con somministrazione trimestrale di canakinumab; dall'altro, una terapia cronica con canakinumab ad alte dosi potrebbe ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da T2DM.

Conflitto di interesse: studio finanziato da Novartis

Riferimenti bibliografici:

Noe A, Howard C et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Single-Dose Canakinumab in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Ther. 2014 Sep 17. pii: S0149-2918(14)00535-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.08.004. [Epub ahead of print].

Efficacia e sicurezza comparative di una triplice terapia (ramipril, telmisartan, idroclorotiazide) vs una duplice terapia antipertensiva (ramipril o telmisartan, idroclorotiazide) in pazienti con ipertensione in stadio 2

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

L'ipertensione è un problema di salute globale in crescita e si prevede che entro il 2025 potrà interessare 1,56 miliardi di persone. L'ipertensione scarsamente controllata può determinare un danno agli organi bersaglio, con conseguente insufficienza cardiaca, malattia renale allo stadio terminale, retinopatia e demenza vascolare. Il 7° rapporto della US Joint National Commission on Prevention (JNC7) ha classificato l'ipertensione come pre-ipertensione al riscontro di una pressione sistolica (SBP) di 129-139 mmHg o di una pressione diastolica (DBP) di 80-89 mmHg, mentre l'ipertensione in stadio 1 è definita da una SBP di 140-159 mmHg o DBP di 90-99 mmHg, infine un'ipertensione in stadio 2 è definita da una SBP 160 mmHg o una DBP 100 mmHg. L'obiettivo raccomandato dal JNC7 riguardo al trattamento farmacologico dell'ipertensione dovrebbe essere il raggiungimento di un livello di pressione sanguigna < 140/90 mmHg o <130/80 mmHg in pazienti con co-morbidità come il diabete o la

patologia renale cronica. Varie classi di farmaci antipertensivi compresi i diuretici, i beta-bloccanti, gli ACE inibitori, gli inibitori del recettore dell'angiotensina (ARBs), i calcio antagonisti e gli inibitori della renina, sono utilizzati in monoterapia o in associazione. La monoterapia non è spesso sufficiente per raggiungere il controllo pressorio ed è necessario assumere in associazione almeno altri due farmaci, inclusi i farmaci tiazidici raccomandati in pazienti con ipertensione allo stadio 2. Nei pazienti in cui la duplice terapia risulti inadeguata, la triplice terapia potrebbe essere un'alternativa. Studi clinici hanno riportato che il 23-52% dei pazienti necessitano di tre o più antipertensivi per il controllo della pressione arteriosa per cui una terapia triplice potrebbe rappresentare un'opzione in pazienti ipertesi ad alto rischio. La maggior parte degli studi su una triplice terapia che determini un doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), sono stati riportati in pazienti ipertesi con comorbidità quali il diabete mellito e lo scompenso cardiaco. Non sono presenti, invece molti lavori di ricerca in grado di chiarire l'effetto del doppio blocco del RAAS con i tiazidici in pazienti con ipertensione in stadio 2 in assenza di co-morbidità.

Obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di una triplice terapia composta da doppio blocco RAAS più tiazidico in confronto ad una duplice terapia con ACE-inibitori (ramipril) o ARB (telmisartan) più tiazidico in pazienti affetti da ipertensione in stadio 2.

Questo è uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, comparativo, a gruppi paralleli, condotto in India presso il Dipartimento di Farmacologia in collaborazione con il Dipartimento di Cardiologia del Government Medical College, dal 1 novembre 2011 e della durata di un anno. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti di età compresa tra 18-60 anni di entrambi i sessi ai quali è stata fatta una prima diagnosi d'ipertensione in stadio 2 (SBP \geq 160 mmHg e/o una DBP \geq 100 mmHg). Sono stati esclusi i pazienti con ipertensione in stadio 1, ipertensione maligna o secondaria, con associato diabete mellito, patologie ischemiche cardiache, insufficienza renale, stenosi bilaterale dell'arteria renale o monorene, iperpotassiemia, insufficienza cardiaca, donne in gravidanza o allattamento. Sono stati valutati 102 pazienti con ipertensione e di questi 88 sono stati arruolati. Al basale sono state effettuate una raccolta dettagliata della storia clinica e un esame fisico completo. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: Gruppo I (R+HCTZ) composto da 30 pazienti che hanno assunto ramipril 5 mg + idroclorotiazide 12,5 mg per os (PO) una volta/die; Gruppo II (T+HCTZ) composto da 30 pazienti che hanno assunto telmisartan 40 mg (ARB) + idroclorotiazide 12,5 PO una volta/die; Gruppo III composto da 28 pazienti che hanno assunto ramipril 5 mg + telmisartan 20 mg + idroclorotiazide 12,5 mg PO una volta/die. Ciascun paziente è stato seguito per un follow-up di 24 settimane con visite a 4, 8, 12, 16, 20 e 24 settimane. Durante ciascuna visita sono state misurate la pressione sistolica e diastolica eseguendo 2 misurazioni e considerando la media. Alle visite a 0, 3 e 6 mesi è stato effettuato un ecocardiogramma per valutare la funzione ventricolare sinistra; la valutazione dell'ipertrofia ventricolare è stata effettuata tramite la misurazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro e del setto interventricolare. La valutazione della sicurezza dei farmaci in studio è stata effettuata tramite monitoraggio e registrazione regolare di tutti gli eventi avversi. In tutti e 3 i gruppi in studio è stata evidenziata una significativa diminuzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica ($p < 0,0001$) rispetto al basale, ma la comparazione intergruppo non ha rivelato alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi. L'ecocardiografia non ha consentito di rilevare eventuali alterazioni significative ($p > 0,05$) nei valori basali circa lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro e del setto interventricolare in tutti e tre i gruppi fino a 24 settimane. Il numero totale di eventi avversi riportati dai pazienti durante l'intero studio sono stati 15. Le comparazioni intergruppo hanno rivelato una differenza non significativa tra i gruppi utilizzando il test chi quadro ($p = 0,138$). Le conclusioni dello studio evidenziano che una triplice terapia antipertensiva non è riuscita a portare un vantaggio significativo in termini di efficacia rispetto alla duplice terapia in pazienti con diagnosi d'ipertensione in stadio 2 in assenza di co-morbidità. Tutti i regimi terapeutici sono stati ben tollerati, tuttavia i risultati sulla sicurezza vanno valutati con cautela in conseguenza della piccola dimensione del campione e dei pochi eventi avversi registrati. Ulteriori studi con una dimensione del campione più ampia sono necessari per affrontare la questione della sicurezza.

In conclusione, tutti e 3 i farmaci in studio si sono dimostrati ugualmente efficaci in pazienti

con ipertensione in stadio 2 senza co-morbidità, ma hanno fallito nel dimostrarsi superiori l'uno verso l'altro.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: ramipril, telmisartan, idroclorotiazide, ipertensione in stadio 2, RCT.

Riferimenti bibliografici: Bhushan B et al. Comparative efficacy and safety of triple therapy (ramipril, telmisartan, hydrochlorothiazide) vs dual anti hypertensive therapy (ramipril or telmisartan, hydrochlorothiazide) in stage 2 hypertensive patients. J Clin Diagn Res. 2014 Aug;8(8):HC25-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/8851.4720. Epub 2014 Aug 20.

L'articolo pubblicato fa esplicito riferimento a linee guida per la diagnosi e trattamento dell'ipertensione arteriosa del JNC (Joint National Committee) americano, "JNC 7 Report" pubblicate su Jama nel maggio del 2003; è da sottolineare che queste linee guida sono state recentemente aggiornate (JNC8) per cui la tematica affrontata nell'articolo riportato dovrà essere ulteriormente approfondita anche alla luce di queste nuove direttive."

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Confronto tra l'impatto di dispositivi inalatori a dose multipla rispetto a inalatori a dose singola con 2-agonisti sulla persistenza di pazienti con BPCO: un'analisi di un database di dispensazione

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta un grosso problema sia per la salute pubblica sia per il budget della sanità dei pazienti e dei governi. Nonostante non siano disponibili trattamenti terapeutici, la terapia inalatoria si è dimostrata in grado di ridurre i sintomi della patologia. L'efficacia delle attuali terapie è stata, però, valutata solamente in trial clinici controllati che non rispettano correttamente i comportamenti della vita reale; la popolazione di questi trial, inoltre, non rappresenta completamente le caratteristiche della popolazione media affetta di BPCO. Entrambi i fattori contribuiscono all'aderenza alla terapia della BPCO nella vita reale che è ancora lontana da quella descritta nei trial clinici.

Recentemente, i pazienti non aderenti sono stati identificati come possibili candidati per lo studio di interventi diversi a causa del significativo impatto clinico ed economico della mancanza di aderenza dei pazienti con BPCO. I fattori associati alla mancanza di aderenza sono l'età, comorbidità, gravità della patologia e classe di farmaci; solamente pochi di questi fattori possono essere modificati dai medici.

Gli studi diretti a valutare l'aderenza alla terapia in pazienti con BPCO sono limitati; in particolare, mancano studi diretti a valutare l'impatto del tipo di dispositivo inalatorio sull'aderenza alla terapia in pazienti con BPCO. Data la grande disponibilità di diversi tipi di farmaci e dispositivi inalatori, sono necessarie ulteriori prove per permettere ai medici di prescrivere la terapia migliore in base all'aderenza dei pazienti. L'aderenza comprende la compliance e la persistenza.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'impatto della tipologia di dispositivo inalatorio in pazienti con BPCO in trattamento con terapie respiratorie long-acting. In particolare, lo studio si è focalizzato sulla valutazione della persistenza con 2-agonisti long-acting (LABA), confrontando inalatori a dose singola rispetto a quelli a dose multipla.

I dati sono stati ottenuti dall' InterActionDatabase (IADB) che raccoglie dati da più di 500,000 pazienti da 55 farmacie di comunità dei Paesi Bassi tra il 1994 e il 2012. I dati di dispensazione contengono informazioni circa il nome del farmaco, descrizione dettagliata del prodotto, medico prescrittore, quantità di farmaco rilasciato, dose giornaliera e caratteristiche del

paziente come data di nascita, sesso e situazione socio-economica, indipendentemente dalla situazione dell'assicurazione sanitaria del paziente; in questo modo il database è risultato realmente rappresentativo della situazione nei Paesi Bassi.

Dal momento che nel database mancavano dati relativi alla diagnosi clinica, i pazienti con BPCO sono stati selezionati, in accordo con studi precedenti, sulla base dell'inizio della terapia respiratoria inalatoria sopra i 55 anni.

L'inizio del trattamento è stato definito come almeno una prescrizione di LABA per via inalatoria: salmeterolo (R03AC12), formoterolo (R03AC13) o indacaterolo (R03AC18).

Sono stati scelti i LABA perché per questo gruppo sono disponibili sia gli inalatori a polvere secca (DPI) sia gli inalatori a dose misurata; inoltre, tra i DPI esistono sia inalatori a singola dose che a dose multipla, questo gruppo risultava, quindi, quello in cui l'influenza del dispositivo inalatorio poteva essere maggiormente valutata.

Starters sono stati definiti pazienti che non avevano utilizzato LABA, corticosteroidi o antagonisti muscarinici a lunga azione per almeno 2 anni prima dell'inizio del trattamento. Sono stati esclusi i pazienti in cura con la terapia asmatica classica (antistaminici, antiallergici, antagonisti del recettore dei leucotrieni e omaluzimab) nell'arco di un anno dopo l'inizio di - agonisti a lunga azione proprio per evitare di includere nello studio pazienti affetti da asma.

L'utilizzo continuato di farmaci nel primo anno è stato calcolato come il rapporto tra il numero totale di dosi dispensate e la dose quotidiana prescritta.

Parte dei pazienti non persistenti erano quelli che avevano interrotto la terapia farmacologica o con inalatori, ma che non avevano interrotto completamente la terapia long-acting.

Per tutti i pazienti il follow-up era stato fissato ad un anno dalla data di inizio terapia; per essere in grado di valutare anche i pazienti che avevano interrotto e modificato la terapia, il follow-up è stato prolungato, per questo gruppo, a 2 anni. In seguito all'interruzione del trattamento iniziale, sono state valutate diverse possibilità: lo switch a un altro inalatore nella classe DPI (da inalatore a singola dose a uno a multipla, o viceversa), lo switch a un inalatore a dose misurata di LABA, lo switch a una diversa classe di broncodilatatori, un ritorno al tipo iniziale di terapia o inalatore o una interruzione permanente di qualsiasi broncodilatatore long-acting.

Sono state definite due coorti sulla base del LABA-DPI utilizzato, effettuando una distinzione tra inalatori a singola o multipla dose. Gli inalatori a singola dose richiedevano il caricamento separato di capsule prima dell'utilizzo del dispositivo (esempi di questo tipo sono Handihaler, Cyclohaler, Rotahaler, Breezhaler); gli inalatori a dose multipla contengono una quantità fissa di dose (solitamente tra 60 e 120) che può essere utilizzata fino ad esaurimento (esempi di questo tipo sono Diskus, Turbuhaler, Novolizer). È stato ipotizzato che l'utilizzo di inalatori a singola dose comporta una gestione più complessa che richiede più tempo per garantire una corretta inalazione, portando a una riduzione della persistenza al trattamento.

La persistenza al trattamento potrebbe essere alterata da diversi fattori per cui sono stati valutati tra le 2 coorti alcuni dei seguenti parametri: età, sesso, stato socioeconomico, comorbidità, uso di corticosteroidi orali, uso di broncodilatatori.

Nel complesso 1838 pazienti con BPCO avevano iniziato una terapia con LABA (formoterolo, indacaterolo o salmeterolo) tra il 1996 e il 2011; dopo l'esclusione dei pazienti con asma (223) i pazienti rimanenti risultavano 1615. Di questi, sono stati esclusi ulteriori 595 pazienti di cui non erano disponibili informazioni complete sui parametri essenziali per valutare la persistenza; dei 1020 pazienti così rimanenti, ne sono stati esclusi altri 207 che avevano iniziato l'utilizzo di 2 inalatori long-acting nella stessa data. Il gruppo in studio risultava quindi composto da 813 pazienti di cui 238 (29%) erano in terapia con un inalatore a dose misurata e 575 (71%) con un DPI, ulteriormente suddivisibili in 475 (83%) in terapia con un inalatore a dose multipla e 100 (17%) con un inalatore a dose singola.

Nel complesso, la persistenza a 1 anno era del 14,4%; la persistenza tra gli utilizzatori di inalatori a dose multipla e a singola dose non differiva in maniera significativa (hazard ratio: 0,96, intervallo di confidenza 95%: 0,76-1,22, p=0,74).

La persistenza a 1 anno variava aumentando o diminuendo il gap concesso per essere considerati persistenti; riducendo il gap a 30 giorni, la persistenza generale si riduceva al 9,6%, mentre aumentando il gap a 90 giorni la persistenza generale aumentava al 19%.

Includendo soltanto pazienti con due prescrizioni o più, la coorte risultava composta da 375 pazienti in trattamento con LABA; 66 pazienti (18%) con un inalatore a singola dose e 309

(82%) con uno a dose multipla con una persistenza generale del 21,9%, senza differenze significative tra la persistenza nei 2 gruppi (25% vs 21% rispettivamente, $p=0,24$). I parametri che sono risultati significativamente differenti ($p<0,05$) tra le 2 coorti sono la comorbidità, medico prescrittore iniziale, la terapia iniziale e il regime di dosaggio.

Gli autori sottolineano come utilizzando dati aggiornati e ricavati dalla realtà clinica, si possono ottenere risultati maggiormente rappresentativi della reale e attuale situazione nella comunità. Alcune limitazioni dello studio riguardano, ad esempio, la numerosità del campione che potrebbe aver causato una impossibilità di valutare l'effettiva differenza di persistenza tra i 2 gruppi; inoltre alcuni pazienti con asma potrebbero essere stati erroneamente classificati come pazienti con BPCO perché il database non fornisce una diagnosi.

In conclusione la scelta di un appropriato dispositivo inalatorio è una questione importante per garantire la persistenza nei pazienti con BPCO, anche se la scelta tra dispositivi a dose multipla o a singola dose non sembra influenzare la persistenza dei pazienti in trattamento con LABA.

Parole chiave: dispositivo inalatorio, persistenza, BPCO

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche

Riferimento bibliografico:

Van Boven Job FM et al., Impact of multiple-dose versus single-dose inhaler devices on COPD patients' persistence with long-acting β_2 -agonists: a dispensing database analysis. NPJ Primary Care Respiratory Medicine, 2014 doi:10.1038/npjpcrm.2014.69.

Mancanza di evidenze scientifiche pubblicamente disponibili su sicurezza ed efficacia di dispositivi medici impiantabili

A cura delle Dott.sse Maria Cecilia Giron ed Anna Bin

L'FDA richiede per l'1% dei dispositivi medici (DM), cioè per quelli a "più alto rischio", standard simili a quelli richiesti per i medicinali, dal momento che sono impiantabili e di solito salvavita. Due terzi circa dei DM (come le stampelle o i punti da sutura) sono considerati a "basso rischio" e normalmente non è richiesta una valutazione clinica.

Ogni anno l'FDA autorizza l'immissione in commercio di circa 400 DM impiantabili, definiti "a rischio moderato-alto", senza l'obbligo di sperimentazione clinica, ma richiede all'applicante di fornire evidenze scientifiche sulla sostanziale equivalenza del nuovo DM ad uno o più prodotti già in commercio (cosiddetti dispositivi predicati) col processo di valutazione 510(k). I produttori, quindi, devono sottoporre dati di evidenza scientifica disponibili pubblicamente su sicurezza ed efficacia all'FDA e fornire pubblicamente almeno un riassunto di questi dati. Alcune ricerche hanno però evidenziato che questo processo di valutazione 510(k) può, in alcuni casi, essere rischioso per la sicurezza dei pazienti dal momento che fino ad oggi non è mai stata eseguita un'analisi sulla tipologia di evidenze scientifiche che sono state fornite all'FDA per facilitare il processo decisionale e rilasciare la conseguente approvazione all'immissione in commercio di un nuovo DM.

Scopo dello studio è stato valutare i) l'evidenza scientifica fornita per determinare l'equivalenza, la sicurezza, o l'efficacia di un campione rappresentativo di DM impiantabili; ii) il numero di dispositivi predicati proposti per ogni nuovo prodotto; iii) se i dati di evidenza scientifica sono pubblicamente disponibili.

Attraverso le banche dati dell'FDA, i ricercatori del National Center for Health Research (Washington DC, USA) hanno selezionato le categorie dei primi 5 impianti autorizzati nel 2008 che sono risultate essere cardiovascolare, odontoiatrica, chirurgia generale e plastica, neurologica e ortopedica. Sono stati, quindi, scelti per l'analisi i primi 2 impianti autorizzati in

ognuno di queste 5 categorie, ogni anno dal 2008 al 2012, per ottenere alla fine un campione di 50 DM, 10 prodotti/anno e 10 prodotti/categoria, includendo ad esempio protesi d'anca, dispositivi per embolizzazione vascolare e reti ("mesh") per chirurgia. È stato poi calcolato il numero di predicati per ognuno dei nuovi 50 DM autorizzati, e i dispositivi predicati precedenti ai predicati più recenti, cercando di andare il più possibile nel passato per ricostruire l'evolversi nel tempo del DM. Per ogni nuovo DM e relativo predicato, sono stati analizzati i seguenti aspetti: il tipo di evidenza scientifica fornito dalla ditta all'FDA e le informazioni riportate pubblicamente a sostegno della sostanziale equivalenza con prodotti già in commercio o dell'efficacia e sicurezza. Dal momento che i riassunti richiesti per legge non sono risultati disponibili per 5 nuovi DM e per 75 predicati, gli Autori dello studio hanno contattato un sottocampione di 20 ditte, di cui dieci scelte in base alla loro dichiarazione di disponibilità a fornire informazioni su richiesta e le altre 10 per aver recentemente avanzato domanda di autorizzazione senza fornire né il riassunto né la dichiarazione richiesta di equivalenza. Tali ditte avevano poi un tempo pari a 30 giorni per rispondere e fornire dati di sostanziale equivalenza con altri prodotti.

Nel campione selezionato di 50 DM autorizzati per la prima volta con i relativi predicati, gli Autori dello studio hanno evidenziato per 7 prodotti l'assenza del nome di predicato o del numero di predicati equivalenti nei documenti sottoposti per il processo 510(k). Per gli altri 47 DM sono stati forniti dalle ditte i relativi predicati (da 1 ad 8 per ogni DM) per un totale di 97. È stato così creato un albero genealogico per ogni DM e relativi predicati che ha portato all'identificazione di 1105 predicati totali, con un numero medio di predicati per DM pari a 26 (mediana=9). I DM per chirurgia generale e plastica sono risultati essere quelli con maggior numero di predicati (media=43; mediana=38). Due prodotti (5%) hanno presentato un numero maggiore di 100 predicati. L'analisi dell'evidenza scientifica disponibile pubblicamente per i 50 nuovi DM ed i relativi 1105 predicati ha dimostrato che le ditte avevano fornito informazioni per solo 8 DM (16%) e 31 relativi predicati (3%). Il 54% dei nuovi DM è risultato menzionare evidenze non cliniche di sostanziale equivalenza nel riassunto senza fornire dati. In pochi casi sono stati riportati dati di efficacia e sicurezza. Delle 20 ditte contattate, il 20% ha inviato agli autori dello studio dati dettagliati di evidenza; tre ditte hanno redatto documenti non contenenti informazioni di evidenza scientifica; una ha fornito il riassunto privo di dati di evidenza scientifica ed un'altra ha scusato l'assenza di evidenze per il fatto che il nuovo prodotto non era essenzialmente differente dal precedente.

In conclusione, pur essendo richiesta per legge la disponibilità al pubblico di dati di evidenza scientifica sull'efficacia e sicurezza di DM autorizzati all'immissione in commercio dall'FDA col processo 510(k), gli Autori dello studio evidenziano che tali informazioni non sono presenti ed accessibili per la maggior parte dei DM impiantabili rilasciati sul mercato tra il 2008 ed il 2012 ed i relativi predicati, e suggeriscono che l'attuale legge di approvazione dei DM "medio ad alto rischio" col processo 510(k) dovrebbe essere migliorata e resa più incisiva.

Conflitto d'interesse: DZ dichiara di aver ricevuto finanziamenti da Johnson&Johnson.

Parole chiave: dispositivi medici, processo 510(k), autorizzazione all'immissione in commercio

Riferimento bibliografico

Zuckerman D. et al. Lack of publicly available scientific evidence on the safety and effectiveness of implanted medical devices. JAMA Intern Med. 2014; doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4193.

Attribuzione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi dopo approvazione da parte dell'FDA Approval FDA-Mandated Postapproval Studies
A cura delle Dott.sse Eleonora Veglia e Arianna Carolina Rosa

La sorveglianza postmarketing è chiave nella valutazione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici, che tipicamente vengono immessi sul mercato con una minore quantità di dati clinici rispetto ad altri prodotti farmaceutici. Pertanto la valutazione postmarketing ha un'importante ruolo nel contribuire a informazioni cruciali sulle performance di un dispositivo

nelle condizioni di reale utilizzo. L'FDA sta implementando il suo primo piano strategico per la sorveglianza postmarketing dei dispositivi medici. Uno degli elementi chiave di questo piano è costituito dalla recente introduzione di un identificativo unico per ogni dispositivo medico ad alto rischio a partire dal 2014, questo per rendere più semplice l'identificazione dello specifico dispositivo utilizzato e quindi definirne gli esiti. Uno degli strumenti più importanti che ha a disposizione l'FDA è l'autorità di imporre al produttore di un dispositivo ad alto rischio di condurre 1 o più studi di sorveglianza postmarketing, conosciuti come postapproval studies (PAS), al momento dell'approvazione del dispositivo. I PAS sono volti a raccogliere specifiche informazioni utili a definire questioni inerenti le prestazioni postmarketing per un dispositivo medico approvato.

Lo scopo di questo studio descrittivo è stato quello di valutare il numero e le caratteristiche dei PAS richiesti dall'Agenzia regolatoria, l'accessibilità ai medici ed al pubblico delle informazioni relative ai singoli PAS e gli effetti complessivi del programma.

I dati sono stati ottenuti dal sito web dell'FDA al 5 novembre 2012, identificando tutti i PAS caricati sul sito e inerenti a prodotti approvati tra l'1 gennaio 2005, prima data da cui sono disponibili informazioni sui PAS dal sito web dell'FDA, e il 31 dicembre 2011. Il sito web contiene, per ogni PAS, informazioni di base come il nome del dispositivo, e informazioni dettagliate, quali caratteristiche dello studio e stato dei reports del produttore all'FDA. Inoltre, per ogni PAS sono state raccolte informazioni sulla via di approvazione dell'FDA e immissione in commercio: premarket approval (usata per i dispositivi nuovi; generalmente <40/anno), panel track supplement (usata per variazioni significative nel design o per nuove indicazioni <15/anno), non-panel track supplement (usata per variazioni che richiedono minori indagini; migliaia all'anno) o humanitarian device exemption (usati per prodotti diretti a piccole popolazioni di pazienti; <10/anno).

Ogni PAS è stato classificato in una delle seguenti categorie di disegno dello studio: non clinico, studi che hanno previsto solamente test di laboratorio senza collezione di dati clinici; enhanced surveillance, studi che hanno richiesto un monitoraggio di sicurezza addizionale ma senza richiedere esplicitamente una coorte di pazienti; studi di follow-up, ovvero che studi che coinvolgono ulteriori studi di un dispositivo in una coorte di pazienti pre-immissione in commercio che il produttore aveva già precedentemente raccolto; studi prospettici di coorte, che hanno richiesto l'arruolamento di un nuovo gruppo di pazienti in una coorte; studi randomizzati prospettici, che hanno richiesto l'arruolamento di pazienti in un RCT. Studi che non ricadevano in nessuna delle categorie precedenti sono stati classificati come altri o non-noto. PAS che hanno incluso più di una componente nel disegno sono stati classificati come mixed.

Tra l'1 gennaio 2005 ed il 31 dicembre 2011 l'FDA ha ordinato 223 studi per un totale di 158 dispositivi medici, inclusi 93 (48%) dispositivi ad alto rischio di nuova approvazione durante il periodo di osservazione. Sono stati identificati studi per 14 dei 44 panel track supplements e per 10 dei 20 humanitarian device exemptions. Quarantasei studi erano inerenti a non-panel track supplements, la cui incidenza è risultata però estremamente esigua considerando che solo nel 2011 sono state rilasciate 2000 approvazioni con procedura non-panel track supplements. Dei 223 studi totali 109 sono stati classificati come studi prospettici di coorte, 60 come follow-up, 17 non clinici, 7 randomizzati, 16 mixed (14 dei quali hanno incluso elementi di studi prospettici di coorte e di studi di follow-up), 7 enhanced surveillance e 7 come altri o non-noto. La numerosità media del campione richiesta per studio è stata di 350 pazienti (range interquartile 160-1500). Nei casi in cui il protocollo di uno studio non era in atto al momento dell'approvazione del dispositivo, caso frequentemente riscontrato, si è osservata una latenza di 180 giorni prima che il protocollo fosse conformato. L'Agenzia ha segnalato per 99 PAS (44%) come progressi adeguati, 58 (26%) completi, 40 (18%) inadeguati, 12 (5%) studi pendenti, 9 (4%) altro e 13 (1%) come terminati. Lo stato di 2 PAS (1%) non era stato fornito. L'FDA non ha mai predisposto una warning letter, o una penale per ritardi dello studio, progressi inadeguati o altre questioni relative ad un PAS. Dei protocolli approvati, 41 (19%) è stato rivisto inseguito, compresi 29 (21%) degli studi in corso al momento della approvazione. La ricaduta più comune di un PAS dopo il suo completamento è stata la richiesta di variazioni dell'etichetta (n=31, 53%).

Gli autori evidenziano come l'imposizione di condurre studi da parte dell'FDA abbia coinvolto, tra il 2005 ed il 2011, meno di metà dei dispositivi che hanno raggiunto il mercato attraverso la premarket approval. Ritardi nell'avviare e completare studi sono risultati comuni. Sono limitate le informazioni sulle cause che hanno portato al ritardo dello studio e risultano molto variabili i dettagli forniti sulle ragioni che hanno portato ad imporre un PAS. Tra i limiti riconosciuti dagli autori al loro studio, primo tra tutti è riportata la mancanza di informazioni complete per molti studi sul sito web dell'FDA, rendendo così difficile trarre conclusioni sugli scopi scientifici degli studi, l'appropriatezza della numerosità del campione, le ragioni per il ritardo nell'iniziare lo studio, il perché molti studi avessero progressi inadeguati e le ricadute degli studi.

In conclusione gli autori affermano che i PAS hanno il potenziale di fornire informazioni addizionali per comprendere meglio le prestazioni di un dispositivo medico. Tuttavia, il piccolo numero di pazienti, il ritardo nel raggiungere un accordo sul protocollo, e la mancata accessibilità dei risultati potrebbe ridurre la loro utilità clinica. A causa della mancanza di informazioni sulle ricadute degli studi non è chiaro se il programma raggiunge gli obiettivi preposti. Migliorare la completezza e l'accessibilità dei PAS potrebbe portare a importanti risposte sulla sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici. Infine, per capire meglio le prestazioni di questi prodotti nella realtà clinica, questi studi dovrebbero essere integrati con altre fonti di informazioni.

Parole chiave: dispositivi medici, Postapproval Studies, sorveglianza postmarketing

Conflitto d'interesse: Uno degli autori dichiara di essere membro del Cardiovascular Devices Expert Panel dell'FDA. Un altro dichiara di essere Vice Presidente del Medical Device Innovation Consortium Board of Directors

Riferimento bibliografico:

Reynolds IS et al., Assessing the Safety and Effectiveness of Devices After US Food and Drug Administration Approval FDA-Mandated Postapproval Studies. JAMA Intern Med. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4194.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a
questo numero:

Andrea Ballerini (Università di Milano)
Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova)
Pierantonio Menna (Università Campus Bio-Medico di Roma)
Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa)
Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org



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 associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, 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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DI SCLAMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva

dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), 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.
