



## Newsletter numero 172 dell' 1.08.2015

**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

- Uso di contraccettivi orali combinati e rischio di tromboembolismo venoso: studi caso-controllo tramite i database QResearch e CPRD
- Trattamento con 3 mg di liraglutide per il controllo del peso corporeo: uno studio randomizzato e controllato.
- Update sulla gestione della nausea e del vomito chemioterapia-indotti - focus su palonosetron
- Prevenzione primaria con farmaci ipolipemizzanti e rischio a lungo termine di eventi vascolari in pazienti molto anziani: risultati di uno studio di coorte
- Valutazione randomizzata del controllo dell'uso di farmaci (MUR) in Italia fornita dai farmacisti di comunità usando l'asma come modello.
- Reazioni avverse sospette ai mezzi di contrasto in Campania: risultati di un monitoraggio post-marketing di 14 anni

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Nanoparticelle di selenio rosso e nanobastoncini di selenio grigio come rivestimenti antibatterici per dispositivi medici in PEEK
- Un'indagine trasversale sugli studi clinici post-marketing condotti dai produttori di dispositivi medici

**Uso di contraccettivi orali combinati e rischio di tromboembolismo venoso: studi caso-controllo tramite i database QResearch e CPRD***A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Gli studi su donne che assumono contraccettivi orali (pillola) sono numerosi e dimostrano l'esistenza di un aumentato rischio tromboembolico. D'altra parte non ci sono evidenze conclusive relative al rischio associato ai diversi trattamenti con contraccettivi orali combinati, soprattutto le formulazioni più nuove.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'associazione tra l'assunzione di contraccettivi orali in combinazione e il rischio di tromboembolismo venoso (VTE), aggiustando per comorbidità e altri fattori di confondimento. In particolare, gli autori hanno concentrato l'attenzione sulle preparazioni nuove o meno utilizzate.

Il protocollo dello studio è stato pubblicato precedentemente (BMJ Open 2014;4:e004499). In sintesi gli autori hanno effettuato 2 studi simili sul database CPR (versione gennaio 2014, che include 618 medici di base) e sul database QResearch (versione 38, che include 722 medici di base). Nei 2 database sono state identificate donne di età compresa tra i 15 e 49 anni, assegnate allo stesso medico di base tra il 2001 e il 2013.

Un caso di VTE è stato accoppiato fino a 5 casi controllo di donne della stessa età e seguite dallo stesso medico. La data di riferimento per i controlli sani è quella nella quale si è verificata la VTE del paziente a cui sono state associate. Se ad una donna potenzialmente usabile come controllo erano stati prescritti anticoagulanti 6 o più settimane precedenti la data di riferimento, la donna non è stata considerata come controllo nella possibilità che gli anticoagulanti fossero stati prescritti per un tromboembolismo non registrato. Sono state escluse anche donne sterilizzate, isterectomizzate, ovariectomizzate, in cinta o nei tre mesi successivi al parto. Infine, sono state escluse anche donne con prescrizioni ambigue (ad esempio, 2 o più prescrizioni di differenti contraccettivi orali in combinazione nel mese precedente la data di riferimento).

Una donna a cui erano stati prescritti contraccettivi orali durante l'anno precedente la data di riferimento è stata considerata come donna che assumeva contraccettivi orali. Sono stati considerati contraccettivi combinati che prevedevano la somministrazione di noretisterone, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodene, and drospirenone. È stato considerato anche l'uso del ciproterone, un ormone utilizzato nel trattamento dell'acne, perché questo farmaco viene anche usato come contraccettivo. Tra i fattori confondenti è stata considerato l'utilizzo dei contraccettivi basati solo sull'utilizzo dei progestinici e contraccettivi ormonali non orali (impianti, iniezioni, cerotti transdermici, strumenti contraccettivi intra-uterini e intra-vaginali). La distanza tra VTE e uso dei contraccettivi orali combinati è stata categorizzata come segue: inferiore a 28 giorni, compresa tra 29 giorni e 365 giorni, superiore a un anno. È stata anche considerata la durata dell'esposizione: esposizione breve (1-84 giorni), esposizione lunga (>84 giorni). Infine è stata considerata anche la dose di estrogeni: bassa (20 microgrammi/die) e normale (30-40 microgrammi/die). Le 7 donne che assumevano 50 microgrammi/die sono state considerate insieme a quelle che assumevano una dose normale.

I fattori confondenti considerati sono stati: tumore, insufficienza cardiaca congestizia, vene varicose, malattie cardiovascolari, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, insufficienza renale cronica, asma, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, malattia di Crohn o colite ulcerosa, disturbi della coagulazione e ovaio policistico. Sono state anche escluse donne con eventi traumatici o che avevano portato all'immobilizzazione, entro 6 mesi dalla data di riferimento. L'analisi è stata aggiustata per BMI come variabile continua, stato di fumatrice (fumatrice in tre categorie -1-9, 10-19, >20 sigarette/die-, ex-fumatrice, non fumatrice). Anche l'assunzione di alcol è stata considerata come fattore confondente (fino a 2 drink/die, più di 2 drink/die, non bevitrice, ex-bevitrice). Un altro fattore di confondimento considerato è stata la razza.

Gli autori hanno identificato 7334 VTE in un registro e 8211 nell'altro. L'incidenza di VTE è risultata uguale a 5.9% (95% CI 5,7-6) nel registro CPRD e 6,1 (95% CI 6-6,3) nell'altro registro. Dopo aver accoppiato i casi di VTE con i rispettivi controlli, l'analisi finale ha incluso 5062 casi di VTE accoppiati a 19638 controlli, e 5500 VTE accoppiati a 22396 controlli nei 2 database. Le VTE si sono presentate nel 58-57% dei casi solo come trombosi delle vene

profonde, nel 32-29% dei casi come embolia polmonare e nel 10-13% come altri tipi di VTE. L'età media delle donne è risultata uguale a 38-39 anni e le fumatrici sono risultate più numerose nel gruppo delle pazienti con VTE che nel gruppo controllo (27% vs 21%). Le donne con fattori di rischio erano di più nel gruppo delle pazienti con VTE che nel gruppo controllo (47% vs 27-26%). A circa il 50% delle donne con VTA è stata prescritta una terapia anticoagulante.

Il 29-26% (nei due database) delle donne incluse nello studio assumevano contraccettivi orali. L'uso del levonorgestrel è diminuito durante lo studio (dal 15-13% al 11-10% della popolazione considerata) mentre l'uso dei progestinici da soli come contraccettivi orali è aumentato dal 3 al 7%.

Nel corso dell'anno precedente la data di riferimento, 30-28% delle pazienti con VTA e 18-16% delle donne controllo hanno avuto almeno 1 prescrizione di anticoncezionali orali. La maggior parte erano utilizzatrici abituali (84% delle pazienti VTE e 79-77% delle donne controllo). Analizzando in modo combinato i due studi, l'uso di qualsiasi contraccettivo orale era associato con un aumento significativo del rischio di VTE (OR 2,97, 95% CI 2,78-3,17) rispetto alle donne non esposte agli anticoncezionali nell'ultimo anno. Il rischio è risultato diverso tra i diversi farmaci prescritti. Da questo punto di vista si possono considerare 2 gruppi: quelli con un rischio di VTE uguale a circa 2,5 (noretisterone, levonorgestrel, and norgestimato, con differenze di rischio tra loro non significative) e quelli con un rischio uguale a circa 4 (desogestrel, gestodene, drospirenone, and ciproterone). Le differenze di rischio tra i diversi dosaggi degli estrogeni (noretisterone, desogestrel, and gestodene) non sono risultate significative. Per il levonorgestrel, è stato osservato un rischio significativo aumentato nelle nuove utilizzatrici e nelle pazienti che riprendevano il trattamento dopo un periodo di sospensione (OR 3,38, 95% CI 2,86-3,99 vs 2,16, 95% CI 1,97-2,38,  $P < 0,001$ ). Se nell'analisi veniva considerato il BMI, il rischio aumentava tra il 7 e il 10%. Gli altri fattori di rischio non aumentavano in modo significativo il rischio di VTE, ma se questi venivano considerati tutti insieme, il rischio aumentava tra il 13% e il 25%.

Quando l'aumento di rischio è stato considerato solo nelle donne che avevano assunto anticoagulanti in seguito alla diagnosi di VTE, nel primo gruppo la OR è passata da circa 2,5 a circa 3 e nel secondo gruppo la OR è passata da circa 4 a circa 6 con un aumento di rischio più spiccato nel secondo gruppo (compreso tra il 40 e il 78%) che nel primo (compreso tra l'8 e il 40%). Quando l'aumento di rischio è stato considerato solo nelle donne senza fattori di rischio (VTE idiopatica) la OR è leggermente aumentata sia nel primo gruppo (da circa 2,5 a circa 2,8) che nel secondo gruppo (da circa 4 a circa 4,5). Il rischio è risultato leggermente più alto anche con l'aumentare dell'età.

I risultati sono risultati simili nei 2 database analizzati con l'eccezione del norgestimato che ha dimostrato una eterogeneità significativa nelle due analisi ( $I^2=89\%$ ,  $P=0,003$ ).

In conclusione, lo studio ha dimostrato che il numero di casi di VTE dovuti al trattamento di 10000 donne con anticoncezionali orali combinati è uguale a 6 per il levonorgestrel e norgestimato (che sale a 7 nelle donne sopra i 25 anni), a 14 per il desogestrel e ciproterone nell'intera popolazione, a 17 per drospirenone, desogestrel e ciproterone nelle donne sopra i 25 anni.

Punti a favore di questo studio sono la numerosità delle donne osservate (derivante dai due database britannici con più pazienti), il numero di anni considerato (13) e l'aver analizzato un numero superiore di fattori di confondimento.

Siccome l'esposizione è basata sulla prescrizione, rimane un piccolo dubbio sull'effettiva esposizione della donna all'anticoncezionale. Infatti, secondo uno studio americano, il 19% delle donne a cui viene prescritto un anticoncezionale sospendono il trattamento entro 6 mesi. Si tratta più comunemente di giovani donne. Un altro fattore di incertezza consiste nella possibilità che hanno le donne britanniche di ottenere la pillola dai servizi contraccettivi (circa il 7% delle donne sotto i 25 anni che assumono anticoncezionali e 1,6% delle donne sopra i 25 anni). D'altra parte, queste donne venendo considerate come non esposte tendono a sottostimare e non a sovrastimare il dato.

Il dato sulle donne che assumono anticoagulanti deve essere considerato con prudenza. Ad esempio, potrebbe essere spiegato dall'inclusione tra le diagnosi di VTE di quadri incerti, per cui a queste pazienti non viene prescritta la terapia anticoagulante. Quindi, si potrebbe affermare che l'aumento di rischio osservato nelle pazienti trattati con anticoagulanti è il vero rischio degli anticoncezionali orali.

Susan Jick, della Boston University School of Public Health, commenta che l'aumentato rischio di tromboembolismo delle pillole di seconda generazione è noto da tempo e che questo studio conferma un aumentato rischio di VTE di 2,5. L'importante novità dello studio è l'aver evidenziato che numerosi nuovi farmaci, inclusi desogestrel, gestodene, cyproterone e drospirenone conferiscono un rischio ancora superiore, nonostante siano il frutto di ricerche atte a trovare anticoncezionali più sicuri per la donna. Lo studio è stato pensato per ottenere dati meno influenzati da fattori confondenti ed è sufficientemente grande da permettere conclusioni certe.

Per quanto riguarda i dati sulle donne trattate con anticoagulanti, Jick, in accordo con gli autori, ritiene che i veri eventi tromboembolici siano sempre seguiti dal trattamento anticoagulante, come sostenuto da Lidegaard e colleghi in uno studio che giunge a conclusioni simili a quelle raggiunte da Vinogradova et al. (BMJ 2011;343:d6423).

In conclusione, Jick ritiene che questo studio e lo studio sopra citato dimostrano chiaramente come i nuovi anticoncezionali hanno un rischio tromboembolico 2 volte superiore rispetto alla seconda generazione, dimostrando l'incostanza degli studi che suggerivano una superiorità di queste molecole rispetto a quelle di vecchie relativamente al profilo della sicurezza.

In conclusione, in questo studio effettuato sulla popolazione britannica, il rischio di tromboembolismo venoso (VTE) associato all'uso di contraccettivi orali combinati è risultato superiore per le preparazioni più nuove rispetto ai farmaci della seconda generazione, con l'eccezione del norgestimato.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** contraccettivi orali femminili in associazione, tromboembolismo venoso.

#### Riferimenti bibliografici

Vinogradova Y. et al. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 2015 May 26;350:h2135. doi: 10.1136/bmj.h2135.

Jick S. Fresh evidence confirms links between newer contraceptive pills and higher risk of venous thromboembolism

Important insights for women and their doctor. BMJ 2015;350:h2422 doi: 10.1136/bmj.h2422.

### Trattamento con 3 mg di liraglutide per il controllo del peso corporeo: uno studio randomizzato e controllato

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'aumento del tasso di obesità, con gravi conseguenze per la salute, è comunemente associato al triplicare della prevalenza del diabete di tipo 2. La riduzione del peso corporeo tra il 5 e il 10% sembra ridurre le complicanze legate all'obesità; tuttavia, risulta difficile mantenere il peso sotto controllo soltanto tramite interventi che agiscano sullo stile di vita. Liraglutide, un analogo del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1), è stato approvato alla dose giornaliera di 1,8 mg nel trattamento del diabete di tipo 2. Tale farmaco è associato a perdita di peso dose-dipendente fino a 3 mg e dovuta ad una riduzione dell'appetito e della richiesta energetica, piuttosto che all'aumento del consumo di energia.

Il presente studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di liraglutide, iniezione subcutanea alla monodose di 3 mg/die, in aggiunta ad una dieta ipocalorica e ad un aumento dell'attività fisica, nel controllo del peso corporeo in pazienti in sovrappeso o obesi non diabetici.

Lo studio controllato e randomizzato ha reclutato tra Giugno 2011 e Marzo 2013 in 191 centri dislocati in 27 paesi tra i 5 continenti uomini e donne di età uguale o superiore ai 18 anni con un peso corporeo stabile e un BMI  $\geq 30$  o con un BMI  $\geq 27$  nei pazienti con dislipidemia o ipertensione, trattate o meno. Sono stati esclusi i pazienti con diabete di tipo 1 o 2, quelli in trattamento con farmaci che causano un aumento o una perdita significativa di peso, quelli

precedentemente sottoposti a chirurgia bariatrica, pazienti con storia di pancreatite, disturbi depressivi maggiori o altri disordini psichiatrici gravi, con storia personale o familiare di neoplasia endocrina multipla di tipo 2 o storia familiare di carcinoma midollare tiroideo. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati (tramite telefono o computer) in rapporto 2:1 a ricevere iniezioni subcutanee giornaliere di liraglutide, partendo da una dose di 0,6 mg con un incremento settimanale di 0,6 mg fino a raggiungere il dosaggio di 3 mg, o a placebo. Pazienti, ricercatori e sponsor erano all'oscuro del trattamento assegnato. I pazienti sono stati raggruppati in base al loro stato prediabetico al momento dello screening e in base al BMI ( $\geq 30$  vs.  $< 30$ ). Dopo 56 settimane di trattamento, i pazienti nel gruppo attivo che erano in stato prediabetico allo screening sono stati ulteriormente randomizzati, in rapporto 1:1, a continuare il trattamento o passare al placebo per 12 settimane per valutare la continuità dell'efficacia del trattamento anche dopo la sua interruzione e per stimare eventuali problemi relativi alla sicurezza post-trattamento. I pazienti nel gruppo placebo restavano nel medesimo gruppo.

I pazienti sono stati valutati ad intervalli di 2 settimane fino alla settimana 8, quindi ogni 4 settimane fino alla settimana 44 e poi di nuovo alle settimane 50, 56, 58, 60, 64, 68, 70. Tutti i pazienti indistintamente ricevevano una consulenza mensile sui cambiamenti del loro stile di vita. I pazienti che interrompevano precocemente lo studio sono stati invitati a ritornare alla settimana 56 per misurare il peso corporeo e registrare eventuali eventi avversi.

I tre endpoint primari prestabiliti, valutati alla settimana 56, comprendevano la variazione di peso corporeo dal basale, la proporzione di pazienti che raggiungevano una perdita di peso di almeno il 5% e la proporzione di pazienti che superavano il 10% di perdita di peso corporeo.

Gli endpoint secondari includevano variazioni dal basale del BMI, della circonferenza vita, dei parametri per il controllo glicemico, cardiometabolico e della qualità della vita in termini di salute, valutata tramite diversi questionari secondo i quali punteggi elevati corrispondevano ad una migliore qualità della vita: il "Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey", "Impact of Weight on Quality of Life-Lite" e il "Treatment Related Impact Measure-Weight". È stata anche valutata la proporzione di pazienti che variava l'uso dei farmaci lipidemizzanti e antiipertensivi.

In termini di sicurezza è stata focalizzata l'attenzione sugli eventi avversi più frequenti nei pazienti obesi e quelli più associati alla classe di farmaci a cui appartiene liraglutide: su 17 tipi di eventi avversi, 9 sono stati valutati in maniera prospettica e indipendente da esperti all'oscuro del trattamento assegnato. Sono stati riportati gli eventi avversi che si sono manifestati nel corso delle 56 settimane di studio con comparsa all'inizio del trattamento o dopo il primo giorno di trattamento e non oltre 14 giorni dall'ultimo giorno di trattamento.

Su un totale di 3731 pazienti randomizzati, in aggiunta a modifiche dello stile di vita, 2847 pazienti sono stati trattati con liraglutide alla dose giornaliera di 3 mg e 1244 con placebo.

Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale erano simili tra i due gruppi.

Oltre il 70% dei pazienti con liraglutide ( $n= 1789$ ) ha completato le 56 settimane di trattamento rispetto ad un quasi 65% dei pazienti con placebo ( $n= 801$ ). Una fetta più ampia di pazienti con liraglutide ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi rispetto a quelli con placebo (9,9%,  $n= 246$  vs. 3,8%,  $n= 47$ ), mentre una percentuale più piccola di questi pazienti rispetto a quelli trattati con placebo ha interrotto a causa di inefficacia terapeutica (0,9%,  $n=23$  vs. 2,9%,  $n= 36$ ) o hanno ritirato il proprio consenso.

Dopo 56 settimane di trattamento, i pazienti trattati con liraglutide hanno perso in media l'8% del loro peso corporeo, pari a 8,4 kg ( $SD\pm 7,3$ ), rispetto ad una riduzione media del 2,6%, pari a 2,8 kg ( $\pm 6,5$ ), nel gruppo placebo.

Una percentuale maggiore di pazienti trattati con liraglutide rispetto a quelli trattati con placebo ha perso almeno il 5% di peso corporeo (63,2% vs. 27,1%), più del 10% (33,1% vs. 10,6%) e più del 15% (14,4% vs. 3,5%). In generale, circa il 92% dei pazienti trattati con liraglutide e circa il 65% dei pazienti nel gruppo placebo hanno registrato un calo ponderale. Inoltre, i pazienti nel gruppo attivo hanno raggiunto una riduzione maggiore della circonferenza vita e del BMI rispetto ai pazienti in placebo.

Le analisi di sensibilità hanno confermato la superiorità di liraglutide sul placebo rispetto agli endpoint primari. Liraglutide sembra essere meno efficace in pazienti con un BMI medio  $\geq 40$ .

In termini di efficacia sul controllo glicemico, il trattamento con liraglutide rispetto al placebo è risultato associato ad una maggiore riduzione dell'emoglobina glicata, del glucosio e

dell'insulina a digiuno e, durante il test di tolleranza glucidica, ad un abbassamento della glicemia ed un aumento dei livelli di insulina e peptide-C. L'effetto era più evidente nei pazienti prediabetici ( $P < 0,001$ ).

I valori pressori sistolici e diastolici sono maggiormente diminuiti nel gruppo attivo rispetto al placebo, così come tutte le misurazioni dei livelli lipidici a digiuno, dei livelli della proteina C reattiva, dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e di adiponectina.

In termini di qualità della vita rispetto alla salute, il trattamento con liraglutide è stato associato ad un punteggio più alto per tutti i questionari rispetto al placebo, nonostante un punteggio più basso relativamente all'esperienza in termini di reazioni avverse.

Relativamente al profilo di sicurezza, gli eventi avversi più frequenti nel gruppo trattato con liraglutide sono stati di natura gastrointestinale, il 94% dei quali di gravità medio/ moderata. Tali eventi sono stati la causa principale di interruzione dello studio in questo gruppo di pazienti. Nausea e vomito erano i sintomi più diffusi che si sviluppavano per lo più tra la quarta e l'ottava settimana. L'incidenza di eventi avversi gravi era più alta nel gruppo trattato, ma dei tre decessi registrati due si sono verificati nel gruppo placebo.

I disturbi alla colecisti erano più comuni nel gruppo trattato che in quello placebo (3,1 eventi vs. 1,4 eventi per 100 anni persona, rispettivamente). La maggior parte dei pazienti con colelitiasi e colecistite hanno subito una colecistectomia d'elezione, ma hanno reintrodotta il trattamento dopo l'operazione. Sono stati registrati 11 casi di pancreatite, 10 dei quali nel gruppo attivo. Sei casi di pancreatite associata a calcoli biliari si sono verificati nel gruppo attivo, confermati dalla presenza di calcoli biliari e/o aumento di almeno tre volte dei livelli più alti di alanina aminotransferasi. Nonostante siano stati registrati aumenti (non superiori a 3 volte i livelli normali) dell'attività della lipasi e dell'amilasi nel gruppo attivo, i valori predittivi di aumento degli enzimi isolati erano bassi.

Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di incidenza di neoplasie confermate, eccetto una differenza in termini assoluti del numero di carcinoma maligni o premaligni della mammella, nè in termini di disturbi mentali.

In conclusione, in pazienti non diabetici in sovrappeso o obesi il trattamento con una dose unica giornaliera di 3 mg di liraglutide in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed ad un aumento dell'attività fisica è associato ad un aumento della perdita di peso e ad un miglioramento dei fattori di rischio cardiometabolici, lipidici e glicemici, oltre che della qualità della vita.

#### Riferimento bibliografico

Xavier Pi-Sunyer, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.

#### Update sulla gestione della nausea e del vomito chemioterapia-indotti – focus su palonosetron

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La nausea e il vomito chemioterapia-indotti (CINV) sono considerati i principali effetti avversi della chemioterapia citotossica e possono influire notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti essendo anche responsabili d'interruzione o abbandono del trattamento. La somministrazione di un regime antiemetico profilattico sicuro ed efficace è, quindi, importante per i pazienti attuali e futuri a rischio di CINV. Gli studi clinici sugli antiemetici in cui sono stati utilizzati antagonisti dei recettori della serotonina di prima generazione (5-HT<sub>3</sub>RA) hanno concluso che, anche se sono riusciti a limitare i tassi di vomito, la nausea rimaneva costante soprattutto nella fase più tardiva. Nonostante l'introduzione di agenti antiemetici più efficaci, nausea e vomito rimangono una complicazione significativa della chemioterapia. Un nuovo 5-HT<sub>3</sub>RA chiamato palonosetron è stato sviluppato e approvato dalla FDA (US Food and Drug Administration) per il trattamento dell'emesi tardiva.

Obiettivo dello studio è stato esaminare i dati della letteratura pubblicati su palonosetron in riferimento a efficacia, farmacologia, tollerabilità, sicurezza e outcome derivati dai pazienti.

È stata condotta una ricerca bibliografica utilizzando Ovid MEDLINE e EMBASE. Gli studi sono stati sottoposti a screening per almeno uno dei seguenti endpoint comuni: CR (risposta completa), CC (completo controllo), no nausea, no emesi, o nessun farmaco di supporto. Gli studi sono stati ulteriormente stratificati attraverso l'inclusione di fase acuta (entro 24 h) o ritardata (da 24 h a 5 gg). Un totale di 818 articoli della letteratura è stato esaminato per una potenziale inclusione. La ricerca nella letteratura ha identificato 32 articoli. Di questi, 6 articoli si riferivano alla farmacologia di palonosetron. Gli articoli che si riferivano alla sicurezza e all'efficacia sono stati i seguenti: 10 articoli si riferivano a palonosetron da solo; 10 discutevano sulla sicurezza e l'efficacia di palonosetron in combinazione con desametasone; 6 discutevano sulla sicurezza e l'efficacia di palonosetron in combinazione con aprepitant e desametasone; 2 discutevano sulla sicurezza e l'efficacia di NEPA (netupitant e palonosetron). Le caratteristiche farmacocinetiche di palonosetron riscontrate sono state le seguenti: le concentrazioni plasmatiche massime medie ( $C_{max}$ ) e l'area sotto la curva tempo-concentrazione ( $AUC_{0-\infty}$ ) sono generalmente aumentate in modo dose-dipendente. Allo stesso modo, Eisenberg et al ha mostrato la stessa tendenza in 35 malati di cancro, con  $AUC_{0-\infty}$  e  $C_{max}$  che andavano da 13,8 a 957 ng·h/mL e 0,89-336 ng/ml, rispettivamente, quando somministrate dosi di 1-90 µg/kg di palonosetron. Tre studi che hanno coinvolto pazienti sani e uno studio che ha coinvolto pazienti malati di cancro hanno rilevato che la clearance totale ( $CL_T$ ) per palonosetron era bassa. Inoltre, i livelli del volume di distribuzione ( $V_D$ ) per entrambe le popolazioni in tutti gli studi sono stati elevati, indicando un elevato partizionamento nei tessuti. Nel 2003, Eisenberg et al ha condotto uno studio dose-ranging in pazienti che ricevevano HEC (highly emetogenic chemotherapy) per determinare l'efficacia e la sicurezza di palonosetron. Un totale di 161 pazienti è stato arruolato, con dosi comprese tra 0,3-90 µg/kg. In generale, quelli che hanno ricevuto dosi più basse di palonosetron hanno mostrato una risposta inferiore rispetto a quelli che hanno ricevuto dosi più elevate. CRs sono state presentate da circa il 50% dei pazienti per ciascun gruppo che ha testato la dose maggiore, mentre solo il 26% dei pazienti nel gruppo che ha testato il dosaggio più basso ha raggiunto una CR. Una serie di studi di Fase II ha esaminato l'uso di palonosetron da solo per la prevenzione della CINV. All'interno di ogni studio, l'uso di altri antiemetici era vietato. Questo studio ha suggerito che palonosetron è efficace nel prevenire la CINV per i pazienti trattati con LEC, chemioterapia a basso potere emetogeno. Un altro studio ha valutato l'efficacia di palonosetron in 74 pazienti con linfoma non-Hodgkin aggressivo che hanno ricevuto MEC, chemioterapia a moderato potere emetogeno. Durante la fase acuta, 90,7% dei pazienti ha riferito una CR, mentre 88,4% dei pazienti ha riportato una CR durante la fase tardiva. CC è stata osservata nell'89,5% dei pazienti durante la fase acuta e nell'84,9% nella fase tardiva. Uno studio di fase III ha confrontato diversi dosaggi di palonosetron orale rispetto palonosetron IV. La proporzione di CR osservate nella fase acuta era superiore per tutte le dosi somministrate per via orale, con la massima risultante dalla dose di 0,25 mg (70,1%). Nella fase tardiva, tuttavia, una maggiore proporzione di CR è stata osservata nei pazienti che hanno ricevuto palonosetron IV. In un altro studio di valutazione dell'efficacia e della sicurezza di palonosetron rispetto a dolasetron sono stati randomizzati 569 soggetti ed è stato concluso che una singola dose di palonosetron è più efficace di una singola dose di dolasetron sia nella fase acuta sia tardiva della profilassi della CINV in pazienti trattati con MEC. Gralla et al. ha comparato palonosetron rispetto ad ondansetron su un totale di 563 soggetti che sono stati randomizzati a ricevere sia palonosetron sia ondansetron. Lo studio ha suggerito che 0,25 mg di palonosetron è stato più efficace di 32 mg di ondansetron nella prevenzione della CINV acuta e tardiva. L'efficacia di palonosetron nei pazienti con linfoma non-Hodgkins sottoposti a MEC è stata valutata in uno studio di Fase IV. I pazienti hanno ricevuto 0,25 mg di palonosetron che ha mostrato di controllare la CINV sia nella fase acuta sia ritardata anche in questo gruppo di pazienti. Tra gli altri studi sono da menzionare quello di Mattiuzzi et al condotto su 143 pazienti con leucemia mieloide acuta trattati con HEC in cui è stato osservato che palonosetron 0,25 mg ha consentito delle buone CR durante la fase tardiva, tuttavia, la differenza non è stata significativa. Dong et al ha invece comparato palonosetron e ondansetron in 89 soggetti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) trattati con HEC e suggerisce che palonosetron è molto più efficace nel prevenire la nausea ed il vomito tardivi rispetto a ondansetron in questi pazienti. Per quanto riguarda la valutazione degli eventi avversi, palonosetron ha dimostrato di essere sicuro e tollerabile; la maggior parte dei pazienti che ha avuto eventi avversi li ha riferiti come lievi o moderati, mentre i sintomi più

gravi sono stati considerati non correlati con il farmaco in studio. I sintomi più comuni sono stati: costipazione, cefalea, stanchezza e vertigini. Il maggiore svantaggio degli 5-HT<sub>3</sub>RA di prima generazione è il prolungamento dell'intervallo QT. Studi hanno mostrato che le alterazioni del QT riportate per palonosetron non sono statisticamente significative rendendo meno relativo l'uso in pazienti affetti da patologie cardiache. Studi condotti sulla somministrazione di palonosetron in combinazione con desametasone hanno suggerito la presenza di tassi più elevati di CR durante la fase acuta anche se non significativi. Studi condotti sull'efficacia della combinazione di palonosetron con desametasone e aprepitant in pazienti trattati con HEC hanno suggerito che tale associazione non migliora significativamente la CINV con tassi di CR simili rispetto a combinazioni con altri 5-HT<sub>3</sub>RA. Infine, pochi studi sono stati condotti per valutare l'efficacia di un nuovo NK-1 RA chiamato netupitant in combinazione con palonosetron (NEPA) per migliorare il controllo della CINV; NEPA a qualunque dosaggio testato aumenta la capacità di prevenire la CINV sia nella fase acuta sia tardiva. È chiara la necessità di identificare le più promettenti combinazioni di antiemetici, specialmente per i pazienti trattati con HEC.

Palonosetron rappresenta un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata per il trattamento della CINV. Diversi studi hanno esaminato la sua efficacia dimostrando la sua superiorità rispetto ai trattamenti antiemetici attualmente usati e la sua capacità di prevenire l'emesi sia acuta che ritardata.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

**Parole chiave:** CINV, palonosetron, 5-HT<sub>3</sub>RA.

**Riferimenti bibliografici:**

Zhou M et al. Update on the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting - focus on palonosetron. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 May 5;11:713-29. doi: 10.2147/TCRM.S68130. eCollection 2015.

**Prevenzione primaria con farmaci ipolipemizzanti e rischio a lungo termine di eventi vascolari in pazienti molto anziani: risultati di uno studio di coorte**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Nei paesi ad alto reddito è in crescita l'insorgenza di eventi vascolari nelle persone di età superiore ad 85 anni. Per tali soggetti, l'evidenza del beneficio farmacologico, in particolare con farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare, è incerta poiché in molti studi clinici sono arruolati prevalentemente pazienti di età inferiore ai 70 anni.

Le più recenti linee guida per il trattamento dell'ipercolesterolemia non raccomandano il trattamento con statine nei pazienti di età > 75 anni senza la presenza di una patologia aterosclerotica, mentre nella pratica clinica ciò avviene comunemente. Dati i limitati studi clinici sugli effetti dei farmaci ipolipemizzanti nella prevenzione primaria di eventi vascolari nei pazienti più anziani, è importante condurre studi osservazionali in questa particolare fascia d'età.

La finalità del presente studio è stata quella di valutare l'associazione tra l'uso dei farmaci ipolipemizzanti e il rischio di incidenza di eventi vascolari in una coorte di soggetti non ospedalizzati e di età superiore ai 65 anni per un periodo di 9 anni.

È stato condotto uno studio di coorte prospettico selezionando i pazienti non istituzionalizzati e di età > 65 anni, arruolati nell'ambito del *Three-City study*, quest'ultimo avente lo scopo di valutare l'associazione tra patologie vascolari e rischio di demenza. Tra marzo 1999 e marzo 2001, sono state arruolate 9294 persone, di cui 1439 non eleggibili per lo studio in quanto aventi al basale una storia di patologia coronarica (n=1017), ictus (n=330) o entrambi gli eventi vascolari (n=92). Sono stati, inoltre, esclusi i pazienti trattati con altri farmaci ipolipemizzanti, oltre a statine e fibrati (n=113). Poiché tra i 7742 pazienti rimanenti, 258



(3,3%) sono stati persi al follow-up, sono stati selezionati alla fine per lo studio 7484 pazienti. I dati raccolti, mediante intervista da parte di un infermiere o un psicologo, hanno riguardato le caratteristiche sociodemografiche dei pazienti (istruzione, occupazione e reddito), lo stile di vita (fumo, uso di alcool e alimentazione), l'altezza, il peso, la funzionalità cognitiva complessiva, un'eventuale condizione di disabilità o stato di depressione. Precedenti storie di patologie cardiovascolari hanno riguardato coronaropatia, ictus, aritmie ed arteriopatia periferica. Ad ogni follow-up, l'intervistatore ha richiesto informazioni in merito a tutti i farmaci assunti nel mese precedente (con presa visione delle prescrizioni e delle confezioni di farmaci). I farmaci ipolipemizzanti con codice ATC C10A inclusi sono stati statine, fibrati ed altri, come sequestranti degli acidi biliari o derivati dell'acido nicotinico (questi ultimi non considerati nello studio), e farmaci antitrombotici e antipertensivi. Ad ogni visita, è stato anche richiesto circa l'insorgenza di qualsiasi evento grave o ammissione ospedaliera rispetto all'ultima visita. Per quelli che hanno riportato un evento coronarico o ictus, sono state raccolte tutte le informazioni cliniche dalle cartelle cliniche e dalle interviste fatte al medico curante, all'infermiere (in caso di ospedalizzazione) o ai familiari. Un gruppo di esperti ha valutato tutti i dati e classificato ogni evento secondo l'ICD-10 (*International Classification of Diseases, 10th revision*). Gli eventi cardiaci inclusi sono stati: accesso ospedaliero per angina, infarto miocardico, morte cardiovascolare, dilatazione coronarica con "palloncino" e bypass coronarico. Dati relativi a immagini cerebrali sono state disponibili per l'80% dei casi di ictus validati e, quando non disponibili, la diagnosi è stata eseguita sulla base di segni e sintomi.

L'analisi statistica è stata condotta descrivendo le caratteristiche della coorte in studio in base all'assunzione di farmaci ipolipemizzanti al basale. Sono stati confrontati gli utilizzatori di farmaci ipolipemizzanti rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di statine rispetto agli utilizzatori di fibrati ed è stata valutata l'associazione tra gli eventi vascolari e i classici fattori di rischio vascolare. Il modello proporzionale di Cox è stato utilizzato per calcolare gli *Hazard Ratios* (HR con IC al 95%) dell'associazione tra eventi vascolari e uso di farmaci ipolipemizzanti, considerando i non assuntori di tali farmaci come gruppo di riferimento. È stato stimato l'HR per ogni evento vascolare maggiore fatale e non fatale (sindrome coronarica e ictus) e per ogni tipo di evento separatamente, usando come variabile indipendente l'uso di ogni farmaco ipolipemizzante (statine e fibrati). Se un partecipante presentava eventi cardiovascolari multipli, durante i follow-up, è stata considerata solo la data del primo evento nella stima del rischio complessivo. È stato, inoltre, utilizzato un primo modello di analisi, aggiustato per sesso e centro di studio, usando l'età come scala del tempo. Nel secondo modello multivariato, l'analisi è stata corretta per i seguenti potenziali fattori di confondimento: diabete (sì, no), indice di massa corporea (<25, 25-29, ≥30), fumo (mai, in passato, in corso), uso di alcool (mai, in passato, in corso), ipertensione (sì, no), aritmia (sì, no), uso di farmaci antitrombotici (sì, no), livelli di trigliceridi e rapporto tra LDL/HDL. È stata condotta anche un'analisi di sensibilità ed è stato costruito un modello basato sull'*high dimensional propensity score* (hdPS), tenendo conto di diverse covariate e fattori di confondimento. È stato calcolato l'HR per la morte negli utilizzatori di farmaci ipolipemizzanti in confronto ai non utilizzatori, per l'ictus nei partecipanti senza precedenti eventi cardiaci durante i follow-up e viceversa; infine, il rischio totale di eventi vascolari in associazione all'uso di farmaci ipolipemizzanti nell'intera coorte del *Three-City study* (cioè senza escludere i partecipanti che hanno riportato un evento vascolare al basale).

Tra i 7484 partecipanti (età media 73,9 anni, 63% donne), 2048 (27,4%) hanno riferito di assumere farmaci ipolipemizzanti (13,5% statine e 13,8% fibrati) al basale. Tra gli utilizzatori di fibrati, 755 (73%) utilizzavano fenofibrato; invece, simvastatina (390; 38%) e pravastatina (236; 23%) erano i principi attivi più usati tra le statine. Cinque partecipanti hanno assunto entrambe le classi di farmaci. In confronto ai non utilizzatori, gli assuntori di ipolipemizzanti erano più giovani, maggiormente di sesso femminile, con un più basso livello di istruzione, ma con un profilo di rischio vascolare più alto. Gli utilizzatori di farmaci ipolipemizzanti avevano livelli di pressione e indice di massa corporea più alti; con maggiore frequenza presentavano, inoltre, ipertensione, diabete, disturbi del ritmo cardiaco e facevano un uso maggiore di farmaci antipertensivi e antitrombotici. Il quadro lipidico (colesterolo totale, LDL e trigliceridi) era significativamente migliore negli utilizzatori che nei non utilizzatori, sia nel caso delle statine che dei fibrati. Gli assuntori di fibrati erano più anziani, riferivano un minor consumo di alcool, avevano livelli di pressione arteriosa diastolica più bassa e assumevano di meno trattamenti antitrombotici rispetto agli utilizzatori di statine.

Durante il periodo medio di follow-up di 9,1 anni, sono stati diagnosticati 732 eventi cardiovascolari di prima insorgenza non fatali (527) e fatali (205): 440 eventi coronarici (per un follow-up totale di 60.869 persona/anni) e 292 ictus (per un follow-up totale di 61.727 persona/anni). Il tasso di incidenza crudo per 100 persona/anni era di 0,72 per eventi coronarici e di 0,47 per ictus. Tra i casi di ictus, 227 erano di natura ischemica, 57 emorragica e 8 non definita. L'aumentato rischio di ictus o sindrome coronarica è stato associato ai classici fattori di rischio: età avanzata, sesso maschile, pressione arteriosa elevata, diabete e alto indice di massa corporea. Anche l'uso di farmaci antipertensivi o antitrombotici è stato associato all'insorgenza di sindrome coronarica o ictus. Per i farmaci antipertensivi, l'HR è stato di 1,50 (IC al 95%: 1,24-1,82) per la sindrome coronarica e di 1,45 (1,14-1,83) per l'ictus. Il rischio di sindrome coronarica era aumentato nei partecipanti con livelli più alti di colesterolo totale, LDL o trigliceridi e più bassi di HDL. Non è stata osservata alcuna relazione tra il quadro lipidico al basale e il rischio di ictus. In particolare, il rischio di ictus (totale o ischemico) non risultava aumentato nei soggetti con elevati livelli di trigliceridi.

Non è stata, inoltre, osservata alcuna associazione tra incidenza totale di eventi vascolari e uso di farmaci ipolipemizzanti, sia considerando l'uso di qualsiasi farmaco (modello multivariato: HR=0,91; 0,76-1,09) sia quello di statine e fibrati separatamente. Tuttavia, è stato messo in evidenza uno schema di associazioni contrastante a seconda del tipo di evento. Nel caso della sindrome coronarica, il rischio è stato più basso negli utilizzatori di farmaci ipolipemizzanti (HR=1,12; 0,90-1,40) in confronto ai non utilizzatori; la riduzione del rischio di ictus era, invece, simile per i gruppi statine e fibrati. L'HR per l'ictus ischemico ed emorragico negli utilizzatori di ipolipemizzanti era di 0,63 (0,45-0,84) e 0,72 (0,37-1,42). La mortalità da tutte le cause era più bassa negli utilizzatori di farmaci ipolipemizzanti rispetto ai non utilizzatori (HR=0,92; 0,67-1,25).

Tra i partecipanti che non hanno riportato alcuna variazione nell'assunzione o non di farmaci ipolipemizzanti durante i primi 7 anni di follow-up (cioè gli utilizzatori regolari rispetto ai non utilizzatori), l'HR per l'ictus negli utilizzatori è stato di 0,56 (0,37-0,85). Questa analisi non ha mostrato alcuna associazione significativa tra il rischio di sindrome coronarica e uso di ipolipemizzanti (HR=1,22; 0,89-1,66). L'analisi stratificata per età, sesso, indice di massa corporea, ipertensione, pressione sistolica e livelli di trigliceridi non ha evidenziato alcuna variazione nell'effetto per ciascuna di queste variabili. La correzione mediante *propensity score* non ha modificato le stime di HR per quanto riguarda l'uso dei farmaci ipolipemizzanti per l'evento coronarico (HR=1,09; 0,87-1,36) e per l'ictus (HR=0,65; 0,48-0,88). L'analisi secondaria che ha incluso i partecipanti con storia di eventi vascolari insorti prima dell'ingresso nel *Three-City study* ha mostrato anche un rischio totale più basso di ictus negli utilizzatori di ipolipemizzanti (statine: HR=0,70; 0,51-0,96; fibrati: HR=0,66; 0,46-0,94). Nello stesso gruppo, l'HR per sindrome coronarica era di 1,45 (1,17-1,79) per le statine e di 1,17 (0,92-1,49) per i fibrati. Gli HR non sono variati anche quando i soggetti con precedenti eventi cardiaci sono stati esclusi dall'analisi (HR per ictus negli utilizzatori di ipolipemizzanti=0,56; 0,41-0,77).

I risultati dello studio hanno evidenziato che l'uso di farmaci ipolipemizzanti al basale, in un periodo di follow-up di 9 anni, è associato ad una riduzione del rischio di ictus, mentre non si osserva alcun effetto protettivo per sindrome coronarica in una popolazione di soggetti molto anziani senza pregressa storia di eventi vascolari.

E' stata, inoltre, valutata la possibilità che l'esclusione dei partecipanti con storia di eventi vascolari al basale avrebbe potuto comportare una sovrastima della riduzione del rischio. Tali soggetti erano a più alto rischio di eventi vascolari durante il periodo di osservazione ed essi facevano un uso più frequente di farmaci ipolipemizzanti di quelli senza pregressi eventi vascolari. Tuttavia, quando tali pazienti sono stati inclusi nell'analisi, sono stati ottenuti simili risultati. Pertanto, secondo gli autori, la presenza di *bias* non rappresenta una spiegazione plausibile del ridotto rischio di ictus associato ai farmaci ipolipemizzanti. Punti di forza dello studio hanno riguardato la raccolta prospettica dei dati, il *setting* della popolazione generale, l'ampio numero di pazienti ed eventi attesi, l'alta qualità dei dati su molti fattori di rischio (anamnesi, fattori di rischio vascolari, stile di vita e assunzione di farmaci) e la validazione degli eventi cardiovascolari. Di contro, diversi sono stati anche i limiti. I partecipanti del *Three-City study* differiscono dalla popolazione francese generale con un più alto livello di istruzione e

stato economico, una migliore funzionalità cognitiva e un migliore stile di vita. Ciò potrebbe aver implicato una maggiore *compliance* dei soggetti alle prescrizioni farmacologiche. Tuttavia, è improbabile un maggiore effetto di queste caratteristiche sulla relazione tra farmaci ipolipemizzanti e rischio di ictus. In ultimo, nonostante l'ampiezza della coorte, la potenza dello studio è stata insufficiente per la valutazione di piccole variazioni nel rischio di eventi non frequenti.

Come evidenziato da *Hankey GJ* nell'editoriale di accompagnamento, i dati discordanti tra il rischio di ictus (ridotto) e quello della sindrome coronarica (non ridotto) potrebbe essere dovuto ad un errore casuale (gli intervalli di confidenza al 95% degli HR per l'ictus e per la sindrome coronarica erano ampi e includevano un HR di 0,90), un errore sistematico (*bias* di selezione, di sopravvivenza e fattore di confondimento residuo) e le differenti patogenesi dell'ictus rispetto alla sindrome coronarica. Lo studio di *Alpèrovitch et al.* è stato il primo di tipo osservazionale che ha descritto una significativa associazione tra l'uso dei farmaci ipolipemizzanti e il ridotto rischio di ictus. Secondo *Hankey GJ* i risultati di tale studio sono sufficientemente convincenti da giustificare ulteriori studi volti alla valutazione dell'ipotesi che l'abbassamento dei livelli lipidici possa essere efficace nella prevenzione primaria dell'ictus in pazienti molto anziani.

**Parole chiave:** farmaci ipolipemizzanti, prevenzione primaria, eventi vascolari, pazienti ultrasessantacinquenni, studio di coorte

**Riferimento bibliografico:**

Alpèrovitch A, Kurth T, Bertrand M, Ancelin ML, Helmer C, Debette S, Tzourio C. Primary prevention with lipid lowering drugs and long term risk of vascular events in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2015;19;350:h2335.

Hankey GJ. Lipid lowering for primary prevention of stroke in older adults? *BMJ*. 2015;350:h2568.

**Valutazione randomizzata del controllo dell'uso di farmaci (MUR) in Italia fornita dai farmacisti di comunità usando l'asma come modello**

*A cura del Dott. Fausto Chiazza*

Si stima che circa 300 milioni di persone al mondo soffrano d'asma, e sono previsti ulteriori 100 milioni di casi entro il 2025. In Italia la percentuale dei soggetti asmatici si assesta sul 6,2%.

I farmacisti potenzialmente possono intervenire per ridurre la gravità dell'asma attraverso le consulenze sull'utilizzo degli inalatori, la gestione della terapia e con il controllo sull'utilizzo dei farmaci (*medicines use review* MUR).

Il servizio MUR è stato introdotto per la prima volta in Inghilterra nel 2005 come un servizio avanzato nel quadro contrattuale della farmacia di comunità. L'obiettivo del MUR è quello di realizzare una consultazione sull'utilizzo dei farmaci valutando l'effettiva *compliance* del paziente alla terapia e la comprensione delle modalità di assunzione da parte del paziente, con l'obiettivo finale di migliorare clinica e costo-efficacia dei farmaci prescritti, riducendo gli sprechi e migliorando i risultati sul paziente attraverso una maggiore aderenza alla terapia.

Il governo italiano sta valutando l'introduzione del servizio MUR in Italia, ma al momento non vi è alcuna prova sulla fattibilità, l'accettabilità o l'efficacia di tale modello.

Uno studio pilota è stato svolto tra l'ottobre 2012 e il gennaio 2013 in 4 regioni italiane (con la partecipazione di 74 farmacisti e 895 pazienti) basandosi sul modello inglese ed implementandolo con un questionario da far compilare ai pazienti. In una seconda fase ai pazienti coinvolti è stato chiesto di compilare un questionario di *feedback* relativo allo studio pilota. Queste considerazioni hanno reso possibile l'identificazione del potenziale di un MUR in Italia per migliorare l'aderenza alla terapia e la qualità della vita dei pazienti, portare a un uso più sicuro dei farmaci e migliori risultati clinici.

L'obiettivo di questo studio è di sviluppare un servizio MUR in Italia (I-MUR). I-MUR è stato progettato come un questionario quantitativo che consente ai farmacisti, tramite una piattaforma online (Qualtrics®), di acquisire in modo sistematico dati demografici su pazienti

asmatici, la quantità e il tipo di farmaci utilizzati, la conoscenza sui medicinali adoperati, l'aderenza alla terapia più eventuali problemi di assistenza farmaceutica individuati dai farmacisti e consigli dati a medici e a pazienti. Lo studio fornirà prove su praticabilità, costi ed efficacia del I-MUR nei pazienti asmatici.

Durante tutto lo studio sia i pazienti che i farmacisti partecipanti non saranno esposti ad alcun rischio. Il numero stimato di farmacisti partecipanti allo studio è di 360, mentre i pazienti saranno 1800 in un periodo di 9 mesi. I dati saranno raccolti prima, durante e dopo l'intervento I-MUR, per valutare se il tempo d'intervento influenzi l'*outcome* primario. La randomizzazione sarà a livello dei farmacisti e non dei pazienti. I farmacisti partecipanti saranno selezionati dalla maggior parte delle regioni italiane.

I farmacisti forniranno il servizio I-MUR seguendo le linee guida del Test del controllo dell'asma (*Asthma Control Test ACT*). L'ACT (*endpoint* primario dello studio) è un questionario, compilato dal paziente che valutano i sintomi dell'asma (diurni e notturni), l'uso di farmaci di emergenza, e l'effetto dell'asma sulla vita quotidiana. L'I-MUR prenderà in considerazione le seguenti caratteristiche del paziente: dati demografici, farmaci regolarmente assunti (compresi quelli utilizzati per l'asma), l'aderenza ai trattamenti, problemi di assistenza farmaceutica individuati da parte del farmacista, consigli del farmacista forniti ai pazienti (compresi consigli per uno stile di vita sano), suggerimenti del farmacista ai medici, punto di vista del farmacista sul potenziale beneficio per il paziente del servizio MUR. Dopo ogni consultazione, i farmacisti saranno tenuti a inserire i risultati sulla piattaforma web, mantenendo l'anonimato del paziente. La FOFI (Federazione Ordini Farmacisti Italiani) ha distribuito tutte le informazioni riguardanti I-MUR a tutti i farmacisti di comunità che hanno manifestato interesse a partecipare. I criteri di inclusione per le farmacie saranno: avere a disposizione un'area dove svolgere privatamente le interviste ai pazienti; avere una connessione internet per poter riportare i risultati sul sito web; essere regolarmente iscritti ad un albo dell'ordine dei farmacisti italiani; avere almeno un anno di esperienza nel fornire consigli ai pazienti; fornire già uno o più servizi (come il monitoraggio della pressione arteriosa, aiuto per la cessazione dell'abitudine al fumo, il controllo del colesterolo, test per le intolleranze alimentari) al fine di dimostrare la capacità di consulenza avanzata ed esperienza; essere in grado di seguire le sedute di *training*, non far parte di un altro *trial* clinico. I criteri di inclusione per i pazienti saranno: essere maggiorenni; avere una diagnosi di asma da almeno 6 mesi; avere prescrizioni per farmaci contro l'asma o per patologie ostruttive delle vie aeree; non avere malattie terminali; non far parte di altri *trial* clinici; non essere in grado di autosomministrarsi i farmaci per inalazione; non essere in grado di comunicare o scrivere correttamente in italiano. I farmacisti saranno divisi casualmente in due gruppi e saranno stratificati per posizione geografica. Sebbene non sarà possibile che sia i farmacisti sia i pazienti operino in cieco, l'investigatore principale lavorerà in cieco per tutta la durata dello studio.

I farmacisti dovranno sostenere delle sessioni di *training* di mezza giornata tenute da un esperto accreditato per svolgere questa mansione. La gravità dell'asma, valutata in base al punteggio ACT, sarà analizzata nel corso del tempo per i singoli pazienti al fine di ottenere una variazione percentuale del punteggio. Sarà valutata inoltre la variazione percentuale di accompagnamento in termini di costi.

Mentre l'*outcome* primario, come già anticipato, sarà il punteggio ACT, gli *outcomes* secondari saranno: numero di principi attivi utilizzati dai pazienti durante e dopo la fornitura del servizio I-MUR; numero di progetti di interesse comune individuati nel corso della prestazione del servizio I-MUR; l'aderenza dei pazienti ai farmaci per l'asma durante e dopo la fornitura del servizio I-MUR; costo stimato sulla gravità dell'asma, prima, durante e dopo la fornitura del servizio I-MUR.

Questo è il primo studio condotto in Italia con l'obiettivo di valutare il contributo dei farmacisti per ridurre la gravità dell'asma; è uno dei più grandi studi condotti in un unico paese e introduce un nuovo strumento di ricerca sistematica e quantitativa: I-MUR.

**Parole chiave:** I-MUR, Asma, ACT

**Conflitto di interessi:** Nessuno

**Riferimenti bibliografici:**

Manfrin A, Thomas T, Krska J. *Randomised evaluation of the Italian medicines use review provided by community pharmacists using asthma as a model (RE I-MUR)* BMC Health Serv Res. 2015 Apr

**Reazioni avverse sospette ai mezzi di contrasto in Campania: risultati di un monitoraggio post-marketing di 14 anni**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

I mezzi di contrasto vengono classificati in ionici e non-ionici e ad alta o bassa osmolarità. Tali caratteristiche chimiche ne influenzano il profilo di sicurezza. Ad esempio i mezzi di contrasto ionici hanno una maggiore osmolarità rispetto ai non ionici e questo ne determina una maggiore nefrotossicità. Sono state descritte diverse reazioni avverse (ADR) ai mezzi di contrasto tra le quali ipersensibilità, episodi di neurotossicità, tossicità renale, cardiaca, e polmonare, ma l'eziologia di queste reazioni non è stata completamente chiarita. Sono invece disponibili maggiori dati su reazioni anafilattiche ed anafilattoidi, allergiche e non allergiche (idiosincrasie, reazioni pseudo-allergiche e chemotossiche). Esistono, inoltre, specifici fattori di rischio associati alle ADR indotte dai mezzi di contrasto tra cui asma, allergie, disidratazione, patologie cardiache, renali, cancro, anzianità, e uso di FANS,  $\beta$ -bloccanti. Nonostante le evidenze del rischio associato al loro utilizzo, i mezzi di contrasto sono ampiamente utilizzati e necessari in campo diagnostico. Pertanto il monitoraggio delle ADR si rende necessario.

Questo studio si è proposto di effettuare un'analisi delle segnalazioni spontanee di ADR associate all'uso di mezzi di contrasto segnalati al Centro Regionale di Farmacovigilanza in Regione Campania.

Sono state analizzate le ADR associate all'uso di mezzi di contrasto pervenute al Centro Regionale di Farmacovigilanza in Campania nel periodo 1 gennaio 2001-3 ottobre 2014, selezionando tra quelle indicate con codice ATC V08 (relativo ai mezzi di contrasto). Le ADR sono state classificate tenendo conto del dizionario MedDRA e associandole ad un gruppo SOC (classificazione sistemica organica) definito. Inoltre, sono state classificate come reazioni di ipersensibilità (allergiche e non allergiche) e non. Il tempo di inizio della reazione (time to event TTE) è stato definito come immediato se il sintomo o il segno si manifestavano in meno di 1 h dalla somministrazione del mezzo di contrasto o come non immediato se la reazione avveniva in un tempo >1h. Le ADR sono state suddivise in gravi (fatali, che mettono in pericolo di vita, che determinano disabilità, comportano ricovero, portano ad anomalie congenite) e non gravi. Gli outcome sono stati suddivisi in 6 categorie:

casi recuperati, miglioramento, risoluzione con sequele, invariato o peggioramento, morte e outcome non disponibile. La gravità è stata valutata retrospettivamente per ogni ADR e classificata come grave, moderata e mite.

Asma, allergie, patologie cardiache, ematiche, renali, ansia, disidratazione, uso di FANS,  $\beta$ -bloccanti e IL-2 per meno di 1 anno ed età > 65 anni sono stati considerati come fattori di rischio predisponenti ad ADR da mezzi di contrasto. È stata fatta, infine, una valutazione sul tempo di esposizione, il dosaggio e le interazioni farmacologiche.

Dal 1° gennaio 2001 al 31 ottobre 2014, sono state inviate al centro di farmacovigilanza campano 14.743 e di queste 111 riguardavano i mezzi di contrasto come farmaco sospetto.

La maggior parte dei casi è stata riportata da specialisti in radiologia (62,2%), i medici ospedalieri (36,0%), farmacisti e aziende farmaceutiche (entrambi 0,9% delle segnalazioni). La valutazione della causalità ha valutato come possibili il 51% delle segnalazioni spontanee (57 segnalazioni) e come probabili il 49% dei casi (54 segnalazioni).

Le 111 segnalazioni includevano un totale di 247 segni o sintomi (in media 2 per segnalazione). L'ADR più segnalate erano eritema (29), orticaria (24), dispnea (16), prurito (15), broncospasmo (11), vomito (11) ed edema (11). In un solo caso, è stato segnalato un aumento della creatinina nel sangue. I SOC più colpiti sono stati cute e tessuto sottocutaneo (97; 39%), respiratorio, toracico e mediastino (42, 17%), disordini gastrointestinali (23, 9%), e disturbi generali e reazioni al sito di somministrazione (23, 9%). Ogni segnalazione spontanea è stata considerata come un caso: 97 segnalazioni (87,3%) erano riconducibili a reazioni di

ipersensibilità e 14 (12,7%) a reazioni di non ipersensibilità. In 18 casi le ADR sono state immediate, in 9 casi non immediate e in 84 casi hanno avuto un TTE inclassificabile; per questi casi, l'unica informazione disponibile è che l'ADR si è verificata lo stesso giorno della somministrazione del mezzo di contrasto.

34 segnalazioni (30,6%) riportavano reazioni avverse gravi, 75 ADR non gravi (67,6%), e 2 non riportavano la gravità. 96 casi (86,5%) hanno avuto un esito favorevole (82 pazienti hanno avuto una guarigione completa), mentre 14 pazienti hanno riportato un miglioramento della loro condizione. 15 hanno avuto un esito sfavorevole (7 casi di morte, 2 casi di risoluzione con sequele, 1 caso è rimasto invariato o è peggiorato e per altri 5 l'outcome non era disponibile). Una maggiore frequenza non statisticamente significativa di ADR gravi (tra cui morte in 6 casi) e moderatamente gravi reazioni avverse (74% delle ADR di cui il 91% gravi o moderatamente gravi), è stata osservata tra i casi trattati con mezzo di contrasto iodato rispetto agli altri agenti. 71 casi sono stati trattati per ADR; i trattamenti principali erano farmaci corticosteroidi, farmaci anti-H1, ossigeno e adrenalina. 14 pazienti hanno avuto un miglioramento senza alcun trattamento. 75 casi (68%) hanno avuto una completa risoluzione delle ADR nello stesso giorno; per 8 casi è stato necessario più di un giorno, fino ad massimo di 16 giorni, per la risoluzione.

Durante il periodo di studio, sono stati riportati 7 decessi attribuiti a ADR indotte da mezzo di contrasto. Sei di questi casi sono stati trattati con un mezzo di contrasto iodato e un caso con uno a base di gadolinio. Quattro dei sette casi presentavano fattori di rischio.

Tra i casi segnalati, la maggiore percentuale era costituita da donne (67; 60,4%); l'età media era di 55 anni (deviazione standard  $\pm 17,5$ ) e l'età mediana di 58 anni. Gli uomini avevano un'età mediana di 6 anni superiore alle donne (60 e 54 anni, rispettivamente). La maggior parte dei casi segnalati si trovava nella fascia d'età 30-70 anni, con un picco a 60-70 anni.

42 casi (37,8%) hanno avuto uno o più fattori di rischio per l'insorgenza di ADR. I più rappresentativi erano età, tumori e ipersensibilità precedente. 30 casi su 42 (71,4%) presentavano un solo un fattore di rischio, 10 su 42 due fattori di rischio (23,8%) e 2 su 42 tre fattori di rischio (4,8%). Tra i casi con fattori di rischio solo uno aveva un'età <18 anni; 7 casi avevano un'età compresa tra i 18 e 65 anni e 34 casi un'età > 65 anni. Solo un caso ha avuto l'assunzione concomitante di  $\beta$ -bloccanti come fattore di rischio. 18 dei 42 casi con fattori di rischio hanno avuto gravi reazioni avverse; tra questi, 15 su 18 casi avevano più di 65 anni di età. Tra i casi con storia medica di reazioni di ipersensibilità, due avevano riportato precedenti reazioni di ipersensibilità al mezzo di contrasto (comunicato da parte del paziente solo dopo l'inizio della manifestazione). 5 casi presentavano storia medica di una esposizione precedente senza l'insorgenza di reazioni avverse.

Le indicazioni principali per l'utilizzo dei mezzi di contrasto sono state la tomografia assiale computerizzata (71 SRA; 64%) e la risonanza magnetica nucleare (SRA 21; 19). In particolare, i mezzi iodati sono stati utilizzati principalmente per la tomografia assiale (67 casi) e quelli a base di gadolinio per la risonanza magnetica nucleare (14 casi). In tutti i casi, le indicazioni di utilizzo sono risultate coerenti con quelle autorizzate.

I mezzi di contrasto maggiormente riportati erano iodati, non ionici e a bassa osmolarità, in particolare iopamidolo (31 segnalazioni; 28%) e iopromide (31 segnalazioni; il 28%).

Tra mezzi di contrasto a base di gadolinio, il più segnalati erano l'acido gadobenico (10, 9%) e l'acido gadoterico (8; 7%). In 110 segnalazioni, il mezzo è stato somministrato secondo il dosaggio autorizzato, mentre in un caso, il mezzo di contrasto è stato sovradosato. Sono stati identificati 2 casi interazione farmacocinetica e/o farmacodinamica: in particolare, l'associazione di iomeprolo / furosemide e iomeprolo / atenololo può aumentare il rischio di reazioni di ipersensibilità. In 16 casi il mezzo di contrasto è stato co-somministrato con farmaci che non potevano dare potenziali fenomeni di interazione.

Sono stati identificati solo 2 casi con storia clinica di pre-medicazione. Il giorno dell'esame, un paziente era stato trattato con ranitidina 300 mg e cetirizina (dosaggio non disponibile). L'esito di questo caso è stata la morte. Nell'altro caso, il paziente aveva assunto una compressa di cortisone acetato (dosaggio non disponibile) 5 h prima dell'esame radiologico. L'esito di questo caso è stata la risoluzione con sequele.

Questo studio ha riportato che durante i 14 anni di sorveglianza post-marketing, solo pochi casi di segnalazioni spontanee riguardanti ADR correlabili all'utilizzo di mezzi di contrasto sono

stati inviati al centro regionale di farmacovigilanza della Campania probabilmente a causa di un fenomeno di *under-reporting*.

Ci sono alcuni limiti segnalati: è uno studio descrittivo basato sulle segnalazioni spontanee e tale analisi includono limitazioni concettuali intrinseche alla metodica della segnalazione spontanea, per cui fattori esterni noti o sconosciuti possono influenzare la qualità dei dati di segnalazione. Le ADR potrebbero essere limitate nella loro utilità dalla mancanza di dati per un quantificazione accurata della frequenza di eventi o l'identificazione di possibili fattori di rischio per la loro presenza. Infine, l'algoritmo utilizzato non tiene conto di tutti i fattori di rischio descritti per la valutazione della causalità. In particolare, è stata considerata solo la presenza di "reazione simile al farmaco o ad un agente simile nel passato" e "concentrazioni tossiche di mezzo di contrasto". Questo potrebbe aver determinato una sottovalutazione della forza di associazione tra mezzo di contrasto e ADR.

**Parole chiave:** mezzi di contrasto, reazioni avverse, studio di farmacovigilanza post-marketing

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

#### Riferimento bibliografico

Sessa M. et al. Suspected adverse reactions to contrast media in Campania Region (Italy): results from 14 years of post-marketing surveillance. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2015. Doi: 10.1517/14740338.2015.1067301.

### Nanoparticelle di selenio rosso e nanobastoncini di selenio grigio come rivestimenti antibatterici per dispositivi medici in PEEK

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

Il polietere etere chetone (PEEK) è un polimero usato in molteplici applicazioni biomediche quali impianti maxillo-facciali, valvole cardiache artificiali, apparecchi dentali e impianti ossei. Uno dei principali problemi legati a questo polimero riguarda il rischio di contaminazione microbica e conseguente insorgenza di infezioni batteriche, generalmente difficili da trattare per i molteplici fattori coinvolti quali ad esempio le diverse specie batteriche che aderiscono al materiale, la rapida crescita microbica, la presenza di proteine sieriche adsorbite alla superficie del PEEK che mediano l'adesione dei batteri, il flusso sanguigno che provvede a fornire nutrienti ai microrganismi e la variabilità di risposta del sistema immunitario dell'ospite. Le infezioni portano a loro volta ad una significativa morbilità soprattutto quando i batteri diventano resistenti alla terapia antibiotica sistemica e crescono fino a formare biofilm sulla superficie del dispositivo causando infezioni del cavo orale, distruzione dei tessuti adiacenti, distacco o allentamento dell'impianto, ma anche ritardata guarigione del tessuto stesso. Uno dei principali batteri causa d'infezioni correlate a dispositivi impiantati è lo *Pseudomonas aeruginosa*. Il trattamento può richiedere ripetuti interventi chirurgici, sostituzione dell'impianto, prolungata terapia antibiotica sistemica, costi elevati e sofferenza per il paziente. Negli ultimi anni si stanno valutando molteplici strategie volte a modificare la superficie dei dispositivi in PEEK al fine di prevenire o limitare l'insorgenza di infezioni correlate all'impianto e, attualmente, due sono gli approcci di particolare interesse: il primo consiste nella realizzazione di superfici antiaderenti per impedire l'adesione iniziale dei batteri; il secondo prevede l'incorporazione di agenti antimicrobici nel materiale polimerico del dispositivo destinato all'impianto.

Rispetto ad altri materiali (come argento, ossido di zinco, ossido di rame) impiegati per ricoprire la superficie dei dispositivi medici, recentemente la ricerca scientifica si è focalizzata sul selenio che come oligoelemento è considerato un biomateriale meno tossico. Il selenio è disponibile in due forme elementari: il selenio rosso, che si presenta come polvere amorfa, da cui per blando riscaldamento si ottiene il selenio grigio in forma di cristalli esagonali.

Scopo di questo lavoro è stato studiare, per la prima volta, l'attività d'inibizione sulla crescita del biofilm di *P. aeruginosa*, esercitata da nanoparticelle o nanobastoncini di selenio,

rispettivamente rosso e grigio, quale materiale di rivestimento di dispositivi in PEEK.

Le nanoparticelle di selenio sono state sintetizzate mediante una semplice e veloce reazione di precipitazione tra glutatione (forma ridotta, GSH, 97%, TCI America, Portland, OR) e selenite di sodio (99%, Alfa Aesar, Ward Hill, MA), combinati in rapporto molare 4:1 in ambiente alcalino a temperatura ambiente. Una volta formate, le nanoparticelle di selenio rosso sono state fatte precipitare sulla superficie del dispositivo in PEEK (PEEK Optima, Invibio, Lancashire, UK). Un sottogruppo di questi impianti è stato riscaldato sottovuoto per 6 giorni alla temperatura di 100°C, per creare il rivestimento di selenio grigio sulla superficie in PEEK. I dispositivi ricoperti di nanoparticelle di selenio rosso o di nanobastoncini di selenio grigio sono stati poi mantenuti a temperatura ambiente per più di 6 mesi, al fine di osservarne eventuali cambiamenti di colore. I campioni in PEEK non rivestiti, usati come controllo negli esperimenti, sono stati preparati mediante lo stesso trattamento usando la miscela di glutatione e selenite di sodio, senza la successiva aggiunta di idrossido di sodio. Per determinare la dimensione, la copertura e la distribuzione delle nanoparticelle o nanobastoncini, la superficie rivestita dei campioni in PEEK è stata caratterizzata mediante microscopio a scansione elettronica (SEM), mentre con spettroscopia EDS (*energy dispersive X-ray spectroscopy*) è stata valutata la composizione elementare sulla superficie del campione in PEEK dopo il rivestimento. La quantità di selenio rosso o grigio sulla superficie del polimero è stata misurata mediante spettrometria di massa con sorgente al plasma ICP-MS (*inductively coupled plasma mass spectroscopy*). Infine, la potenziale crescita batterica di *P. aeruginosa* sulle superfici ricoperte di selenio è stata valutata col test d'inibizione batterica al colorante cristal violetto.

I risultati delle analisi hanno evidenziato che sia il rivestimento in selenio rosso che grigio sono stabili per almeno 6 mesi a temperatura ambiente, che la quantità di selenio presente è paragonabile sia prima che dopo il riscaldamento, ad indicare che il trattamento ha soltanto convertito la polvere di selenio rosso in cristalli di selenio grigio, ma la concentrazione e la composizione elementare del rivestimento sono rimaste inalterate. Confrontati con il dispositivo non rivestito, i campioni in PEEK, ricoperti di nanoparticelle di selenio rosso e di nanobastoncini di selenio grigio, sono stati in grado di inibire in maniera significativa la crescita di *P. aeruginosa* dopo 1, 2 e 3 giorni dall'esposizione. In entrambi i casi, l'inibizione della crescita del biofilm batterico è risultata aumentata a partire dal primo fino al terzo giorno di osservazione, evidenziando la tendenza a un incremento maggiore per il selenio rosso rispetto al selenio grigio, dovuto probabilmente ad una superficie di esposizione più ampia delle nanoparticelle rispetto ai nanobastoncini di selenio. Inoltre, entrambe le forme di selenio hanno ridotto l'idrofilia della superficie del dispositivo in PEEK, fattore che potrebbe giocare un ruolo importante nell'inibizione della crescita del biofilm batterico.

In conclusione, lo studio dimostra, per la prima volta, le proprietà antibatteriche di due isoforme di selenio impiegate come rivestimento di un dispositivo, ad indicare che rivestimenti a base di nanoparticelle di selenio rosso o di nanobastoncini di selenio grigio potrebbero rappresentare un valido approccio in ambito chirurgico per ridurre la crescita di biofilm batterici sulle superfici di dispositivi in PEEK al fine di prevenire l'insorgenza di eventuali infezioni successive all'impianto dello stesso.

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** selenio, proprietà antibatteriche, dispositivi medici in PEEK.

#### Riferimenti bibliografici

Wang Q, et al. Red selenium nanoparticles and gray selenium nanorods as antibacterial coatings for PEEK medical devices. *J Biomed Mater Res Part B* 2015;00B:000-000 doi: 10.1002/jbm.b.33479.



**Un'indagine trasversale sugli studi clinici post-marketing condotti dai produttori di dispositivi medici**

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Negli Stati Uniti, l'FDA impone numerosi requisiti ed una rigida regolamentazione per assicurare una adeguata sorveglianza *post-marketing* della sicurezza ed efficacia di un nuovo dispositivo medico, tra cui l'obbligo di riportare alcuni eventi avversi legati al dispositivo come i casi di decesso e lesioni gravi e problemi legati al malfunzionamento del dispositivo. Studi *post-marketing* possono anche essere richiesti per dispositivi ad alto rischio, come previsto dalla sezione 522 del *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*. Infine, al momento dell'approvazione di dispositivi medici valutati attraverso la procedura *pre-market approval* (PMA), *humanitarian device exemption* o *product development protocol pathways* sono spesso richiesti studi post-approvazione, tra cui *trial* clinici per assicurare e comprendere meglio sicurezza ed efficacia dei dispositivi approvati. Nonostante queste norme e regolamentazioni per facilitare la sorveglianza *post-marketing*, rimangono ancora dubbi se questo sistema sia effettivamente ottimizzato per ottenere sufficienti informazioni per la valutazione delle performance di dispositivi medici dopo l'entrata in commercio. L'FDA è attivamente coinvolta per rafforzare il sistema di sorveglianza nazionale *post-marketing*, con l'obiettivo di sviluppare un approccio per la valutazione del prodotto che integra valutazioni *pre-* e *post-marketing* e che sfrutti al meglio le fonti di informazioni esistenti tra cui richieste amministrative e dati di registri medici in forma elettronica. Ci sono diverse ragioni per cui i produttori di dispositivi medici potrebbero iniziare studi *post-marketing* o incrementare le richieste dell'FDA, tra cui monitoraggio interno della performance, *design* e manutenzione del prodotto. Tutte queste informazioni potrebbero essere di grande interesse soprattutto per i dispositivi medici ad alto rischio che sono spesso approvati attraverso la procedura PMA visto che questi prodotti richiedono una sorveglianza *post-marketing* nettamente superiore rispetto ad altri dispositivi.

Lo scopo di questa analisi trasversale è stato quello di valutare produttori di dispositivi medici con attività in California, Minnesota e Massachusetts, tre stati in cui sono maggiormente concentrati i produttori di dispositivi, per valutare gli studi clinici *post-marketing* condotti per i loro dispositivi approvati attraverso il processo PMA da parte della FDA.

Questa indagine trasversale è stata condotta da Novembre 2013 a Gennaio 2014 valutando i produttori di dispositivi medici con almeno un dispositivo sul mercato approvato seguendo l'*iter* PMA da parte dell'FDA. Sono state utilizzate domande simili alla scala Likert per valutare la regolarità con cui i produttori conducono studi clinici *post-marketing* per i dispositivi approvati attraverso il processo PMA dell'FDA e domande a risposta multipla per accertare le motivazioni primarie e secondarie per intraprendere uno studio clinico. Per i produttori di dispositivi medici che, invece, non conducevano studi clinici *post-marketing*, sono state utilizzate domande a risposta multipla per accertare le ragioni primarie e secondarie di questa scelta. Sono state utilizzate domande sì/no per indagare il tipo di studio condotto nel periodo *post-marketing*; domande a risposta multipla sono state invece utilizzate per indagare il grado di efficacia clinica e gli endpoints dello studio nonché l'intenzione dei produttori di diffondere i risultati. Sono state inoltre utilizzate domande a risposta sì/no per valutare se i produttori avessero riscontrato nuovi problemi di sicurezza durante gli studi *post-marketing* nei 3 anni precedenti, nonché domande a risposta multipla per determinare quali fossero state, nel caso, le decisioni successive.

Complessivamente erano stati identificati 47 produttori di dispositivi idonei per lo studio e, tra questi, 22 hanno compilato e completato l'analisi (19 online e 3 cartaceo) con una percentuale di risposta del 47%.

Quasi tutti i produttori che hanno risposto all'indagine, hanno dichiarato di condurre studi *post-marketing* in seguito all'approvazione di un dispositivo medico da parte dell'FDA attraverso il processo PMA, nel 59% (13 su 22) sempre o regolarmente, 27% (6 su 22) qualche volta o raramente e solamente il 5% (1 su 22) ha dichiarato di non condurre studi *post-marketing*. Tra questi produttori, il 79% (15 su 19) ha riportato di aver condotto tra 1 e 5 studi durante i primi tre anni dopo la messa in commercio del dispositivo, tipicamente registri clinici iniziati al momento dell'approvazione o subito dopo (13 su 19, 68%) o studi clinici a singolo braccio (13

su 19, 68%). Per la maggior parte dei produttori, la ragione primaria per condurre studi *post-marketing* è stata identificata nell'esigenza di rispettare le richieste dell'FDA (5 su 19, 26%); ulteriori ragioni includevano esigenze di rispettare richieste e programmi dell'FDA come Studi post approvazione (n=11), studi di sorveglianza *post-marketing* (n=7), programmi di iniziativa dei produttori per il monitoraggio delle performance del dispositivo in commercio (n=9). L'11% (2 su 19) dei produttori che hanno condotto studi *post-marketing*, ha identificato problemi riguardanti la sicurezza del dispositivo.

Nelle domande a risposta aperta, i produttori che hanno condotto studi *post-marketing* hanno riportato che il rischio di condurre studi di questo tipo è legato ad una non corretta percezione da parte dei medici o dei pazienti, legata al fatto che il dispositivo possa apparire ancora in fase sperimentale. I produttori che hanno risposto e partecipato all'indagine, invece, hanno dichiarato che tra i rischi di non condurre studi *post-marketing* troviamo la possibilità di non individuare problemi di sicurezza, di non capire gli effetti a lungo termine del dispositivo e perdere il supporto dei consumatori e regolatori.

In conclusione, anche se molti produttori di dispositivi medici hanno dichiarato di aver intrapreso studi *post-marketing* per soddisfare le richieste dell'FDA, sono stati evidenziati ulteriori vantaggi tra cui la possibilità di monitorare le performance e sicurezza dei dispositivi. Data la frequenza di questi studi, i dati clinici derivanti dovrebbero essere integrati con le iniziative di sorveglianza *post-marketing* nazionali.

Gli autori sottolineano comunque alcuni limiti dello studio tra cui il fatto che sono stati presi in considerazione solo produttori attivi in California, Minnesota e Massachusetts per l'abbondanza e diversità di dispositivi in commercio approvati attraverso l'iter PMA dell'FDA. Inoltre, soltanto metà dei produttori individuati ha effettivamente risposto e partecipato all'indagine; i produttori che non hanno risposto sono probabilmente anche quelli meno propensi a condurre studi di questo tipo con il rischio di sovrastimare il numero di studi *post-marketing* effettivamente intrapresi. L'unico produttore che ha dichiarato di non condurre studi *post-marketing*, ha giustificato questa scelta con la decisione dell'azienda di investire sullo sviluppo di prodotti di nuova generazione piuttosto che sulla sorveglianza di prodotti già approvati.

Quasi tutti i produttori di dispositivi medici coinvolti in questa analisi che avevano dispositivi approvati attraverso il procedimento PMA da parte della FDA attivi in California, Minnesota e Massachusetts hanno riportato di condurre studi successivi alla messa in commercio dei dispositivi, una volta ottenuta l'approvazione da parte della FDA.

Nonostante la limitazione di questi studi, la frequenza con cui questi sono condotti suggerisce la possibilità di integrare queste iniziative con gli sforzi dell'FDA di rafforzare il sistema nazionale di sorveglianza successivo alla messa in commercio. È comunque necessario un sistema più ampio e solido di valutazione *post-marketing* dei dispositivi medici che includa sia le esistenti fonti di dati sia trial clinici per garantire ai pazienti e al personale medico, così come ai produttori e organi regolatori, di raggiungere una comprensione e consapevolezza maggiore circa l'efficacia e sicurezza dei dispositivi medici a rischio maggiore.

**Parole chiave:** FDA, dispositivi medici, sorveglianza *post-marketing*

**Conflitto d'interesse:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte di dispositivi medici

**Riferimento bibliografico:**

Ross JS et al., Post-market clinical research conducted by medical device manufacturers: a cross-sectional survey, *Med Devices* (Auckl). 2015 May 27;8:241-9. doi: 10.2147/MDER.S82964.

## **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](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),<br>Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)  |
| Web Editor                         | Dott. Federico Casale (Università di Torino)  |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari)<br>Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino)<br>Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli)<br>Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova)<br>Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)<br>Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)<br>Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)<br>Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino) |

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

## DISCLAIMER – 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](http://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](mailto: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](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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---