



## Newsletter numero 206 del 01.03.2017

**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

- Efficacia del trattamento con alemtuzumab rispetto a natalizumab, fingolimod, e interferone beta nella sclerosi multipla recidivante-remittente: uno studio di coorte
- Ostacoli per lo sviluppo delle cure palliative pediatriche in Italia
- Uso dell'Hypericum perforatum nella depressione: una meta-analisi aggiornata al 2016
- Interventi finalizzati all'incremento dell'aderenza alla terapia con statine
- Sicurezza e tollerabilità degli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1): problematiche emergenti e irrisolte

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

- Dispositivovigilanza mediante un progetto attivo, prospettico, basato su registri
- Valutazione dell'accuratezza del dispositivo oscillometrico per la misurazione della pressione OMRON HEM-907XL in pazienti nondialitici con insufficienza renale cronica
- Valutazione di dispositivi commerciali di automonitoraggio a scopo clinico: risultati dello studio clinico di Fase 1 Future Patient

**Efficacia del trattamento con alemtuzumab rispetto a natalizumab, fingolimod, e interferone beta nella sclerosi multipla recidivante-remittente: uno studio di coorte***A cura del Dott. Fausto Chiazza*

L'Alemtuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD52, rappresenta una terapia immunitaria altamente efficace per la sclerosi multipla recidivante-remittente.

I risultati di studi pilota hanno dimostrato che l'alemtuzumab ha un effetto superiore rispetto all'interferone beta su ricadute e disabilità. Scenari clinici comuni che prevedono l'utilizzo di alemtuzumab sono dovuti ad un incremento della terapia con natalizumab o alemtuzumab in pazienti con risposta sub-ottimale ai farmaci somministrati per via orale, o ad un passaggio da natalizumab ad alemtuzumab o fingolimod a causa di un elevato rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva. Tuttavia, non esistono ad oggi informazioni riguardo l'efficacia dell'alemtuzumab rispetto ad altre terapie altamente efficaci.

Gli autori di questo articolo hanno dimostrato che, nella sclerosi multipla in forma attiva, le terapie molto potenti, basate sull'utilizzo di natalizumab o fingolimod, risultano essere più efficaci rispetto a immunoterapie iniettabili che impiegano interferone beta e glatiramer acetato.

Lo scopo di questo articolo si sviluppa in due punti: in primo luogo, gli autori hanno voluto confermare i risultati degli studi clinici pilota confrontando l'alemtuzumab rispetto all'interferone beta in pazienti con sclerosi multipla. In un secondo momento gli autori hanno confrontato l'efficacia dell'alemtuzumab rispetto al natalizumab o fingolimod per trattamenti fino ai 5 anni.

*MSBase* è uno studio osservazionale internazionale di coorte di pazienti con sclerosi multipla. I dati clinici sono stati ottenuti da 71 centri *MSBase* in 21 paesi e da 6 non *MSBase* tra il 1 novembre 2015 e il 30 giugno 2016. I criteri di inclusione sono stati: diagnosi di sclerosi multipla recidivante-remittente; trattamento con una delle terapie di studio; nessun precedente trapianto emopoietico; nessuna precedente partecipazione a studi clinici randomizzati; 6 mesi o più di terapia continua con uno dei farmaci in studio; comparsa di una o più recidive nell'anno prima dell'inizio del trattamento; età di 65 anni o inferiore; fino a 10 anni dall'insorgenza del primo sintomo di sclerosi multipla; un punteggio della *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) di 6,5 o inferiore.

I protocolli di trattamento sono stati organizzati secondo le seguenti procedure: alemtuzumab (12-24 mg per via endovenosa una volta al giorno per 5 giorni [ciclo 1] o per 3 giorni [ciclo 2]), interferone beta-1a (44 mcg sottocute tre volte alla settimana), fingolimod (0,5 mg per via orale una volta al giorno), e natalizumab (300 mg per via endovenosa ogni 4 settimane). I livelli basali sono stati definiti all'inizio della terapia in studio.

L'*endpoint* primario è stato il tasso di ricaduta annuale. Una ricaduta è stata definita come la comparsa di nuovi sintomi o l'esacerbazione dei sintomi esistenti con durata di 24 ore o più, in assenza di altre patologie concomitanti o febbre, verificatesi 30 giorni o più dopo una ricaduta precedente.

Gli *endpoint* secondari sono stati il rischio cumulativo di recidive, eventi di accumulo di disabilità, eventi di miglioramento delle disabilità, la percentuale di pazienti senza accumulo di disabilità, e la percentuale di pazienti con miglioramenti delle disabilità durante il *follow-up* del trattamento.

Un totale di 15783 pazienti con sclerosi multipla trattati con alemtuzumab, interferone beta, fingolimod, o natalizumab tra il 1 agosto 1994 e il 30 giugno 2016, sono stati valutati per l'eleggibilità. 189 pazienti trattati con alemtuzumab (dopo il 1999), 2155 pazienti trattati con interferone beta (dopo il 1994), 1160 pazienti trattati con natalizumab (dopo il 2006), e 828 pazienti trattati con fingolimod (dopo il 2010) hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati inclusi in questo studio.

I pazienti trattati con alemtuzumab hanno riportato un tasso di recidive annualizzato inferiore rispetto a quelli trattati con interferone beta (0,19 vs. 0,43;  $p < 0,0001$ ). Nonostante una consistente riduzione del tasso di recidiva sia stata osservata anche nel gruppo interferone beta dopo 5 anni di trattamento, la differenza del tasso di recidiva tra i due gruppi è rimasta significativa per tutto il *follow-up*. Il rischio cumulativo di eventi di ricaduta era più basso nel gruppo di pazienti trattati con alemtuzumab rispetto al gruppo interferone beta. La probabilità

di non sviluppare una ricaduta è stata dell'80% per l'alemtuzumab e del 41% per l'interferone beta a 2 anni, e del 74% per l'alemtuzumab e del 31% per l'interferone beta a 5 anni. La probabilità di non accumulare disabilità è stata del 93% per l'alemtuzumab e dell'88% per l'interferone beta a 2 anni, e dell'80% per l'alemtuzumab e 77% per l'interferone beta a 5 anni. La probabilità di miglioramento della disabilità è stata del 12% per l'alemtuzumab e dell'11% per l'interferone beta a 2 anni, mentre a 5 anni i valori si sono assestati a 15% per l'alemtuzumab e 15% per l'interferone beta.

Allo stesso modo, i pazienti trattati con alemtuzumab hanno avuto tassi di recidiva annuali inferiori rispetto a quelli trattati con fingolimod (media 0,15 vs 0,34;  $p < 0,0001$ ). Questa osservazione è stata coerente durante gli anni 1-3 di *follow-up*. La probabilità di non sviluppare una ricaduta era dell'82% per l'alemtuzumab e del 67% per il fingolimod a 2 anni, e dell'81% per l'alemtuzumab e del 65% per il fingolimod a 3 anni ( $p = 0,59$ ). Non sono state osservate differenze tra i gruppi nei rischi cumulativi di disabilità ( $p = 0,67$ ) o miglioramento della disabilità ( $p = 0,18$ ). La probabilità di non sviluppare accumulo di disabilità è stata del 90% per l'alemtuzumab e del 92% per il fingolimod a 2 anni, e dell'81% per l'alemtuzumab e del 92% per il fingolimod a 3 anni ( $p = 0,39$ ). La probabilità di miglioramento della disabilità è stata dell'11% per l'alemtuzumab e del 19% per il fingolimod a 2 anni, e dell'11% per l'alemtuzumab e del 26% per il fingolimod a 3 anni ( $p = 0,17$ ).

I pazienti trattati con alemtuzumab e quelli trattati con natalizumab risultavano simili durante il trattamento per quel che riguarda i tassi di recidiva annuali in 4 anni (media 0,20 vs 0,19;  $p = 0,78$ ); ciò è stato confermato dall'assenza di una differenza significativa nel rischio cumulato di recidive e nella probabilità di rimanere liberi da recidive ( $p = 0,65$ ). La probabilità di rimanere liberi da ricadute era dell'81% per l'alemtuzumab e del 74% per il natalizumab a 2 anni, e del 78% per l'alemtuzumab e del 70% per il natalizumab a 4 anni. Il rischio cumulativo di eventi di disabilità non era significativamente differente tra i pazienti trattati con alemtuzumab e quelli trattati con natalizumab. Tuttavia, il trattamento con alemtuzumab ha riportato un rischio cumulativo inferiore nel miglioramento della disabilità rispetto al trattamento con natalizumab. La probabilità di non sviluppare accumulo di disabilità è stata del 92% per l'alemtuzumab e del 90% per il natalizumab a 2 anni, e dell'80% per l'alemtuzumab e del 79% per il natalizumab a 4 anni ( $p = 0,84$ ). La probabilità di miglioramento della disabilità è stata del 13% per l'alemtuzumab e del 17% per il natalizumab a 2 anni, e del 13% per l'alemtuzumab e del 27% per il natalizumab a 4 anni ( $p = 0,57$ ).

In conclusione, gli autori mostrano che l'alemtuzumab è una terapia molto efficace nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente. L'effetto del trattamento con alemtuzumab è sostanzialmente paragonabile a quello con natalizumab, e migliore di quelli con fingolimod o interferone beta-1a. Insieme al natalizumab, l'alemtuzumab rappresenta una valida opzione per i pazienti che necessitano di un'immunoterapia altamente efficace per la sclerosi multipla.

**Parole chiave:** Alemtuzumab, interferone beta, sclerosi multipla

**Ruolo della fonte di finanziamento:** Il finanziatore dello studio non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati, o nella scrittura del manoscritto. L'autore ha avuto pieno accesso a tutti i dati nello studio e ha la responsabilità finale per questa pubblicazione.

**Riferimenti bibliografici:** Tomas Kalincik, J William L Brown, Neil Robertson, Mark Willis, Neil Scolding, Claire M Rice, Alastair Wilkins, Owen Pearson, Tjalf Ziemssen, Michael Hutchinson, Christopher McGuigan, Vilija Jokubaitis, Tim Spelman, Dana Horakova, Eva Havrdova, Maria Trojano, Guillermo Izquierdo, Alessandra Lugaresi, Alexandre Prat, Marc Girard, Pierre Duquette, Pierre Grammond, Raed Alroughani, Eugenio Pucci, Patrizia Sola, Raymond Hupperts, Jeannette Lechner-Scott, Murat Terzi, Vincent Van Pesch, Csilla Rozsa, François Grand'Maison, Cavit Boz, Franco Granella, Mark Slee, Daniele Spitaleri, Javier Olascoaga, Roberto Bergamaschi, Freek Verheul, Steve Vucic, Pamela McCombe, Suzanne Hodgkinson, Jose Luis Sanchez-Menoyo, Radek Ampapa, Magdolna Simo, Tunde Csepany, Cristina Ramo, Edgardo Cristiano, Michael Barnett, Helmut Butzkueven, Alasdair Coles, on behalf of the MSBase Study Group. *Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study.* *Lancet Neurol.* 2017 Feb 10. pii: S1474-4422(17)30007-8.

**Ostacoli per lo sviluppo delle cure palliative pediatriche in Italia***A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Negli ultimi anni sono emersi nuove tipologie di paziente, diverse situazioni cliniche, frontiere tecnologiche e obiettivi "salute" che hanno notevolmente cambiato le esigenze dei bambini malati, anche relativamente alle cure palliative pediatriche (CPP). Malgrado l'approvazione nel 2010 di una legge speciale (38/2010) che afferma con forza il diritto dei bambini e delle famiglie all'accesso ai servizi adeguati per il controllo del dolore e per le cure palliative pediatriche, come Paese siamo piuttosto arretrati nella piena attuazione di un servizio per le CPP. In conformità al sistema politico italiano, la responsabilità di attuazione è delegata alle singole regioni, il che contribuisce ad un servizio estremamente eterogeneo e inefficace. Difatti, solo una minoranza di bambini aventi diritto alla cure palliative trova risposta alle proprie esigenze. Oltretutto, al termine "palliativo" si associa spesso una connotazione negativa di abbandono del paziente, a dispetto invece del significato ben diverso, non di arresa ma piuttosto di un approccio proattivo, volto a ridurre la sofferenza dei pazienti e migliorare la loro qualità della vita.

Il presente studio propone una revisione critica della letteratura disponibile allo scopo di identificare le criticità che interferiscono con lo sviluppo di cure palliative pediatriche in Italia.

È stata condotta una ricerca su diverse banche dati (PubMed, Medline, Cinahl, Trip Database, Library Cochrane, Google Scholar, Google Trend, i siti web del Ministero della Salute Pubblica italiana e delle autorità regionali) dei seguenti termini:

- MeSH: cure palliative pediatriche, "che metta in pericolo la vita e ne comprometta la durata", "fine della vita", decisione etica, morte del bambino;
- altri termini: adolescenti, età, barriera/ostacolo, bambini, la cultura, famiglia, educazione, Legge 38/2010, modello organizzativo, necessità, cura del bambino, neonati, genitori, gestione del paziente, pediatria, pediatra, psicologo, fattori di rischio, punteggio, variabili.

I termini MeSH e i termini liberi sono stati incrociati tramite congiunzioni "AND, OR, NOT" al fine di selezionare articoli che risultassero pertinenti e significativi ai fini dello studio. I risultati sono stati categorizzati in 4 macro-aree, 1) contesto socio-culturale, 2) tipologie di pazienti e natura delle patologie che richiedono CPP, 3) formazione degli operatori che si occupano di CPP, e 4) problematiche politiche e regolatorie; per ciascuna delle aree sono state evidenziate le principali criticità.

**Criticità relative al contesto socio-culturale**

- *Considerare il decesso come possibile e, a volte, inevitabile esito in ambito pediatrico.*

Dalla letteratura emerge un aumento della prevalenza di malattie incurabili e gravi disabilità nei bambini a fronte, però, di una simultanea riduzione del tasso di mortalità neonatale e un aumento della sopravvivenza in pazienti pediatriche affetti da malattie croniche, gravi e talvolta letali. Sebbene tale situazione risulti ben descritta, vi è ancora percezione che malattia incurabile e morte colpiscano solo la popolazione adulta, soprattutto anziana, e che i bambini, essendo appena agli inizi della loro vita, godano di buona salute e di prospettive di sopravvivenza a lungo termine. Quindi, sia per ragioni culturali ed emotive, sia per disinformazione, si possono innescare una serie di reazioni che impediscono di adottare interventi volti ad affrontare le relative esigenze, cambiare atteggiamento e ricercare soluzioni, compresi i servizi per le cure palliative.

- *Percezione del decesso come un risultato fallimentare di un trattamento o un errore umano.*

Nonostante si è erroneamente convinti che l'unico scopo della medicina è quello di fornire una cura, in termini di procedimenti diagnostici, chirurgia e altri trattamenti, anche per le malattie incurabili, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito il concetto di "salute" come uno stato di benessere psicologico, fisico e sociale, tenendo in considerazione che la medicina non dovrebbe limitarsi al controllo dei sintomi e/o al ripristino della funzionalità organica, e che non sempre è in grado di migliorare la salute del paziente. In questa visione olistica, a volte la scelta di non intervenire sarebbe la più appropriata, sebbene la meno accettabile, come spesso accade per le famiglie di neonati, bambini e adolescenti con malattie incurabili.

- *Difficoltà sociale nel riconoscere i bambini come individui capaci di partecipare, a seconda dell'età e delle condizioni, alle decisioni riguardanti la loro salute*

L'Italia è l'unico paese che garantisce come figura assistenziale gratuita non solo il medico di famiglia, ma anche il pediatra di famiglia, contribuendo ad una riduzione del tasso di mortalità neonatale, infantile e pediatrica. Ne risulta che i bambini, se da un lato sono ben assistiti sotto il profilo terapeutico, dall'altro, per estrema protezione, sono tenuti lontani da qualsiasi decisione in merito alla loro salute. Il mancato coinvolgimento dei più piccoli difatti può limitare e, talvolta, addirittura annullare l'opportunità di prendere misure efficaci e cure palliative più adeguate all'età, alle condizioni del paziente e alla sua percezione della malattia.

- *Carenza di informazione e inadeguata divulgazione*

Le informazioni relative alla dispensazione di CPP sono gravemente insufficienti in Italia. Da una ricerca in Google Trend sui "problemi legati alle CPP" è emerso che la questione ha suscitato il massimo dell'interesse a livello nazionale nel marzo 2010, al momento cioè dell'approvazione della legge 38/2010. È stata poi registrata una costante riduzione di interesse generale, nonostante importanti iniziative e lavori scientifici, tra cui "la Carta di Trieste", nel 2013, che stabilisce i dieci diritti inalienabili del bambino morente e "le Religioni della Carta Mondiale per le Cure Palliative per bambini", il cui obiettivo è quello di riconoscere, attraverso la voce delle principali religioni nel mondo, l'importanza delle cure palliative come la soluzione più adatta a migliorare la qualità di vita di bambini con malattie gravi, salvaguardandone la loro dignità e quella delle loro famiglie.

- *Limitata conoscenza sulle cure palliative pediatriche*

È stato stimato che circa un italiano su due non ha mai sentito parlare di cure palliative, mentre solo il 23% ha un'idea adeguata e precisa del significato del termine e il 27% ne ha sentito parlare, ma ha un'idea molto vaga. Un'opinione diffusa tra i *care-giver* è che le cure palliative si riferiscono solo alla fase terminale della malattia e che i bambini fino a sette anni non hanno nessuna necessità di CPP, indipendentemente dalla loro condizione. Su scala nazionale, c'è una scarsa conoscenza della normativa sull'accesso alle cure palliative; solo il 15% degli italiani, difatti, conosce la legge 38/2010 e i diritti che definisce. Naturalmente, questo limita notevolmente e, talvolta, impedisce l'attivazione di servizi per cure palliative pediatriche.

### **Criticità relative alla tipologia di paziente e alla natura della malattia che necessita di una CPP**

- *Caratteristiche peculiari dei pazienti in età pediatrica*

Neonati, bambini e adolescenti sono una popolazione di pazienti in fase evolutiva, fisicamente, emotivamente e cognitivamente. Ciò influenza tutti gli aspetti della loro cura, dalla raccolta dei dati anamnestici, allo svolgimento degli esami medici, alla pianificazione di un completo controllo diagnostico, ai trattamenti da somministrare, scelta dei farmaci, comunicazione e relazione. Da un punto di vista regolatorio, lo staff di cura deve far riferimento solo ai genitori o ad altri adulti con responsabilità genitoriale. Tuttavia, numerose esperienze hanno dimostrato che la maggior parte di questi bambini con gravi malattie è consapevole delle proprie condizioni ed estremamente matura per essere partecipe alle decisioni circa la propria salute, soprattutto se già in età scolare. Ad oggi, la legge ancora ne limita il coinvolgimento sociale e nella salute pubblica.

- *Natura della malattia*

Rispetto ai pazienti adulti, la causa principale di incurabilità non è la neoplasia. Solo il 20% dei bambini che richiedono cure palliative sono difatti pazienti oncologici, mentre l'80% soffre di una varietà di altre malattie, per lo più rare, a carattere neurologico, neurodegenerativo, metabolico e genetico/cromosomico. Pertanto rappresentano un popolazione molto eterogenea da trattare, per la quale il decorso della malattia e l'aspettativa di vita sono variabili difficili da predire, che richiedono personale medico altamente specializzato, insieme a competenze sulla sfera comunicativa, organizzativa, relazionale ed etica.

- *Numero di pazienti*

Il numero di pazienti pediatrici eleggibili per cure palliative è molto più basso rispetto a quello dei pazienti adulti, nell'ordine di 10 su 10.000 minori, ma è destinato a crescere. In Italia, il numero di bambini che ogni anno richiede cure palliative è stimato tra 11.000 e 30.000, sempre comunque basso rispetto alla popolazione adulta. Questa scarsa numerosità campionaria, insieme alla diversità delle condizioni cliniche e alla vasta distribuzione

geografica, crea problematiche organizzative nell'implementare servizi dedicati e nell'attuare corsi formativi.

*- Ruolo dei genitori e della famiglia*

La diagnosi di malattia incurabile in un bambino ha un impatto drammatico sulla famiglia, provocando gravi danni alla sua qualità di vita. Difatti, una delle maggiori difficoltà per i *care-giver* consiste nell'indirizzare la sofferenza del familiare che è preda di sentimenti contrastanti: impotenza, frustrazione, paura e ansia possono interferire con la capacità di prendere delle decisioni. In questo contesto, accettare di sottoporre il proprio figlio a una cura palliativa è sinonimo di arresa. Pertanto, una comunicazione sincera ed esauriente è indispensabile per aiutare il genitore ad accettare la prognosi ed affrontare le necessità presenti e future del proprio figlio.

**Carenze nella formazione dell'operatore sanitario per le cure palliative pediatriche**

*- I curricula del personale sanitario non includono formazione nel fornire cure palliative pediatriche*

Una cura palliativa pediatrica adeguata si basa sulla disponibilità di operatori sanitari con specifiche conoscenze e competenze in merito. In Italia, la scarsa e inadeguata formazione di figure professionali per le CPP non garantisce una risposta qualificata e omogenea in tutto il paese. Difatti, solo il 50% dei medici durante la scuola di specializzazione in pediatria frequenta corsi di formazione sulle cure palliative (di breve durata, non oltre 60 minuti l'anno), risultante in mancanza di staff altamente specializzato per le CPP.

*- Scarsa consapevolezza delle problematiche delle CPP da parte delle figure professionali*

I risultati di uno studio condotto sei anni dopo l'approvazione della legge 38/2010 al fine di valutare la conoscenza dei pediatri italiani in merito alla legge e alle criticità delle cure palliative sono stati molto deludenti. Difatti, l'82% dei pediatri che hanno aderito allo studio (meno della metà di quelli contattati) hanno dichiarato di sapere poco o niente delle disposizioni di legge, il 50% non era a conoscenza della presenza o meno di un centro di riferimento competente per la terapia del dolore e le cure palliative in pediatria e l'84% era consapevole della propria scarsa conoscenza su come fornire cure palliative.

*- Complessità delle competenze necessarie per fornire le CPP e carenze nella formazione delle figure professionali*

Ciscuna figura professionale che si occupa di cure palliative deve avere le competenze specifiche per il ruolo da ricoprire: organizzative, comunicative, relazionali e spirito di lavorare in gruppo. Da numerosi studi è emerso che uno degli ostacoli principali per lo sviluppo di cure palliative pediatriche è l'inadeguata formazione nella comunicazione e la mancata capacità di lavorare in un team. L'impatto negativo è la difficoltà di comunicazione tra i diversi membri dello staff, tra i medici e i genitori del paziente, con una risposta inefficace al trattamento.

**Criticità relative agli aspetti regolatori e politici**

*- Differenti programmi delle Agenzie Regionali per l'implementazione delle disposizioni di legge*

In accordo alla legge 38/2010, ogni regione è responsabile dell'attuazione delle disposizioni di legge nel proprio territorio. Ciò se da un lato garantisce la libertà di organizzare autonomamente servizi e strutture sanitarie all'interno della propria regione, dall'altro ha compromesso l'adozione di una legge uniforme a livello nazionale.

*- Problemi economici e organizzativi*

I servizi di cure palliative pediatriche rappresentano una nuova, dinamica e complessa area terapeutica, che richiede risorse dedicate e non sempre disponibili. Questi network per le CPP non solo possono migliorare la qualità della vita per pazienti e familiari ma anche contribuire a lungo termine ad un risparmio economico. Tuttavia, l'analisi delle spese necessarie alla prima fase di implementazione di tali network ha probabilmente contribuito a restringere l'impegno finanziario iniziale per la loro pianificazione e applicazione pratica. Oltretutto, visto che sono disponibili a livello internazionale pochissimi modelli di riferimento, la scarsa concezione di come un tale servizio deve prendersi cura del paziente e dei propri familiari a diversi livelli, gestionale e operativo, può influenzare negativamente l'attuazione di tali network.

Sono state riscontrate diverse criticità che ostacolano l'implementazione di servizi per le cure palliative pediatriche. Se da una parte alcune di queste barriere, ovvero quelle a carattere

politico e sociale, sembrano insormontabili, su altre potrebbe essere più semplice intervenire, ad esempio sulla durata di corsi di formazione adeguati per figure professionali. Tuttavia, il problema principale sta nella necessità di riconoscere le cure palliative pediatriche come un servizio indispensabile per i piccoli pazienti incurabili.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

**Parole chiave:** cure palliative pediatriche, Italia

#### **Riferimento bibliografico**

Benini F, et al. Barriers to the development of pediatric palliative care in Italy. Ann Ist Super Sanità 2016 | Vol. 52, No. 4: 558-564.

### **Uso dell'*Hypericum perforatum* nella depressione: una meta-analisi aggiornata al 2016**

*A cura della Dott.ssa Lara Testai*

L'*Hypericum perforatum*, comunemente detta erba di S. Giovanni, è una pianta perenne frequentemente utilizzata in Asia ed in Europa per il trattamento della depressione lieve-moderata. La sua efficacia è stata dimostrata da tempo ed imputata inizialmente all'ipericina; tuttavia successivamente è stato riconosciuto nell'iperforina il reale principio attivo, in virtù della sua capacità di inibire il reuptake di serotonina, dopamina e noradrenalina. Tali effetti non sono selettivi ed includono anche inibizione dell'uptake di colina, glutammato e GABA.

Accanto alle dimostrazioni sul meccanismo d'azione dell'erba di S. Giovanni, ad oggi sono disponibili numerosi trial clinici e meta-analisi che confermano l'efficacia clinica di questa pianta medicinale al pari dei comuni farmaci antidepressivi (SSRI) nel trattamento delle forme lievi-moderate.

L'esigenza di un'ulteriore meta-analisi nasce dalla necessità di aggiornare i dati disponibili e confutare i pochi studi in cui viene messa in discussione l'efficacia clinica dell'iperico. Dunque gli autori selezionano tutta la letteratura disponibile nel range temporale di oltre 50 anni, per la precisione dal 1 gennaio 1960 al 1 maggio 2016, per un totale di 5428 articoli. Inserendo come criteri di inclusione: 1- i trial clinici randomizzati, 2- gli studi di comparazione dell'erba di S. Giovanni con i convenzionali SSRI, 3-studi in cui sono stati arruolati pazienti con depressione maggiore, 4-studi in cui è stata valutata la sicurezza e l'efficacia del trattamento, 5- studi in cui sono stati arruolati almeno 20 pazienti, il numero delle pubblicazioni da analizzare scende a 27; rilevando che gli studi clinici condotti in Cina sono generalmente quelli di più bassa qualità metodologica e con il più alto rischio di bias.

Dunque, questa meta-analisi, condotta su oltre 3800 pazienti affetti da depressione, conferma che l'erba di S. Giovanni garantisce una risposta comparabile a quella ottenuta con i convenzionali SSRI (RR pooled= 0.983 e 95%CI 0.924-1.042,  $p < 0.001$ ) ed una più bassa probabilità di interruzione della terapia (OR pooled= 0.587, 95%CI 0.478-0.697,  $p < 0.001$ ). Tra i principali effetti avversi osservati con l'erba di S. Giovanni sono riportati nausea, rush, affaticamento, fotosensibilità ma soprattutto interazioni farmacocinetiche con altri farmaci tra cui warfarin, ciclosporina ed anticoncezionali orali, che possono provocare casi indesiderati di sanguinamento o gravidanze inattese. Infatti, iperforina si comporta da induttore della isoforma CYP3A4 ed ipericina da induttore della isoforma CYP1A2, per cui un ulteriore effetto inatteso è dato dall'apparente sotto-dosaggio derivante da un'accentuata metabolizzazione del prodotto erbale.

Nel complesso tuttavia l'erba di S. Giovanni è meglio tollerata rispetto ai convenzionali SSRI e, a fronte di una comparabile attività, questa meta-analisi aggiornata conferma l'efficacia clinica e ne giustifica l'ampio uso medicinale.

Una limitazione importante del lavoro è rappresentato dai tempi ristretti di osservazione, infatti i trials analizzati considerano un periodo di trattamento compreso tra 4 e 12 settimane. Gli autori auspicano in futuro di poter considerare periodi più lunghi e compatibili con i tempi richiesti per il trattamento farmacologico della depressione. Altra limitazione, che in futuro dovrà essere colmata, è rappresentata dal basso numero di pazienti di età inferiore ai 18 anni e quindi dalla povertà di dati relativi alla fascia pediatrico-adolescenziale.

**Parole chiave:** Hypericum perforatum, depressione, piante medicinali, iperforina.

**Fonte bibliografica:** Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017 Jan 3;210:211-221.

### **Interventi finalizzati all'incremento dell'aderenza alla terapia con statine**

*A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori*

Sebbene la terapia con statine sia considerata efficace, l'aderenza alle linee guida risulta ancora inadeguata: le statine sono poco utilizzate e i livelli di LDL di riferimento non sono raggiunti nell'80% dei pazienti. L'intolleranza a questa classe di farmaci è stata oggetto di recenti pubblicazioni e gli è stata attribuita grande enfasi da parte dei media, tuttavia non rappresenta l'unico motivo della ridotta compliance.

Il presente articolo si propone di definire degli interventi da mettere in atto nella pratica clinica al fine di migliorare l'aderenza alla terapia con statine e di ridurre conseguentemente gli eventi avversi di tipo cardiovascolare. Gli obiettivi spaziano dal superamento dell'inadempienza della terapia per mezzo della definizione e descrizione degli eventi avversi indotti dalle statine, all'aumento dell'aderenza alla terapia sciogliendo le riserve dei media e dei pazienti su questi farmaci e in ultimo, la messa in atto di interventi all'interno della comunità scientifica che facciano da collante tra le linee guida e la pratica clinica.

È stato dimostrato che l'aderenza alle raccomandazioni presenti nelle linee guida per l'utilizzo delle statine è associata a un miglioramento degli esiti. Al contrario una bassa compliance e l'interruzione della terapia sono correlabili ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e alla mortalità (sia nella prevenzione primaria che in quella secondaria e nel contesto pre-operatorio). In particolare, l'interruzione di terapia con statine risulta associata ad un aumento del 67% del rischio di incorrere in un infarto miocardico acuto. L'aderenza alla terapia è caratterizzata da tre componenti: consenso e inizio del trattamento; attuazione dello stesso e persistenza nel tempo. Un'analisi di 195 930 prescrizioni ha mostrato come i farmaci ipolipemizzanti siano associati a una ridotta aderenza primaria intesa come un mancato inizio di terapia nonostante la presenza di una prescrizione. Questi dati riflettono il trend secondo cui il 19.9% delle terapie ipolipemizzanti prescritte non siano mai state dispensate. Altri studi hanno mostrato come più di un sesto dei pazienti non richieda le statine entro i 90 giorni dalla prescrizione della terapia. Una spiegazione potrebbe essere l'avversione o il disagio correlato alle formulazioni da deglutire. L'interruzione della terapia è un'ulteriore aspetto da considerare. Sia le informazioni disponibili che i media sono le cause maggiori di interruzione, probabilmente il caso cerivastatina potrebbe aver messo in discussione l'intera classe delle statine. Un'ulteriore spiegazione risiede nel fatto che le statine sono dei farmaci largamente prescritti anche per lunghi periodi di tempo, per cui gli eventi avversi correlabili o meno alla terapia possono verificarsi con maggiore probabilità. Generalmente le statine sono farmaci ben tollerati, sebbene inducano reazioni avverse a carico del muscolo (mialgia; miopatie; rabdomiolisi), influenzino moderatamente il rischio di sviluppare diabete e determinino l'aumento degli enzimi epatici sierici. Tuttavia, i vantaggi legati alla riduzione degli eventi cardiovascolari superano il rischio di sviluppare diabete che risulta essere basso in termini assoluti. Nei trial randomizzati, gli eventi di natura non-cardiovascolare si sono mostrati non significativamente differenti nel gruppo delle statine rispetto ai pazienti in trattamento con placebo e sono stati addirittura inferiori agli eventi indotti da altri farmaci utilizzati nella

prevenzione cardiovascolare tra cui gli ACE inibitori; i beta bloccanti e l'aspirina. Tuttavia, eventi avversi rari possono rappresentare un ostacolo all'aderenza a statine come l'intolleranza che può non ripresentarsi dopo un rechallenge del farmaco.

La bassa compliance di questi farmaci è un problema multifattoriale che richiede soluzioni a più livelli. Un esempio è la necessità di mettere in atto dei programmi personalizzati per ogni paziente che favoriscano frequenti contatti con gli operatori sanitari. Una revisione Cochrane ha mostrato che per incrementare l'aderenza alle terapie ipolipemizzanti il reminding/re-enforcement sembra essere l'intervento più efficace. La National Lipid Association (NLA) ha sviluppato il Clinicians Toolkit, ovvero una guida in grado di migliorare l'aderenza alla terapia. Il toolkit ([https://www.lipid.org/sites/default/files/adherence\\_toolkit.pdf](https://www.lipid.org/sites/default/files/adherence_toolkit.pdf)) si compone di una guida che permette al clinico di individuare i pazienti a rischio di incorrere in bassa compliance ed una lista di interventi che possano migliorarla. Altri interventi sono rappresentati dalla semplificazione del regime terapeutico (aumento assoluto dell'aderenza pari all'11%) così come l'informazione e l'educazione del paziente (aumento assoluto del 13%). Scarsi miglioramenti nella compliance sono stati ottenuti tramite strategie di minor impatto quali la semplificazione del regime di medicazione o l'invio di notifiche relative al rinnovo della prescrizione.

Interventi basati sull'evidenza clinica sono fondamentali per migliorare l'aderenza alla terapia con statine e dovrebbero essere considerati al fine di migliorare le condizioni di salute del paziente. Migliorare l'aderenza alla terapia sembra avere gli stessi effetti positivi che si raggiungerebbero qualora venisse introdotto un nuovo farmaco.

**Parole chiave:** aderenza; statine; interruzione della terapia

**Conflitto di interessi:** nessun conflitto di interessi

**Riferimenti bibliografici:** Vonbank, Agewall, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, Ceconi C, Funck-Brentano C, Kaski JC, Niessner A, Tamargo J, Walther T, Wassmann S, Rosano G, Schmidt H, Saely CH, Drexel H. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J.* 2017 Jan 10.

### **Sicurezza e tollerabilità degli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1): problematiche emergenti e irrisolte**

*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1RA) rappresentano una terapia importante nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (*type 2 diabetes mellitus*, TD2), in quanto contribuiscono ad abbassare i livelli di glucosio nel sangue, con un profilo di tollerabilità favorevole, e possono essere usati da soli o in combinazione con altri farmaci antidiabetici. In base alla differente durata del legame con il recettore, i GLP-1RA possono essere suddivisi in due gruppi: gli *short acting* (exenatide convenzionale e lixisenatide), che agiscono rallentando lo svuotamento gastrico che stimola il senso di sazietà e i *long acting* (liraglutide, exenatide a rilascio prolungato, albiglutide e dulaglutide), che agiscono meno sullo svuotamento gastrico e riducono la glicemia a digiuno attraverso la stimolazione del rilascio di insulina e la riduzione dei livelli di glucagone. Tra le molecole di questi due gruppi esistono, inoltre, differenze strutturali che possono influenzare i profili farmacodinamici e farmacocinetici che non permettono l'identificazione di un "effetto di classe", specialmente in termini di tollerabilità; pertanto, la scelta terapeutica del clinico deve essere fatta in base alle caratteristiche di ogni molecola e alle esigenze del singolo paziente.

Alla luce di ciò, la revisione di seguito presentata ha analizzato i dati pubblicati sulla sicurezza e la tollerabilità degli GLP-1RA attualmente disponibili e, riconoscendo l'importanza del profilo di sicurezza all'atto della selezione del trattamento più appropriato per ogni singolo paziente, ha valutato le implicazioni cliniche derivanti dalle differenze esistenti tra le varie molecole di questa classe. In particolare, in tale revisione è stata focalizzata l'attenzione su tre aree:

sicurezza cardiovascolare, tollerabilità gastrointestinale e tollerabilità nella popolazione anziana.

### **Effetti clinici degli GLP-1RA**

Numerosi studi hanno mostrato l'efficacia degli GLP-1RA nel controllo della glicemia e nell'efficacia sulla riduzione del peso corporeo rispetto al placebo o altri agenti antidiabetici. Infatti, in una meta-analisi di 33 studi, in cui sono stati arruolati 16.003 pazienti, è stata osservata una riduzione dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) di -0,66 con albiglutide (sei studi, 95% CI da -1,14 a -0,19; I<sup>2</sup>=88%), -1,18% con dulaglutide (sette studi; 95% CI da -1,34 a -1,02; I<sup>2</sup>=65%) e -1,48% con exenatide a lento rilascio (due studi; 95% CI da -2,61 a -0,36; I<sup>2</sup>=80%) rispetto al placebo.

Inoltre, in una meta-analisi, condotta da Lui et al, di sette studi randomizzati controllati, in cui sono stati arruolati 3.193 pazienti di età ≥ 18 anni affetti da TD2 non controllato, è stata dimostrata un'efficacia equivalente o superiore degli GLP-1RA rispetto all'insulina glargine in termini di riduzione della HbA<sub>1c</sub>. Inoltre, lo studio ha dimostrato una differenza significativa in termini di riduzione del peso corporeo (WMD -4,08), colesterolo totale (WMD -0,16), lipoproteine a bassa densità (WMD -0,16), e minore ipoglicemia (RR - 0,56).

Inoltre, numerosi studi hanno indagato le differenze intra-classe tra gli GLP-1RA che mostrano una marginale differenza in termini di efficacia. Per esempio, in una meta-analisi di 34 studi sulla somministrazione settimanale degli GLP-1RA, in cui sono stati arruolati 21.126 pazienti, la variazione media di HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo era rispettivamente di -1,4% (95% CI da -1,6% a -1,2%) e -1,2 (95% CI da -1,4% a -1,0%) per dulaglutide 1,5 e 0,75 mg, di -1,3% (95% CI da -1,5% a -1,1%) per exenatide somministrata settimanalmente e -1,0% (95% CI da -1,2% a -0,8%) per albiglutide. Il rischio di ipoglicemia era simile per i tre farmaci indagati, e vi erano minime differenze in termini di pressione sanguigna e livelli di lipidi e proteine C-reattiva. Alla luce dei dati che evidenziano un rapporto rischio/beneficio favorevole degli GLP-1RA, essi sono considerati dei pilastri nel trattamento del TD2. Infatti, in accordo con le linee guida pubblicate dall' *European Association for the Study of Diabetes* e *American Diabetes Association*, gli GLP-1RA sono indicati come trattamento di prima linea in caso di intolleranza alla metformina o in associazione alla metformina o all'insulina basale in caso di mancato raggiungimento dei livelli di HbA<sub>1c</sub> entro 3 mesi.

### **Sicurezza degli GLP-1RA**

Gli GLP-1RA sono farmaci ben tollerati, in particolare, la possibile comparsa di ipoglicemia è da attribuire all'effetto fisiologico del GLP-1, che è capace di ridurre il rilascio di insulina solo durante l'ipoglicemia. Gli eventi gastrointestinali più comuni sono la nausea ed il vomito, di grado lieve o moderato, con una frequenza che varia da farmaco a farmaco, e che generalmente tende a diminuire a fine trattamento. La valutazione degli effetti cardiovascolari ascrivibili al trattamento con gli GLP-1RA è ancora in corso, ma sembrerebbe non evidenziare effetti negativi.

È stato osservato come anche piccole differenze strutturali tra i vari GLP-1RA possano influenzare il profilo di sicurezza. Infatti, come riportato nello studio GetGoal-X, sebbene lixisenatide e exenatide, strutturalmente simili, hanno dimostrato di avere simile efficacia in termini di riduzione di HbA<sub>1c</sub>, essi hanno tuttavia un profilo di sicurezza differente. Infatti, un minor numero di pazienti hanno interrotto il trattamento con lixisenatide rispetto ad exenatide a causa della comparsa di eventi avversi (rispettivamente 10,4% e 13,0%), per la comparsa di ipoglicemia sintomatica (rispettivamente 2,5% e 7,9%) ed eventi gastrointestinali (rispettivamente 43,1% e 50,6%).

### **Sicurezza cardiovascolare**

L'espressione dei recettori del GLP-1 anche a livello cardiaco lascia pensare che vi sia la possibilità che gli GLP-1RA inducano effetti a livello cardiaco; tuttavia, i dati riguardanti l'azione degli GLP-1RA sulla frequenza cardiaca e la pressione sanguigna rimangono incerti.

**Riduzione della pressione sanguigna.** Alcuni studi hanno evidenziato l'azione antipertensiva degli GLP-1RA, che potrebbe essere giustificata dall'azione del GLP-1 sulla promozione della vasodilatazione arteriolare endotelio-indipendente, e dalla riduzione del peso corporeo. Tuttavia, la rapida riduzione della pressione arteriosa sembra verificarsi troppo rapidamente per essere attribuita ai soli cambiamenti di massa corporea.

Alcuni studi hanno evidenziato l'azione degli GLP-1RA sulla riduzione della pressione sistolica e diastolica. Nello studio GetGoal-X, è riportata una riduzione della pressione sistolica di 2,9 mmHg con lixisenatide e di 2,5 mmHg con exenatide, mentre la riduzione della pressione diastolica era rispettivamente di 1,8 mmHg e 1,3 mmHg. Sebbene modesti, questi risultati sulla riduzione della pressione sanguigna indicano un possibile vantaggio clinicamente significativo. Come riportato, infatti, nello studio *UK Prospective Study* (UKPDS), una riduzione della pressione arteriosa sistolica di 10 mmHg riduce il rischio di qualsiasi *endpoint* e di morte associati alla patologia diabetica rispettivamente del 11% (95%, CI da 9 a 13;  $p < 0,0001$ ) e del 16% (95%, CI da 9 a 13;  $p < 0,0001$ ).

**Aumento della frequenza cardiaca.** Alcuni studi hanno dimostrato un modesto aumento della frequenza cardiaca indotta da GLP-1 RA. Lixenatide ed exenatide sono associati a una variazione clinicamente significativa della frequenza cardiaca dal basale al follow-up di 24 settimane (studio GetGoal-X), mentre liraglutide ed exenatide inducono un aumento della frequenza cardiaca [di 2,06 e 2,35 battiti al minuto (*beats per minute*, bpm) per liraglutide rispettivamente al dosaggio di 1,2 e 1,8 mg, e di 3,35 bpm per exenatide rispetto al placebo (meta-analisi di Sun et al). Dagli studi appare evidente, ancora una volta la variabilità di classe, e di come gli GLP-1 RA differiscano per l'effetto ionotropo. Secondo i dati provenienti da una revisione di sette studi sul monitoraggio della frequenza cardiaca, gli agonisti *short-acting* sono associati ad incrementi più piccoli e transitori della frequenza cardiaca rispetto ai *long-acting*, quest'ultimi associati ad un aumento diurno e notturno di 6-9 bpm più pronunciato rispetto agli *short-acting*. Il potenziale meccanismo attraverso il quale gli GLP-1RA inducano aumento della frequenza cardiaca non è ancora noto, ma sulla base delle attuali evidenze sembrerebbe coinvolgere il sistema nervoso simpatico piuttosto che meccanismi compensatori, riflettendo un'azione diretta sul nodo seno atriale, sulla stimolazione simpatica o sulla riduzione dell'effetto parasimpatico.

**Studi su outcomes cardiovascolari.** Diversi studi supportano l'ipotesi che gli GLP-1RA abbiano un profilo cardiovascolare favorevole. Ad esempio, nello studio ELIXA, che ha arruolato 6.068 pazienti con TD2 e recente sindrome coronarica acuta, l'aggiunta di lixisenatide alla terapia usuale non ha determinato significative alterazioni nella frequenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (*major adverse cardiovascular events*, MACE) o di altri eventi avversi gravi in confronto al placebo. Nello studio LEADER, che ha coinvolto 9.340 pazienti con TD2 ed alto rischio cardiovascolare, l'endpoint primario (composito di 3 MACE, quali decesso cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale) non differiva in maniera sostanziale tra gli assuntori di liraglutide e placebo, mentre il solo decesso per cause cardiovascolari era significativamente inferiore nel gruppo liraglutide rispetto al placebo. Nel complesso, gli GLP-1RA non riducono in maniera significativa la mortalità. Tuttavia, il trend, seppur non significativo, si mostra a favore degli GLP-1RA vs placebo. Inoltre, oggi è sempre più frequente l'aggiunta di un GLP-1RA all'insulina basale poiché tale associazione offre il vantaggio di un minor aumento del peso corporeo, generalmente associato all'insulina, e un rischio minimo di ipoglicemia. Anche l'insulina da sola non sembra influire negativamente sugli esiti cardiovascolari.

### **Tollerabilità gastrointestinale**

Eventi gastrointestinali rappresentano i principali eventi avversi legati al trattamento con GLP-1RA e si verificano generalmente all'inizio del trattamento. Nello studio GetGoal-X la nausea si è verificata frequentemente durante le prime 3 settimane di trattamento con lixisenatide e durante le prime 5 settimane con exenatide, risolvendosi alla ottava settimana in entrambi i bracci. Inoltre, eventi gastrointestinali possono essere lievemente più frequenti con liraglutide rispetto a lixisenatide. L'associazione tra insulina basale e un GLP-1RA (con lixisenatide nello studio iGlarLixi o liraglutide nello studio IDegLira) ha permesso una lenta titrazione del GLP-1RA, che ha mitigato l'insorgenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale.

**Enzimi pancreatici.** L'aumento dei livelli degli enzimi pancreatici può suggerire un potenziale incremento del rischio di pancreatite. Tuttavia, vi sono pochi studi che hanno valutato l'effetto sugli enzimi pancreatici, soprattutto subito dopo l'inizio del trattamento con GLP-1RA. Meier et al. hanno evidenziato l'aumento dei livelli di lipasi (20 UI/L), a seguito del trattamento con liraglutide 1,2 e 1,8 mg dopo 8 settimane di trattamento (l'aumento per lixisenatide non era

significativo: 7,0 UI/L), e l'aumento delle amilasi dal basale con liraglutide 1,2 mg (80 UI/L;  $p < 0,05$ ), ma non con liraglutide 1,8 mg (5,7 UI/L) e lixisenatide (3,0 UI/L). Tuttavia, nessun segnale clinico o sintomatico emerge da tale aumento, anche se la RNM rileva una moderata asintomatica pancreatite, associata all'aumento delle lipasi a seguito del trattamento con liraglutide 1,8 mg. Nello studio GetGoal-X nessun paziente ha sviluppato pancreatite, mentre nello studio HARMONY-7 sono emersi 3 casi di pancreatite (2 pazienti in trattamento con liraglutide e 1 con albiglutide). Il meccanismo che potrebbe correlare un GLP-1RA ai cambiamenti negli enzimi pancreatici e pancreatite deve essere ulteriormente chiarito.

### **Tollerabilità nella popolazione anziana**

Il TD2 rappresenta un problema di salute pubblica che colpisce almeno il 20% della popolazione di età  $\geq 65$  anni. Comorbidità, complicazioni diabetiche e politerapie possono potenzialmente complicare il trattamento nei pazienti anziani. Pertanto, è necessario valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci antidiabetici in tale popolazione. Tuttavia, ad oggi vi sono pochi dati rilevanti sui GLP-1RA per tale popolazione, ad esclusione della lixisenatide. Un'analisi del programma GetGoal di studi di fase III per lixisenatide, in cui i pazienti sono stati stratificati in due gruppi ( $\geq 65$ anni e  $\geq 75$  anni), suggerisce che le differenze farmacocinetiche non si traducono in marcate differenze età-correlate in eventi avversi ed efficacia. Lo studio GetGoal-O, che è stato escluso dalla sopraccitata analisi, è stato il primo a valutare la sicurezza e l'efficacia di lixisenatide vs placebo, per 24 settimane, in 350 pazienti di età  $\geq 70$  anni (di cui il 37% con età  $\geq 75$  anni, il 43% obesi e un terzo con disfunzione renale moderata). Lixisenatide ha determinato in questa popolazione una riduzione della emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), una riduzione del peso corporeo, con basso rischio di ipoglicemia sintomatica ed eventi avversi in linea con le altre evidenze disponibili.

L'impiego degli GLP-1RA è supportato da dati provenienti da diverse meta-analisi e singoli studi che dimostrano il loro buon profilo di efficacia e sicurezza. Tale classe terapeutica è, infatti, ad oggi tra i pilastri del trattamento del TD2, come raccomandato dalle principali linee guida. Essi rappresentano una valida terapia associata agli antidiabetici orali, insulina basale o inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) in pazienti con inadeguato controllo glicemico.

I dati riportati, seppur caratterizzati da diversi limiti, hanno dimostrato che gli analoghi del GLP1 sono efficaci, sicuri e ben tollerati nel trattamento del TD2. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di confronto diretto tra le varie molecole, su un numero più ampio e meno selezionato di pazienti e per un tempo più lungo, soprattutto per le nuove molecole e le nuove formulazioni in associazione con insulina basale. Inoltre, i medici prescrittori devono essere attenti vigilanti relativamente al profilo di tollerabilità di questi farmaci, dato che nuovi segnali di sicurezza stanno emergendo dalla normale pratica clinica. Infatti, l'approccio dei "big data" potrà dare nei prossimi anni ulteriori risposte in merito alle caratteristiche di tollerabilità e sicurezza dei GLP-1RA.

**Parole chiave:** agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA), effetto incretinico, incretine, tollerabilità, sicurezza, diabete di tipo 2, revisione.

### **Riferimento bibliografico:**

Raccach D. Safety and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: unresolved and emerging issues. Expert Opin Drug Saf. 2016 Dec 11:1-10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27924636.

### **Conflitto d'interesse:**

L'autore ha dichiarato di aver ricevuto finanziamenti o di far parte di advisory board di diverse aziende farmaceutiche.

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Dispositivovigilanza mediante un progetto attivo, prospettico, basato su registri**

A cura del Prof. Domenico Motola

L'adozione dei dispositivi medici nella pratica clinica quotidiana ha rappresentato una importante rivoluzione in sanità, tuttavia la valutazione del loro profilo di sicurezza risulta essere di difficile accertamento. Il sistema di monitoraggio basato sulle segnalazioni spontanee di eventi avversi rappresenta un metodo incompleto e inadeguato per un'analisi attiva e prospettica. L'identificazione precoce di differenze relative alla performance clinica tra i diversi dispositivi può rappresentare uno strumento utile ad ampliare le evidenze pre-marketing e a ridefinire il target di pazienti cui i dispositivi sono rivolti, nonché a migliorare la formazione medica e i progetti di sviluppo. In quest'ottica, la Food and Drug Administration (FDA) ha promosso la sorveglianza attiva del profilo di sicurezza dei dispositivi medici attraverso il monitoraggio continuo di ampie fonti di dati clinici.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la possibilità di applicare una strategia di sorveglianza attiva attraverso il monitoraggio prospettico di un registro clinico nazionale al fine di verificare la sicurezza post-marketing del dispositivo di otturazione vascolare Mynx, sospettato di essere associato all'aumento di eventi avversi dopo interventi coronarici percutanei (PCI).

**Disegno dello studio**

Attraverso il sistema attivo di sorveglianza *Data Extraction and Longitudinal Trend Analysis* (DELTA) è stato monitorato in maniera prospettica il *CathPCI Registry* del *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR) e sono stati identificati tutti i pazienti che tra l'1 Gennaio 2011 e il 30 Settembre 2013 hanno ricevuto un dispositivo otturatore vascolare dopo PCI. Mynx è stato individuato come dispositivo di interesse sulla base di precedenti evidenze riguardanti la sua associazione con l'aumento di alcuni effetti avversi (sanguinamento nel sito di accesso, dolore, necessità di ripetere l'intervento) rispetto ad altri dispositivi analoghi. I pazienti di controllo sono stati appaiati in base al loro indice di propensione con i pazienti beneficiari del dispositivo Mynx in un rapporto di 1:1 considerando 6 mesi precedenti o successivi all'impianto di Mynx. Il rischio relativo (RR) è stato definito come l'incidenza di eventi osservati nei pazienti trattati con Mynx rispetto all'incidenza di eventi nei pazienti di controllo sottoposti a trattamento con altri dispositivi di otturazione vascolare. L'intervallo di confidenza (IC) è stato calcolato al 95% e corretto per comparazioni multiple utilizzando il metodo *O'Brien-Fleming alpha-spending*. I pazienti diabetici, di età  $\geq 70$  anni, di sesso femminile sono stati individuati come sottogruppi ad alto rischio. Al termine dello studio, l'FDA ha richiesto una analisi aggiuntiva per valutare la persistenza del segnale di sicurezza. Inoltre sono state eseguite analisi di sensitività *post hoc* per assicurare la validità dei risultati primari.

**End-point**

L'endpoint primario era rappresentato da qualsiasi complicanza vascolare intesa come sanguinamento e/o ematoma nel sito di accesso con necessità di trattamento, sanguinamento retroperitoneale o qualsiasi complicanza vascolare che richiedeva intervento. Gli endpoint secondari comprendevano sanguinamento nel sito di accesso che richiedeva trattamento e trasfusione di sangue post-procedurale.

**Risultati**

Sono stati analizzati 73.124 pazienti che dal 1 Gennaio 2011 al 30 Settembre 2013 hanno ricevuto il dispositivo di otturazione vascolare Mynx dopo essere stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI). Dopo 9 mesi di monitoraggio è emerso un allarme di sicurezza DELTA riguardante l'outcome primario che si è mantenuto per tutto il periodo di sorveglianza. Al termine dello studio il rischio assoluto per complicazioni vascolari è risultato pari all'1,2% per i pazienti trattati con Mynx rispetto allo 0,8% per il gruppo di controllo (RR, 1,59; IC 95%, 1,42-1,78;  $P < 0,001$ ). Anche per gli endpoint secondari è emerso un aumento del rischio significativo (RR sanguinamento nel sito d'accesso, 1,34; IC 95%, 1,10-1,62;  $P = 0,001$ ; RR trasfusioni, 1,23; IC 95%, 1,13-1,34;  $P < 0,001$ ). Il RR per le complicazioni vascolari nei sottogruppi ad alto rischio è risultato pari a 1,72 nei pazienti diabetici (IC 95%, 1,42-2,10) e 1,94 (IC 95%, 1,63-2,29) nei pazienti di età  $\geq 70$  anni. Nelle analisi di sensitività *post hoc* il RR

per complicazioni vascolari ha confermato i segnali di sicurezza (RR, 1,59; IC 95%, 1,40-1,78). In questo caso, tuttavia, non sono state trovate differenze significative tra gli esiti e i sottogruppi di pazienti. Infine è stata condotta un'analisi di falsificazione delle ipotesi il cui risultato, pur non essendo statisticamente significativo, indica un leggero aumento del rischio nei soggetti in trattamento con Mynx rispetto ai pazienti trattati con dispositivi analoghi (RR, 1,05; IC 95%, 0,99-1,11; P=0,07).

### **Discussione**

L'analisi ha mostrato un rischio di complicazioni vascolari, sanguinamento nel sito di accesso e necessità di trasfusione a seguito di PCI significativamente più alto per i pazienti sottoposti a trattamento con Mynx in confronto a soggetti trattati con dispositivi di otturazione vascolare alternativi. Nell'analisi ristretta ai centri che facevano uso del dispositivo Mynx in maniera preferenziale rispetto a dispositivi analoghi, è stato rilevato un numero di segnali di allerta leggermente più basso rispetto a quello dell'analisi primaria, suggerendo che differenze in termini di complicazioni sono in parte attribuibili al grado di esperienza nell'utilizzo del dispositivo nei vari centri. Il limitato numero di covariate selezionate per l'inclusione, l'assenza di informazioni riguardanti alcune variabili cliniche e l'appaiamento dei pazienti provenienti da centri differenti attraverso l'utilizzo di un registro globale possono essere fattori di confondimento residui in parte responsabili delle differenze osservate.

In conclusione, una strategia di sorveglianza attiva prospettica basata su registri clinici ha consentito di identificare rapidamente potenziali segnali di sicurezza nei pazienti in trattamento con un dispositivo di otturazione vascolare in seguito a PCI. I segnali di allerta iniziali si sono presentati entro i primi 12 mesi di monitoraggio dei registri prospettici.

### **Parole chiave**

Dispositivovigilanza, otturatore vascolare, studio prospettico basato su registri.

### **Conflitti d'interesse**

La ricerca è stata finanziata dalla Food and Drug Administration, William M. Wood Foundation, Department of Veterans Affairs. Il Dr. Resnic ha ricevuto finanziamenti per la consulenza da parte di St. Jude Medical. Per questo articolo non sono stati riportati ulteriori potenziali conflitti di interesse.

### **Riferimenti bibliografici**

Resnic FS, Majithia A, Marinac-Dabic D, Robbins S, Ssemaganda H, Hewitt K, Ponirakis A, Loyo-Berrios N, Moussa I, Drozda J, Normand S, Matheny ME. Registry-Based Prospective, Active Surveillance of Medical-Device Safety. *N Engl J Med* 2017;376:526-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1516333

### **Valutazione dell'accuratezza del dispositivo oscillometrico per la misurazione della pressione OMRON HEM-907XL in pazienti nondialitici con insufficienza renale cronica**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'OMRON HEM-907XL (Omron Healthcare, Lake Forest, IL, USA) è un dispositivo per la misurazione della pressione di tipo oscillometrico validato in pazienti senza insufficienza renale cronica o emodialisi. Il *range* di misurazione coperto dal dispositivo è da 0 a 299 mmHg, valutato attraverso un sensore semiconduttore a capacità elettrostatica. Il riempimento viene raggiunto con un sistema di pompaggio automatizzato, mentre lo sgonfiamento avviene attraverso una valvola di controllo elettromagnetica. Il dispositivo viene fornito con cuffia di dimensione regolare (circonferenza del braccio raccomandata di 22-32 cm), grande (circonferenza del braccio raccomandata di 32-42 cm), e una extra-large (circonferenza del braccio raccomandata di 42-50 cm).

I dispositivi oscillometrici lavorano sull'assunzione che i segnali oscillometrici siano simili in pazienti con o senza comorbidità quale l'insufficienza renale cronica. Tuttavia, pazienti con insufficienza renale cronica presentano un aumento della rigidità delle arterie, della patologia vascolare periferica e della prevalenza delle malattie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale. Un'aumentata rigidità delle arterie è stata associata ad una maggiore pressione sistolica e diastolica quando misurate oscillometricamente rispetto alla misurazione aneroidale,

indipendentemente da età, sesso e valori pressori medi. Nonostante ciò la maggior parte dei misuratori non è stato valutato in pazienti non dialitici.

Scopo dello studio è stato valutare l'accuratezza del monitoraggio della pressione con OMRON HEM-907XL in pazienti con insufficienza renale cronica nondializzati.

Lo studio, ha incluso 87 pazienti (età media 62 anni, *range* 55-70, di cui 56% maschi; 40% bianchi non-ispatici, 42% neri non-ispatici, 2% bianchi ispanici, 2% neri ispanici, 1% asiatici) sulla base dei criteri di inclusione degli studi *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT; *N Engl J Med.* 2015;373:2103-2116) e *Chronic Renal Insuficiency Cohort Study* (CRIC; *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:S148-S153) o sulla base delle linee guida 2012 *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO; *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150), tra cui coefficiente di filtrazione glomerulare eGFR <60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> (nella maggioranza dei casi stadio 3 di insufficienza renale cronica con eGFR compreso tra 10 e 102 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>) e/o albuminuria (≥ 30 mg/g ACR o sullo spot urinario). Criteri di esclusione sono stati insufficienza renale terminale richiedente dialisi o incapacità di tollerare misurazioni multiple della pressione sanguigna allo steso braccio per fistula arteriovenosa o grave linfedema.

Per la misurazione della pressione è stato utilizzata una variante del protocollo dell'*Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI), con un osservatore per registrare la misurazione dal monitor e due medici che in cieco hanno effettuato contemporaneamente la misurazione aneroida (Welch Allyn Tycos, Skaneateles Falls, NY, USA) attraverso auscultazione (stetoscopio a due teste). Infatti, le letture ottenute con il dispositivo OMRON sono state confrontate alle letture effettuate con dispositivo aneroida a 50, 100, 150 e 200 mmHg. I dati ottenuti con il dispositivo in studio sono stati considerati consistenti se presentavano una variazione di 2 mmHg rispetto al dispositivo di controllo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a due misurazioni di screening al basale. Il dispositivo aneroida è stato calibrato all'inizio dello studio, a 6 mesi ed alla fine dello studio. Prima di ogni misurazione i pazienti sono stati fatti sedere per 5 minuti, la cuffia utilizzata è sempre stata la stessa e non è stata riposizionata tra una misurazione e l'altra, tra le misurazioni con dispositivo OMRON HEM-907XL e con auscultazione sono state distanziate di 1 minuto. L'osservatore si è spostato alla misurazione successiva quando sia la pressione sistolica che diastolica risultavano entro uno scarto di 4 mmHg tra i due medici, in caso contrario la misurazione manuale è stata ripetuta. Pazienti per i quali la differenza è stata > 10 mmHg sono stati esclusi dall'analisi.

Sono state incluse nell'analisi 255 letture oscillometriche e 255 letture aneroidi. Non è stato osservata una differenza significativa nelle misurazioni aneroidi tra i diversi medici, con una differenza massima di 4 mmHg ed una differenza media di  $0,52 \pm 1,8$  mmHg nella pressione sistolica e di  $0,03 \pm 1,5$  mmHg nella diastolica. Con dispositivo OMRON la pressione sistolica e diastolica media sono risultate pari a  $132,9 \pm 20,3$  mmHg  $70,4 \pm 10,7$  mmHg, rispettivamente. Con dispositivo aneroida i valori ottenuti sono stati pari a  $130,4 \pm 20,2$  mmHg per la pressione sistolica e  $72,0 \pm 11,6$  mmHg per la pressione diastolica. Impostando come requisito AAMI una differenza nelle letture  $\leq \pm 5$  mmHg, SD  $\leq 8$ , si è ottenuta una differenza tra il dispositivo in studio e quello di controllo pari a  $2,5 \pm 9,5$  mmHg per la pressione sistolica e  $-1,6 \pm 6,5$  mmHg per la diastolica. Impostando invece come requisito una differenza nelle letture  $\leq \pm 5$  mmHg, SD  $\leq 6,93$ , si è ottenuta una differenza di  $5,1 \pm 7,4$  mmHg nella pressione sistolica e di  $-0,2 \pm 5,4$  mmHg in quella diastolica. In entrambi i casi sono raggiunti i requisiti per validare la pressione diastolica ma non quella sistolica.

I principali limiti dello studio evidenziati dagli autori sono: la natura monocentrica dello studio che indebolisce l'estrapolazione dei risultati alla comunità (nonostante ciò viene precisato come lo studio abbia permesso l'inclusione di pazienti con differenti etnie, ampio *range* di età e di eGFR); il mancato ricorso ad un dispositivo a mercurio per calibrare lo sfigmomanometro aneroida ed il dispositivo OMRON; la cuffia utilizzata, disegnata specificatamente per l'uso con il dispositivo OMRON e non con quello aneroida, questo potrebbe aver introdotto un *bias* nella misurazione a favore del dispositivo OMRON.

Gli autori concludono che il dispositivo oscillometrico OMRON HEM-907XL fornisce, in pazienti

con insufficienza renale cronica, misurazioni consistenti con quelle fornite da un dispositivo aneroide della pressione diastolica ma non di quella sistolica. Quindi gli autori sottolineano, alla luce della diffusione dei dispositivi oscillometrici, l'importanza della valutazione della loro accuratezza. A trarre i maggiori vantaggi di una tale valutazione sistematica sarebbero proprio i pazienti con alta morbilità e quindi ad alto rischio di patologie vascolari occulte ed aumentata rigidità delle arterie, come pazienti con insufficienza renale cronica.

**Parole chiave:** dispositivi per la misurazione della pressione, misuratori oscillometrici, OMRON HEM-907XL

**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Riferimento bibliografico:**

Cohen JB et al. Assessing the accuracy of the OMRON HEM-907XL oscillometric blood pressure measurement device in patients with nondialytic chronic kidney disease. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2017 Jan 12. doi: 10.1111/jch.12961.

**Valutazione di dispositivi commerciali di automonitoraggio a scopo clinico: risultati dello studio clinico di Fase 1 *Future Patient***

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

L'inattività fisica e uno stile di vita poco salutare sono considerati i maggiori fattori di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Negli ultimi anni l'impiego di dispositivi commerciali di automonitoraggio (DCA) come supporto alla terapia medica permette di aiutare il paziente a monitorare e potenziare la propria attività fisica giornaliera, riconosciuta esercitare effetti benefici in soggetti fragili, quali l'anziano o l'obeso. Le moderne tecnologie di automonitoraggio offrono una lettura facile e a basso costo del numero di passi effettuati o della frequenza cardiaca anche se non sono nella maggior parte dei casi dei dispositivi medici approvati da enti regolatori. Diversi studi hanno valutato la loro accuratezza con risultati contrastanti poiché la correttezza della misura è influenzata da diversi fattori. Ad esempio, l'accuratezza di un contapassi dipenderà dall'altezza, dall'ausilio di un deambulatore, dal tipo di superficie percorsa e dalla velocità della camminata. Il battito cardiaco diurno può essere impiegato come parametro diagnostico essendo associato al rischio di insufficienza cardiaca (HF) ma anche in questo caso l'accuratezza della misura è influenzata da artefatti causati dall'attività fisica, colore della pelle e posizione del DCA. Considerando che i pazienti con patologie croniche sono in aumento, la disponibilità e il basso costo dei DCA li rendono dei dispositivi interessanti come nuove modalità di cura e riabilitazione dell'HF.

Scopo del presente studio è stato identificare i dispositivi più efficaci per un programma di tele-riabilitazione in pazienti con HF, e costituisce uno dei tre obiettivi del programma di ricerca denominato "Future Patient". In particolare, in questa fase sono stati valutati quattro contapassi e due cardiofrequenzimetri per essere impiegati in clinica.

I ricercatori delle Università di Aalborg e di Copenhagen (Danimarca) hanno arruolato 22 volontari in salute (di cui 11 femmine) di età compresa fra 22-52 anni senza disabilità motorie che hanno indossato contemporaneamente tutti e cinque i dispositivi (quattro DCA di attività fisica ed un cardiofrequenzimetro). I DCA sono stati selezionati in base alla disponibilità, prezzo, durata delle batterie, capacità di fornire accesso all'interfaccia applicativa ed esperienza pregressa. Tutti i dispositivi sono stati valutati in un programma a due fasi, cioè una prima valutazione basata su un tragitto standardizzato di camminamento ed un secondo test rivolto a determinare l'accuratezza del battito cardiaco nella normale routine giornaliera. I due dispositivi a bracciale Fitbit Charge HR ed il Garmin Vivofit 2 sono in grado di monitorare il numero di passi attraverso il movimento ripetitivo delle braccia mentre si cammina. In particolare, il Fitbit Charge HR è in grado di misurare la frequenza cardiaca al polso grazie ad un sensore. Il Fitbit Zip ed il Fitbit One sono invece due pedometri da indossare in vita o in tasca o sul petto, in grado di contare i passi grazie ad un accelerometro. I DCA

sono stati impostati con i dati di ogni paziente (età, peso ed altezza) prima della valutazione del numero di passi eseguiti in un percorso di 100 m su un perimetro rettangolare (6 m x 44 m) per 4 volte in due sessioni alla velocità, rispettivamente, di 2 km/h e di 3,5 km/h. La velocità del passo è stata accertata in parallelo da un ricercatore che camminava davanti al paziente con un Garmin Fenix 3 GPS. Ogni paziente indossava anche uno Shimmer 3 con un giroscopio interno a livello della caviglia così da misurare in maniera precisa il numero di passi e confrontarli con gli altri quattro pedometri.

In parallelo, sono stati arruolati 9 volontari sani (5 femmine) di età compresa fra 21-42 anni senza precedenti problemi cardiaci con ritmo sinusale normale che per una notte hanno indossato al polso il Fitbit Charge HR armband, il Beddit sleep a letto e l'elettrocardiogramma Shimmer 3 con gli elettrodi posizionati a livello di entrambe le spalle e porzione superiore delle cosce. Il dispositivo Beddit è un cardiofrequenzimetro da indossare a letto a livello del petto che misura l'impulso meccanico grazie ad un ballistocardiografo. I dati prodotti dai due DCA Fitbit Charge HR e Beddit sleep sono stati paragonati con quelli registrati dall'Holter Shimmer 3.

La valutazione dei DCA per attività fisica, sperimentati sui 22 volontari ha evidenziato che il più basso errore sistemico medio nella camminata è stato pari a -0,2% registrato col dispositivo Garmin Vivofit 2 alla velocità di 3,5 km/h mentre quello più alto con un margine di errore pari a 26,8% è stato trovato nel Fitbit Charge HR alla velocità di 2 km/h. L'analisi dei valori di frequenza cardiaca misurati al polso col Fitbit Charge HR ha rilevato un margine di errore ( $\pm$  deviazione standard) di  $-3,42 \pm 7,99\%$  rispetto ai dati ottenuti con l'elettrocardiogramma. Il Beddit sleep tracker ha invece misurato un errore sistemico ( $\pm$  deviazione standard) di  $-3,27 \pm 4,60\%$ .

In conclusione, lo studio dimostra che nessuno dei DCA utilizzati ha prodotto un errore sistematico assoluto maggiore dell'1,5 % alla velocità di 3,5 km/h ma le deviazioni standard più grandi sono state misurate nei DCA indossati al polso. Alla velocità di 2 km/h, il Fitbit One e il Garmin Vivofit 2 hanno dimostrato la percentuale più bassa di errore sistematico medio, anche se le deviazioni standard più basse sono state riscontrate nel Fitbit One, ad indicare la sua maggiore affidabilità per l'automonitoraggio dell'attività fisica nei pazienti lenti. Infine l'analisi dei risultati, oltre ad aver rilevato l'attuale funzionamento dei cinque DCA con le loro relative limitazioni, ha evidenziato il bisogno di una stringente ricerca in questo campo così da perfezionare la precisione e l'accuratezza delle misure raccolte per monitorare l'attività fisica o la frequenza cardiaca.

**Parole chiave:** dispositivo medico di automonitoraggio, contapassi, cardiofrequenzimetro

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

**Riferimento bibliografico:**

Leth S. et al. Evaluation of Commercial Self-Monitoring Devices for Clinical Purposes: Results from the Future Patient Trial, Phase I. *Sensors (Basel)*. 2017; 17(1). doi:10.3390/s17010211.

---

---

## 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) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

---

### **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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---