



Newsletter numero 267 del 01.12.2019

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

- Meta-analisi di studi randomizzati valutanti l'effetto di differenti interventi terapeutici sulla qualità della vita di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico
- Valutazione di efficacia e sicurezza di aripiprazolo e acido valproico nel trattamento della Sindrome di Tourette: Studio clinico randomizzato
- Miglioramento del linguaggio nei bambini con autismo in terapia combinata donepezil e colina
- Scelta e intercambiabilità dei farmaci beta-bloccanti in pazienti con scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronico-ostruttiva: risultati di uno studio di coorte basato su un registro italiano

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Errori dipendenti dal dispositivo nell'analgesia controllata dal paziente: analisi di 82.698 pazienti in un ospedale terziario
- L'esito clinico di riparazione della valvola mitrale è associato alla pregressa presenza d'ipertensione polmonare

Meta-analisi di studi randomizzati valutanti l'effetto di differenti interventi terapeutici sulla qualità della vita di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica che può causare lesioni cutanee, infiammazione delle articolazioni, pleuriti, pericarditi, nefrosi, disturbi vari ematologici, del sistema cardiovascolare, gastrointestinale e disturbi neuropsichiatrici. I sintomi del LES possono comparire lentamente e progressivamente o rapidamente e variare con fasi di attività e remissione, portando alla compromissione della qualità della vita (QoL).

Dal momento che l'Organizzazione Mondiale della Sanità sostiene che la QoL riflette sulla percezione degli individui che i loro bisogni siano soddisfatti indipendentemente dal loro stato fisico di salute o dalle condizioni sociali ed economiche, terapie e/o trattamenti andrebbero forniti ai pazienti affetti da LES anche al fine di ridurre al minimo le implicazioni imposte dalla malattia e migliorare la qualità della vita. Studi clinici randomizzati (RCT) condotti su pazienti affetti da LES hanno mostrato un miglioramento della qualità della vita, ma sono sempre stati limitati nella dimensione del campione.

Una revisione sistematica con meta-analisi di studi clinici randomizzati può fornire stime più accurate sull'efficacia dell'intervento rispetto ai singoli studi, aumentandone la potenza statistica. È stata eseguita una meta-analisi degli RCT confrontando i pazienti che facevano parte del gruppo di intervento (terapia cognitiva, attività fisica, trattamento farmacologico e fitoterapico) con i pazienti dei gruppi di controllo, al fine di identificare se gli interventi forniti migliorassero significativamente la QoL.

L'obiettivo di questo studio era di valutare l'effetto sulla qualità della vita di differenti approcci terapeutici in pazienti con lupus eritematoso sistemico. Tra gli approcci sono stati considerati l'attività fisica, la terapia cognitiva comportamentale, il trattamento farmacologico e la fitoterapia.

È stata eseguita una revisione sistematica con una meta-analisi di studi clinici randomizzati, osservando i criteri definiti dalle linee guida PrISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Sono stati inclusi gli studi clinici randomizzati che valutavano la qualità della vita dei pazienti con LES dopo terapia cognitiva, attività fisica, trattamento farmacologico o trattamento fitoterapico. Le pubblicazioni sono state selezionate tramite PubMed e se specificavano l'uso di una scala di valutazione per la qualità della vita.

Sono stati esclusi gli studi che includevano bambini, che riportavano solo misurazioni di base, che non identificavano chiaramente la presenza di un gruppo di controllo e quelli che non fornivano dati relativi alla deviazione standard o all'intervallo di confidenza.

Sono stati inizialmente selezionati e valutati indipendentemente da due persone gli articoli pertinenti pubblicati nel periodo tra il 2010 e il 2017.

Successivamente, è stata eseguita una meta-analisi utilizzando il software di analisi di Review Manager (RevMan 5.3). Gli effetti sono stati riepilogati utilizzando differenze con intervalli di confidenza del 95%, utilizzando un modello ad effetti fissi. L'eterogeneità è stata valutata utilizzando le statistiche I². Per ridurre i rischi di distorsione dei risultati, sono state valutate le modalità di randomizzazione, di occultamento, di cecità rispetto al trattamento del paziente o dell'operatore sanitario ed eventuale incompletezza di dati forniti nel corso del follow up.

La strategia di ricerca ha prodotto 292 articoli, di cui 28 sono stati selezionati per una lettura più dettagliata. Di questi, 7 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati valutati nel presente studio.

Due studi hanno confrontato l'attività fisica con la cura abituale (73 soggetti valutati, di cui 38 nel gruppo con attività fisica); due studi hanno confrontato la terapia cognitiva comportamentale con l'assistenza convenzionale (79 soggetti, di cui 39 erano nel gruppo con terapia cognitiva); due studi hanno confrontato il trattamento fitoterapico con placebo (100 soggetti, di cui 50 erano trattati con fitoterapici). Solo uno studio ha confrontato il trattamento farmacologico con placebo (48 soggetti, di cui 11 trattati con epratuzumab).

Considerando i 7 studi inclusi in questa meta-analisi (per un totale di 300 partecipanti) è stata osservata una differenza significativa nella qualità della vita nei pazienti con LES che hanno

partecipato ai gruppi di intervento rispetto ai gruppi di controllo (-10,27 95% CI: -15,77 a -4,77, $p=0,0003$, $I^2=0\%$). È stata poi un'analisi specifica per i vari sottogruppi di trattamento. Due studi rispettivamente di Abrahão et al e Bostrom et al hanno valutato l'effetto dell'attività fisica sulla QoL in un totale di 73 pazienti. È stato verificato che il programma di attività fisica ha fornito un miglioramento non significativo nel QoL rispetto ai gruppi di controllo (-6,46 95% CI: -19,85 a 6,93, $p=0,34$, $I^2=0\%$).

È stato osservato valutando gli studi sulla terapia cognitiva comportamentale che il gruppo trattato (per 15 mesi) mostrava un miglioramento significativo della QoL (-17,66 95% CI: -26,69 a -8,63, $p=0,0001$, $I^2=7\%$). È stato dimostrato che il gruppo che ha seguito la terapia ha presentato una riduzione del livello di depressione e ansia, un miglioramento del livello di funzione fisica e vitalità, un miglioramento della percezione generale della salute e un significativo miglioramento della QoL.

Due studi, condotti da Arriens et al e Shamehki et al, hanno valutato la QoL dopo il trattamento con farmaci fitoterapici, non mostrando miglioramenti significativi (-4,94 95% CI: -16,31 a 6,43), $p=0,39$, $I^2=0\%$).

Strand et al hanno effettuato uno studio di 12 mesi (48 pazienti) confrontando la QoL in pazienti con LES trattati con epratuzumab o placebo. Non è stato possibile condurre una meta-analisi su questi dati, ma i punteggi medi SF-36 (Short Form Health Survey, una scala utilizzata per valutare la QoL) hanno mostrato evidenti miglioramenti nel gruppo di intervento.

Questa revisione sistematica ha mostrato che esistono trattamenti associati ad un miglioramento statisticamente significativo della QoL dei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico. Tuttavia, se osservati separatamente, l'attività fisica ed i programmi di fitoterapia non hanno ottenuto miglioramenti significativi. Non è stato possibile eseguire la meta-analisi nello studio che prevedeva il trattamento farmacologico.

Questa revisione sistematica ha alcune limitazioni. In primo luogo, è stata limitata ad un solo database. In secondo luogo, sono stati inclusi pochi studi e gli studi inclusi erano costituiti da pochi partecipanti. Inoltre, gli studi sulla terapia cognitiva comportamentale potrebbero avere un bias di pubblicazione, ma questo non dovrebbe avere influenzato sull'analisi complessiva.

Parole chiave:

Lupus Eritematoso Sistemico; Terapia; Meta-analisi; Qualità della Vita.

Conflitto di interessi:

Gli autori non hanno dichiarato conflitti d'interessi rilevanti.

Riferimenti bibliografici:

Tassia Catuscia da Hora, Kelly Lima and Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel

The effect of therapies on the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized trials.

Advances in Rheumatology (2019) 59:34.

Valutazione di efficacia e sicurezza di aripiprazolo e acido valproico nel trattamento della Sindrome di Tourette: Studio clinico randomizzato

A cura del Dott. Luca Gallelli

La Sindrome di Tourette (TS), nota anche come Sindrome di Gilles de la Tourette, è una condizione clinica che insorge in età infantile ed è caratterizzata da tic motori e vocali cronici dovuti ad un coinvolgimento del tratto cortico-striatale-talamo-corticali (CSTC) in cui vari neurotrasmettitori (es. dopamina, acido gamma-aminobutirrico (GABA) e glutammato) svolgono un ruolo centrale nella eziopatogenesi della patologia.

Il trattamento include la terapia cognitivo comportamentale, la somministrazione intramuscolare locale di tossina botulinica, l'uso di farmaci per via sistemica e nei casi refrattari si può utilizzare la stimolazione cerebrale profonda chirurgica. Tuttavia, il costo del trattamento e il rischio di un intervento chirurgico limita ancora il suo sviluppo diffuso.

L'aripirazolo, antipsicotico atipico, è un agonista parziale del recettore D2 e del recettore 5-HT1A della serotonina ed è antagonista del recettore 5-HT2A della serotonina. Tale farmaco viene utilizzato in età pediatrica alla dose di 5-, 10-, 15- o 30 mg / die (per os) e aggiustato in base all'efficacia ed agli effetti collaterali. L'acido valproico controlla i tic regolando il potenziamento della sintesi del GABA e inibendo la degradazione del GABA e stimolando direttamente i recettori GABA-A per aumentare i livelli di GABA e migliorare la regolazione del trasportatore degli aminoacidi eccitatori (EAAT).

Scopo dello studio è stato quello di valutare efficacia e sicurezza di aripirazolo e acido valproico nel trattamento della Sindrome di Tourette (TS).

I pazienti eleggibili per lo studio erano bambini tra i 6 ed i 16 anni con diagnosi di TS afferenti all'ospedale centrale di Jiamusi tra gennaio 2014 e agosto 2017.

I pazienti sono stati esclusi se presentavano sintomi psicotici, se avevano un $QI \leq 70$ sul Wechsler Intelligence Scale for Child-Revised (WISCR), così come i pazienti con episodi convulsivi precedenti o attuali, anomalie dell'elettroencefalogramma (EEG) e quelli che avevano usato aripirazolo e sodio valproato in precedenza e le persone che erano precedentemente ipersensibili a valproato o aripirazolo.

I bambini che soddisfacevano i criteri di inclusione ed esclusione sono stati arruolati e randomizzati al trattamento per 10 giorni con sodio valproato o con aripirazolo. La gravità dei sintomi clinici (tic) sono stati valutati utilizzando la scala di gravità del tic globale di Yale (YGTSS) e il Clinical Global Impressions Scale per tic (CGI-Tic) e le reazioni avverse sono state valutate utilizzando la scala TESS (Treatment Emergent Symptom Scale) al momento dell'arruolamento e durante i follow-ups (5 e 10 giorni).

Dei 723 bambini valutati solo 24 (20 maschi e 4 femmine, età media 9.96 anni) soddisfacevano i criteri di inclusione ed esclusione e sono randomizzati nei due gruppi di trattamento:

acido valproico (10 maschi e 2 femmine per ciascun gruppo di trattamento) età media 9.75 anni, aripirazolo (10 maschi e 2 femmine per ciascun gruppo di trattamento) età media 10.17 anni.

Il punteggio ottenuto nella scala YGTSS si è ridotto in maniera tempo dipendente in entrambi i gruppi; nel gruppo trattato con aripirazolo il punteggio era significativamente più alto il 5° giorno ($p < 0,05$) e il 10° giorno ($p < 0,05$) rispetto al gruppo trattato con acido valproico.

Gli effetti collaterali più comuni nel gruppo trattato con acido valproico sono stati lievi ed includevano nausea (4 pazienti), sonnolenza (4 pazienti), riduzione dell'appetito (1 paziente) e sensibilità (1 paziente). Tali effetti sono comparsi all'inizio del trattamento e miglioravano con il tempo.

Gli effetti collaterali più comuni nel gruppo aripirazolo sono stati ipersonnia (4 pazienti), xerostomia (2 pazienti), riduzione dell'appetito (1 paziente), riduzione del sonno (1 paziente) e tremore (1 paziente). Tali sintomi sono comparsi con l'incremento del dosaggio nel tentativo di individuare i sintomi che non ha risposto al dosaggio più basso. Alle due visite di follow-up, non vi è stato alcuna differenza significativa negli eventi avversi tra i due gruppi

Conclusioni: lo studio indica che il trattamento con acido valproico ha un tempo di insorgenza più rapido rispetto al trattamento con aripirazolo orale senza indurre lo sviluppo di eventi avversi.

Conflitto di interessi

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi

Riferimenti bibliografici

Tao et al. Randomized controlled clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aripirazole and sodium valproate in the treatment of Tourette syndrome Ann Gen Psychiatry (2019) 18:24.

Miglioramento del linguaggio nei bambini con autismo in terapia combinata donepezil e colina*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La neurotrasmissione colinergica sembra giocare un ruolo fondamentale nella regolamentazione della sintomatologia che descrive il disturbo dello spettro autistico (DSA), inclusi l'attenzione, la flessibilità mentale e l'interazione sociale. Nello specifico, donepezil, un inibitore dell'acetilcolinesterasi, ristabilendo la normale funzionalità della neurotrasmissione colinergica nello spazio sinaptico, potrebbe mostrarsi efficace sulla sintomatologia del DSA. Una revisione della letteratura che ha incluso trial clinici e case series, nonostante i risultati contrastanti - probabilmente correlati alle differenti metodologie di studio valutate -, ha evidenziato un trend di efficacia degli inibitori delle acetilcolinesterasi sul miglioramento della capacità di linguaggio, pur mantenendo un buon profilo di tollerabilità.

Tuttavia, sulla base della scarsa efficacia dimostrata nei bambini con DSA, è stata ipotizzata una mancanza di substrato in grado di produrre acetilcolina e, quindi, che un supplemento di colina in questa popolazione potrebbe potenziare l'effetto inibitorio dell'acetilcolinesterasi da parte del donepezil.

Molti incoraggianti sono stati i risultati di studi di fase pre-clinica che hanno dimostrato che il supplemento pre e perinatale di colina in modelli animali ha comportato un miglioramento della performance cognitiva a lungo termine, l'attivazione di proteine di segnale cruciali per la memoria e l'apprendimento, un aumento dei livelli di fattori protettivi sull'ippocampo dal danno indotto da convulsioni, e una riduzione della frequenza dell'azione ripetitiva di scavare. Alla luce di questi risultati, e considerando che nei bambini con DSA i deficit nutrizionali sono comuni, è stato raccomandato il supplemento di colina in caso di deficit conclamato.

Lo studio clinico sperimentale di seguito descritto ha valutato la sicurezza e l'efficacia della colina in aggiunta alla somministrazione di donepezil in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico (DSA). L'obiettivo primario è stato il miglioramento delle capacità di linguaggio, mentre le valutazioni secondarie comprendevano la sintomatologia "core" dell'autismo, il comportamento e i disturbi del sonno.

Lo studio clinico randomizzato, placebo controllato e in doppio cieco, condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki e alle Good Clinical Practices, ha arruolato 60 bambini con DSA di età compresa tra 5 e 16 anni (età media 9,5 anni, DS 3,22), in cura presso il *Child Development Center, Sheba Medical Center*, in Israele. In accordo al protocollo, l'arruolamento è iniziato nel 2012 per i bambini con almeno 10 anni e, successivamente, dopo un anno, l'età approvata per l'arruolamento è stata abbassata a 5 anni.

Ogni partecipante è stato monitorato per i successivi 18 mesi dallo screening. Complessivamente, le procedure di arruolamento e follow-up di tutti i partecipanti sono terminate nel 2017, ovvero 5 anni dopo l'arruolamento del primo paziente. Previo consenso informato del genitore (o del tutore legale) e assenso del bambino se in grado di intendere e di volere, sono stati inclusi nello studio i bambini di età compresa tra i 5 e i 18 anni, con una diagnosi di DSA confermata da un neuropsichiatra infantile e accertata da esami sul neurosviluppo, dai criteri DSM-IV (prima del 2013) o DSM-5 (dopo il 2013) e dalla valutazione del test ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule-2nd Edition*). Sono stati esclusi i bambini con un disturbo progressivo sottostante o un danno cerebrale acquisito, con epilessia o elettroencefalogramma (EEG) epilettiforme, con referto elettrocardiografico (ECG) anomalo, in trattamento cronico con FANS o in politerapia.

Durante la fase di arruolamento e screening sono state somministrate due schede di valutazione la *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)* e la *Clinical Global Impressions scale (CGI)* e sono stati effettuati ECG e EEG. Lo studio è stato suddiviso, poi, in tre fasi, la prima delle quali, definita di trattamento (di 12 mesi), ha previsto una misurazione al basale di alcune variabili correlate alla patologia (performance nel linguaggio, funzionalità di adattamento, abitudini del sonno, gravità dell'autismo, impressioni cliniche, competenze intellettive) seguita dalla somministrazione randomizzata del trattamento farmacologico, schematizzato così come da protocollo: donepezil (2,5mg/die) o placebo per le prime due settimane, aumento della dose di donepezil a 5mg/die o placebo dalla terza all'ottava settimana, e dalla nona alla dodicesima settimana aggiunta del supplemento di colina (350

mg/die) o placebo. In caso di comparsa di eventi avversi o effetti collaterali, valutata tramite un questionario compilato dai genitori ogni quattro settimane, si decideva se interrompere il trattamento o ridurre la dose. Alla fine di questa fase, era prevista la seconda misurazione degli endpoint dello studio, ovvero la valutazione delle stesse variabili misurate al basale.

La seconda fase, definita di washout (6 mesi), prevedeva un periodo di interruzione del trattamento (attivo e placebo), al fine di valutare il loro potenziale effetto *carryover*, seguito dalla terza misurazione degli endpoint.

Infine, durante la terza fase dello studio, definita "braccio in aperto" (3 mesi), dopo aver chiesto ai genitori di indovinare il braccio di appartenenza del proprio figlio e dopo averglielo reso noto, i bambini del gruppo placebo sono stati sottoposti al trattamento attivo secondo quanto schematizzato nella prima fase. Gli endpoint valutati in questa fase saranno riportati in un altro articolo.

Il profilo di tollerabilità del farmaco in studio, così come approvato da FDA, non prevede comparsa di eventi avversi. Tuttavia, trattandosi di un farmaco non approvato per la popolazione pediatrica, e non essendo mai stata usata prima la combinazione donepezil-colina, oltre agli endpoint di efficacia sono stati valutati anche quelli di sicurezza.

Degli 84 bambini selezionati per lo *screening*, a causa di problematiche comportamentali e dei genitori, ne sono stati randomizzati 60, 29 dei quali assegnati al gruppo con donepezil+colina e 31 al gruppo placebo. Dopo la prima valutazione sei partecipanti sono usciti dallo studio perché mancanti di compliance, ulteriori 3 bambini non hanno avuto follow-up fino alla seconda valutazione, e altri 3 hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi, per cui solo 48 bambini (23 nel gruppo D+C e 25 nel placebo) hanno completato due valutazioni e 43 bambini (22 nel gruppo D+C e 21 nel placebo) tre. Al basale i bambini avevano un'età compresa tra i 5 e i 16 anni e le caratteristiche demografiche e cliniche erano uniformemente distribuite tra i due gruppi.

Relativamente agli *endopint* di efficacia, non sono emerse differenze significative tra la prima e la seconda valutazione, ovvero prima e dopo il periodo di trattamento, ad eccezione del punteggio riportato per il sottogruppo "salute fisica/comportamento" nel test di valutazione della sintomatologia autistica "Autism symptoms: Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC)", significativamente peggiorato nel gruppo in trattamento attivo ($T(44) = -2.607$ $p = 0.012$). Risultati simili sono emersi dal confronto tra la prima e la terza valutazione degli endpoint, ovvero prima del trattamento e dopo il periodo di washout, ma in aggiunta è stata riportata un miglioramento significativo delle capacità di linguaggio nel gruppo trattato ($P = 0,003$).

Relativamente alla valutazione del profilo di sicurezza non sono stati riportati eventi avversi maggiori. Meno di 5 partecipanti per ciascun gruppo hanno riportato eventi avversi durante il trattamento, tra cui agitazione, disturbi del sonno, rash cutanei, disturbi gastrointestinali, tremore alle mani, ansia, mal di testa e problemi alla minzione, ma nessuno ha comportato l'interruzione dello studio.

Considerato che l'efficacia del trattamento può variare in funzione dell'età sono state effettuate analisi stratificate per la fascia di età pediatrica 5-10 anni e quella adolescenziale 10-16 anni. Difatti, nel sottogruppo dei bambini più piccoli è emerso un miglioramento significativo delle capacità di linguaggio nel gruppo trattato già alla fine del trattamento, miglioramenti che si sono mantenuti significativamente più elevati anche dopo i sei mesi di washout. Non sono emerse differenze significative in merito ad altri endpoint. Relativamente alla fascia di età adolescenziale, i due gruppi hanno riportato risultati simili, ad eccezione del peggioramento dello stato di salute e del comportamento registrato nel gruppo trattato al termine del trattamento, ma non riportato dopo il washout.

Lo studio ha evidenziato che il supplemento di colina alla terapia con donepezil in bambini di età compresa tra 5 e 10 anni con DSA migliora le capacità di linguaggio dopo 12 mesi di trattamento, miglioramento che persiste anche nei sei mesi successivi alla sua interruzione. Il trattamento sembra meno efficace negli adolescenti per i quali è emerso addirittura un peggioramento del comportamento.

Parole chiave: donepezil, colina supplemento, disturbo dello spettro autistico, bambini, RCT.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato. Lo studio è stato finanziato da due associazioni locali.

Riferimento bibliografico

Gabis LV, et al. Improvement of language in children with autism with combined donepezil and choline treatment. *Journal of Molecular Neuroscience*. DOI 10.1007/s12031-019-01351-7.

Scelta e intercambiabilità dei farmaci beta-bloccanti in pazienti con scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronico-ostruttiva: risultati di uno studio di coorte basato su un registro italiano

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il blocco dei recettori beta rappresenta una terapia farmacologica cruciale per migliorare la sopravvivenza e ridurre la morbilità in pazienti con scompenso o insufficienza cardiaca (SC) e concomitante broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO). I benefici del beta-blocco nello scompenso sono dovuti all'attenuazione delle conseguenze patologiche negative associate all'iperreattività del sistema adrenergico che gradualmente insorgono nello scompenso cronico. In Europa, quattro beta-bloccanti sono attualmente indicati nello SC, di cui tre bloccanti beta-1 selettivi (metoprololo, bisoprololo e nebivololo) e uno non selettivo (carvedilolo). Nonostante il razionale clinico e farmacologico suggerisca l'impiego dei beta-bloccanti nello scompenso cardiaco, vi è una certa riluttanza nella prescrizione di tali farmaci in pazienti con concomitante BPCO in differenti contesti clinici. Il motivo principale di una ridotta prescrizione di beta-bloccanti in questa sottopopolazione è la comparsa di eventi avversi di natura respiratoria mediata dall'interazione di tali farmaci con i recettori beta-2 presenti a livello respiratorio. L'entità della broncostrizione è fortemente correlata alla selettività di tali farmaci per i recettori beta-1. Per tale ragione, le attuali linee guida suggeriscono di preferire nel paziente con SC e concomitante BPCO l'impiego di metoprololo, bisoprololo o nebivololo. Tuttavia, contrariamente a tali raccomandazioni, diversi studi suggeriscono un'alta percentuale d'uso del carvedilolo, a cui sono stati associati diversi eventi avversi in pazienti con SC e BPCO. In virtù di ciò, è importante la comprensione dei fattori chiave che possono portare ad una scelta preferenziale per tale farmaco e, a tal proposito, evidenze in merito sono ad oggi scarse.

Lo studio di seguito presentato ha, quindi, analizzato l'intercambiabilità tra carvedilolo e gli altri beta-bloccanti metoprololo/bisoprololo/nebivololo, nonché i potenziali fattori predittivi nella scelta preferenziale del carvedilolo nei pazienti con SC e BPCO (non esposti prima a beta-bloccanti).

La popolazione in studio è stata identificata mediante la banca dati sanitaria fornita dall'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Caserta (Regione Campania), che copre approssimativamente 1.000.000 abitanti. Per motivi di rimborso, tale fonte di dati contiene informazioni in merito alle caratteristiche socio-demografiche dei residenti, alle prescrizioni emesse e alle ospedalizzazioni. La popolazione identificata per tale studio ha riguardato i pazienti che 1) tra il 31 dicembre 2010 e il 30 settembre 2017 avevano avuto un'ospedalizzazione/accesso al pronto soccorso per SC; 2) avevano ricevuto la prima prescrizione di carvedilolo/metoprololo/bisoprololo o nebivololo dopo l'ospedalizzazione per SC (almeno un anno senza assunzione del beta-bloccante prima dell'ospedalizzazione per SC); 3) avevano ricevuto farmaci per il trattamento di patologie respiratorie ostruttive, ossia asma o BPCO (classificazione anatomica terapeutica e chimica, ATC R03) prima del rimborso della iniziale prescrizione di uno dei beta-bloccanti sopra menzionati. Tuttavia, l'uso dei beta-bloccanti nell'asma è relativamente controindicato nella scheda tecnica di tali farmaci e non è raccomandato nelle attuali linee guida. Pertanto, con tale procedura di selezione sono stati identificati presumibilmente e principalmente pazienti con BPCO. Obiettivo di tale analisi era quello di stimare la probabilità di prescrizione del carvedilolo rispetto a metoprololo/bisoprololo/nebivololo. Tra i fattori predittivi sono stati considerati l'età, il genere, l'anno di inclusione in studio, le comorbidità croniche, nonché tutte le ospedalizzazioni/accessi al pronto soccorso e le prescrizioni effettuate rispettivamente entro 2 anni e 1 anno prima dell'iniziale prescrizione del beta-bloccante.

E' stato calcolato il rapporto di prevalenza (prevalenza dell'evento tra i pazienti esposti al carvedilolo diviso la prevalenza dell'evento tra i pazienti esposti a metoprololo, bisoprololo o nebivololo) per tutte le diagnosi primarie di accesso ospedaliero/pronto soccorso e le prescrizioni che si sono verificate 2 anni e 1 anno prima dell'iniziale prescrizione di carvedilolo, metoprololo, bisoprololo o nebivololo. Sono stati selezionati i 500 eventi più prevalenti tra gli utenti di carvedilolo. Questo è un passaggio preliminare fondamentale per identificare le variabili più rilevanti ai fini della valutazione del *propensity score*. I 500 potenziali fattori predittivi appena menzionati sono stati usati come variabili indipendenti in un modello di regressione logistica per calcolare il *propensity score* per la prescrizione di carvedilolo piuttosto che di metoprololo, bisoprololo e nebivololo. La probabilità prevista di ricevere carvedilolo è stata utilizzata per valutare l'intercambiabilità tra i gruppi di trattamento. L'ipotesi nulla era l'assenza di differenze cliniche o demografiche tra gli assuntori di carvedilolo rispetto a metoprololo, bisoprololo o nebivololo. Per valutare l'intercambiabilità tra i beta-bloccanti, è stata utilizzata una stima della densità di Kernel che stabilisce la sovrapposizione delle aree dei *propensity score* tra gli assuntori di carvedilolo e metoprololo/bisoprololo/nebivololo. E' stato, inoltre, valutato se la metà delle distribuzioni del punteggio di preferenza fosse compreso tra 0,3 e 0,7 tra gli utilizzatori di carvedilolo e metoprololo/bisoprololo/nebivololo. Nello studio, sono stati inclusi in totale 10.091 pazienti di cui 2.011 (19,9%) sono stati esposti a carvedilolo. L'età media era di 77,7 anni (deviazione standard di 11,8 anni).

Intercambiabilità dei beta-bloccanti in pazienti con SC e concomitante BPCO.

L'area di sovrapposizione tra le due stime di densità dei *propensity score* tra i due gruppi, uno trattato con carvedilolo e l'altro con metoprololo/bisoprololo/nebivololo, era del 57%. L'intercambiabilità tra i beta-bloccanti secondo i criteri del punteggio di preferenza non è stato raggiunto. Entrambi i risultati suggeriscono l'assenza di intercambiabilità tra i gruppi di trattamento e, quindi, significative differenze nelle distribuzioni di comorbidità/co-trattamenti nell'ambito dei 500 principali fattori predittivi tra i pazienti che assumevano carvedilolo rispetto a metoprololo/bisoprololo/nebivololo.

Fattori predittivi nella scelta del carvedilolo.

L'età, il genere e le comorbidità non erano fattori predittivi al fine di indirizzare la scelta prescrittiva verso il carvedilolo. Tra i 500 fattori predittivi più importanti, il blocco atrioventricolare (OR 8,20; IC95% 1,30-51,80), la trombosi cerebrovascolare (OR 7,06; IC95% 1,14-43,68), la malattia renale cronica (OR 4,32; IC95% 1,16-16,02) e l'ospedalizzazione/accesso al pronto soccorso per SC acuto (OR 1,97; IC 95% 1,28-3,03) entro due anni prima dalla iniziale prescrizione del beta-bloccante sono stati associati alla scelta del carvedilolo. Analogamente, i pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di insulina umana, fondaparinux o ranelato di stronzio entro un anno dall'iniziale prescrizione del beta-bloccante avevano una probabilità significativamente più elevata di ricevere carvedilolo rispetto a metoprololo/bisoprololo/nebivololo.

I risultati dello studio suggeriscono che tra i pazienti con SC e concomitante BPCO, la scelta prescrittiva per il carvedilolo rispetto a metoprololo/bisoprololo/nebivololo è indirizzata da differenze in comorbidità e trattamenti concomitanti. In particolare, fattori predittivi per la scelta preferenziale del carvedilolo hanno riguardato comorbidità croniche (come malattia renale cronica) e acute (come insufficienza cardiaca acuta, trombosi cerebrovascolare o blocco atrioventricolare) e trattamenti farmacologici concomitanti (come insulina umana, fondaparinux e stronzio ranelato).

Gli autori sottolineano che il carvedilolo sembra vantaggioso nei pazienti con malattia renale cronica, in quanto riduce l'output cardiaco e il rilascio di renina, potenzia la vasodilatazione renale e attenua l'incremento di albuminuria e iperkalemia che si osserva in tale patologia. Evidenze suggeriscono che il carvedilolo ha un effetto favorevole sul controllo glicemico in pazienti diabetici (assuntori di insulina) in confronto al metoprololo, mentre studi osservazionali evidenziano un'associazione tra l'uso di beta-bloccanti, in particolare carvedilolo, e riduzione del rischio di fratture ossee. Il fondaparinux, impiegato per la prevenzione del tromboembolismo venoso, non sembra manifestare interazioni farmacologiche con il carvedilolo, a differenza degli anticoagulanti orali diretti, in particolare dabigatran e edoxaban.

Secondo gli autori, lo studio ha fornito risultati derivanti dalla *real world* in quanto la banca dati sanitaria impiegata, che include l'intera popolazione dell'area territoriale coperta, ha ridotto il rischio di *selection bias*. Di contro, diversi sono i limiti di tale analisi, come la mancanza di informazione sull'indicazione d'uso dei farmaci prescritti. Infatti, i farmaci che presentano il codice ATC R03 sono farmaci indicati sia per l'asma che per la BPCO, per cui potrebbe esservi stata una classificazione errata dei pazienti con asma considerati come pazienti con BPCO. Tuttavia, tale misclassificazione, secondo gli autori, è presumibilmente bassa. Altri limiti sono l'errata classificazione delle comorbilità croniche identificate mediante ospedalizzazione/accesso al pronto soccorso, la mancanza di informazione sulla etnicità/razza della popolazione in studio o sui polimorfismi del citocromo P4502D6, il principale enzima coinvolto nella metabolizzazione del carvedilolo e altri potenziali fattori di confondimento tipici degli studi osservazionali.

Parole chiave: beta-bloccanti, intercambiabilità, scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronico-ostruttiva, studio di coorte, banca dati

Conflitto di interesse: Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori in merito allo studio.

Riferimento bibliografico:

Sessa M et al. Beta-blocker choice and exchangeability in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an Italian register-based cohort study. *Sci Rep.*2019;9(1):11465.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Errori dipendenti dal dispositivo nell'analgia controllata dal paziente: analisi di 82.698 pazienti in un ospedale terziario

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il controllo del dolore acuto è un'importante strategia terapeutica post-operatoria, che promuove il recupero del paziente, riducendo la degenza ospedaliera con minor costi sanitari. L'analgia controllata dal paziente (PCA) è una delle modalità più popolari di gestione del dolore postoperatorio acuto, e consiste nella somministrazione di farmaci analgesici con un dispositivo di infusione automatico, che ne controlla il flusso, consentendo così ai pazienti di autosomministrarsi analgesici secondo le loro esigenze. La PCA ha dimostrato la sua superiorità rispetto all'analgia convenzionale gestita dal personale infermieristico nel ridurre il dolore postoperatorio. È stato anche evidenziato che migliora la soddisfazione del paziente, preserva una buona funzione polmonare e riduce la degenza ospedaliera. Tuttavia, vi è un'alta probabilità di errori terapeutici, come quelli di trascrizione, prescrizione, programmazione, dispensazione e monitoraggio. Occasionalmente, ≥ 2 errori combinati possono portare a errori complessi in PCA. La maggior parte di PCA coinvolge regimi a base di oppioidi. Pertanto, gli errori nella PCA sono associati a un rischio di sovradosaggio da oppioidi con possibili gravi esiti clinici avversi.

Gli errori terapeutici associati alla PCA sono stati suddivisi in 2 categorie principali: quelli relativi ai fattori umani e quelli relativi al dispositivo. Gli errori riguardanti il dispositivo rappresentano il 79% degli errori totali nella PCA per via endovenosa e gli errori correlati al fattore umano ne rappresentano il 6,5%. Fino ad oggi, gli studi si sono concentrati principalmente sulla protezione contro gli errori umani nella gestione della PCA grazie a programmi di intervento sulla sicurezza, come quelli che prevedono l'impiego di pompe PCA più facili da usare e di un protocollo PCA standardizzato, l'educazione degli infermieri e l'implementazione di una politica di sistema di doppio controllo indipendente, per prevenire il fattore umano negli errori correlati all'impiego di PCA. Relativamente meno ricerche sono state attuate verso errori relativi al dispositivo PCA, considerando che ci sono stati casi di malfunzionamento del dispositivo PCA associati ad eventi molto gravi che hanno richiesto pratiche rianimatorie.

Scopo del presente studio pilota è stato valutare l'incidenza degli errori relativi al dispositivo PCA in base al tipo di pompa per infusione continua e descrivere le caratteristiche di questi errori e i loro esiti clinici.

Questo studio retrospettivo su cartelle cliniche raccolte dal personale infermieristico dell'unità operativa di Terapia del Dolore (UO-TD) in un ospedale terziario di 2715 letti dal 1° gennaio 2011 al 31 dicembre 2014. Il personale infermieristico dell'UO-TD controllano due volte al giorno tutti i pazienti postoperatori che utilizzano dispositivi PCA, intervistando ogni paziente e riesaminando le loro cartelle cliniche. Usando una scala di valutazione numerica, gli infermieri dell'UO-TD controllano e registrano i punteggi per il dolore con e senza movimento e notano anche la quantità di farmaci PCA erogati, i sintomi e i segni di sovradosaggio da oppiacei e qualsiasi altro farmaco di controllo del dolore somministrato. Quando si verifica improvvisamente un errore o un evento avverso durante l'uso del dispositivo PCA, i membri del team dell'UO-TD ricevono chiamate dirette dal medico o dagli infermieri del reparto e informano l'anestesista di errori o problemi di sicurezza significativi che non possono gestire. Il numero di prescrizioni durante il periodo di studio per i dispositivi PCA per via endovenosa, PCA per via epidurale e PCA per blocco nervoso periferico, è stato considerato come il numero totale di casi.

Per ridurre ed escludere errori umani durante la somministrazione di PCA, il protocollo di sicurezza PCA di routine, ha incluso un medico e un'infermiera nella preparazione e distribuzione del farmaco che, successivamente, controllano insieme il dispositivo PCA e registrano le informazioni sulla cartella clinica, come ad esempio impostazioni PCA, dosaggio del farmaco e stato di innesco.

L'errore umano è stato definito come errore di prescrizione (uso di analgesico errato, dosaggio errato, ordine di farmaci duplicati) ed errore di funzionamento (programmazione errata accidentale della pompa, falsa attivazione da parte del proxy). Dopo aver escluso l'errore umano, i casi rimanenti sono stati considerati come errori associati al dispositivo e ciascun caso è stato confermato per lo più associato al componente del dispositivo PCA. I casi selezionati sono stati classificati in 4 categorie in base al meccanismo di errore: sovrafflusso da qualsiasi causa (somministrazione di > 5% della quantità prevista di farmaco), sottoflusso da qualsiasi causa (somministrazione di <5% della quantità prevista di farmaco), errore di visualizzazione (errore visualizzato sulla finestra o segnale di allarme attivato, senza variazione effettiva della portata; ad es. messaggio di errore o allarme senza alcuna causa, pulsante del tasto di programma congelato, arresto improvviso con carica completa) e interrotto dispositivo di pompaggio (guasto fisico o rottura dell'infusore o degli accessori PCA). Durante il periodo di studio sono stati utilizzati i seguenti 4 tipi di pompe per infusione: infusore a palloncino elastomerico (Accufuser Plus; Woo Young Medical, Seoul, Corea), infusore a biossido di carbonio (ANAPA; EHWA Biomedics, Seoul, Corea), pompa semielettronica monouso (AutoMed3400; Ace Medical, Seoul, Corea) e pompa elettronica programmabile (Accumate 1100; Woo Young Medical, Seoul, Corea). Gli errori relativi al dispositivo PCA sono stati classificati in base al meccanismo di errore e alle caratteristiche cliniche.

In questo studio retrospettivo, condotto infermieri ed anestesisti dell'Asan Medical Center, (Seoul, Corea del Sud) sono stati valutati 82.698 pazienti chirurgici, utilizzatori di PCA. Tra questi, 610 casi (0,74%) sono stati rilevati come errori umani mentre 155 pazienti (0,19%) hanno riscontrato errori correlati al dispositivo PCA durante il periodo di studio di 4 anni. La valutazione del numero di prescrizioni di PCA, del numero di errori relativi al dispositivo e del tasso di errori relativi al dispositivo tra gli errori totali in PCA, ha evidenziato una differenza significativa nel tasso di errore tra ogni pompa. La pompa elettronica programmabile ha mostrato il più alto tasso di errore, pari al 0,47% (IC95%:0,36-0,59%) rispetto alle altre tipologie di pompe ($P < 0.0001$). Le pompe elettroniche (ovvero le semielettroniche e le elettroniche programmabili) presentavano un tasso di errore $> 0,26%$ (IC95%: 0,21-0,3%) rispetto alle pompe non elettroniche (cioè infusori a palloncino elastomerico o ad anidride carbonica) con tasso di errore pari a 0,09% (IC95%:0,06-0,13%; $P < 0.0001$). La categoria di errore più comune tra tutti gli eventi, indipendentemente dal tipo di dispositivo, è risultato il sottoflusso ($n=78$; 50%). Tra le pompe elettroniche programmabili, gli errori di visualizzazione ($n=27$; 39%) sono stati i più comuni. Tra i dispositivi non elettronici che non hanno dimostrato

errori di visualizzazione, gli errori di sottoflusso sono stati quelli evidenziati maggiormente (44-70%). Un totale di 55,5% dei pazienti con errori correlati al dispositivo PCA ha presentato un'analgia inadeguata, considerato evento clinico avverso più comune. 96 su 152 (63%) pazienti hanno riscontrato un qualche tipo di esito avverso, che va dai sintomi minori all'arresto respiratorio. Sintomi di sovradosaggio da oppiacei, come nausea, vomito e prurito, si sono verificati in 10 (6,5%) casi. Importanti cambiamenti fisiologici sono stati osservati in 9 (5,8%) casi, 6 dei quali appartenevano a 2 categorie, principali cambiamenti fisiologici ed analgesia inadeguata. I principali esiti avversi sono stati la desaturazione transitoria o atelettasia (n=3), ipertensione che ha richiesto infusione inotropica continua (n=3), tendenza al sonno (n=1) e compromissione respiratoria (n=2). Due pazienti hanno mostrato grave depressione respiratoria, con conseguente ricovero in terapia intensiva.

In conclusione, l'incidenza di errori relativi al dispositivo PCA è risultata essere minore dell'0,2% con significative differenze in base al tipo di pompa di infusione. In particolare, il 63% dei pazienti con errori correlati al dispositivo PCA ha sofferto di esiti clinici avversi ma non fatali, a sottolineare l'importanza, da una lato, dei progressi tecnologici nella riduzione dell'incidenza e della gravità degli errori di PCA, e, dall'altro, di studi clinici, come il presente, fondamentali per migliorare la sicurezza dei pazienti e garantire cure di qualità.

Parole chiave: analgesia controllata dal paziente; pompa ad infusione; errore dispositivo-dipendente

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Son HJ, et al. Device-Related Error in Patient-Controlled Analgesia: Analysis of 82,698 Patients in a Tertiary Hospital. *Anesth Analg.* 2019;129(3):720-725.

L'esito clinico di riparazione della valvola mitrale è associato alla pregressa presenza d'ipertensione polmonare

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron e Debora Collotta

L'ipertensione polmonare (pHTN) spesso nasce in seguito a persistente cardiopatia valvolare sinistra, e colpisce il 15-32% dei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare mitralica per rigurgito mitralico. L'ipertensione polmonare comporta la candidatura del paziente alla chirurgia della valvola mitrale, essendo un noto fattore di rischio per mortalità a breve e lungo termine dopo intervento chirurgico di riparazione/sostituzione valvolare mitralica. La riparazione della valvola mitrale con procedura transcateretere (TMVr) utilizza un sistema disponibile in commercio (sistema Mitra-Clip; Abbot Vascular, Inc), come un efficace intervento terapeutico per i pazienti con rigurgito mitralico primario che sono considerati ad alto rischio per la riparazione o la sostituzione chirurgica della valvola. MitraClip è un dispositivo meccanico che permette di riparare la valvola per via percutanea, in maniera minimamente invasiva: la clip, attraverso la vena femorale, con un piccolo catetere e sotto guida ecografica, viene spinta fino al cuore, dove crea un ponte tra il tessuto dei lembi della valvola, correggendo così il difetto di chiusura che sta all'origine della malattia. Dati recenti suggeriscono che TMVr è altrettanto efficace in pazienti selezionati con rigurgito mitralico secondario. Sebbene sia noto che TMVr sia in grado di migliorare la pressione dell'arteria polmonare (PAP) e le prestazioni del ventricolo destro, sono ancora limitate le conoscenze sull'esito clinico in seguito a pretrattamento per pHTN e successiva TMVr per il rigurgito mitralico.

Scopo del presente studio pilota è stato valutare l'esito clinico di riparazione della valvola mitrale col dispositivo MitraClip, in seguito a pregressa presenza di pHTN tramite l'impiego del registro TVT (Society of Thoracic Surgery/American College of Cardiology (STS/ACC) Transcatheter Valve Therapy (TVT)). In particolare, è stata misurata l'associazione della gravità della pHTN con l'esito composito di mortalità e riospedalizzazione per insufficienza cardiaca ad 1 anno da TMVr.

Questo studio di coorte retrospettivo ha analizzato 4071 pazienti sottoposti a TMVr con il sistema MitraClip dal 4 novembre 2013 al 31 marzo 2017, in 232 siti statunitensi nel registro TVT della STS/ACC per la determinazione degli esiti in ospedale e dopo 30 giorni. I pazienti sono stati stratificati nei seguenti 4 gruppi in base alla pressione arteriosa polmonare media invasiva (mPAP): 1103 senza pHTN (mPAP, <25 mm Hg [gruppo 1]); 1399 con pHTN lieve (mPAP, 25-34 mm Hg [gruppo 2]); 1011 con pHTN moderato (mPAP, 35-44 mm Hg [gruppo 3]); e 558 con pHTN grave (mPAP, \geq 45 mm Hg [gruppo 4]).

Il registro TVT della STS/ACC è stato lanciato nel 2011 per monitorare la sicurezza e gli esiti clinici delle emergenti procedure di sostituzione e riparazione della valvola mitralica con procedura transcateretere. Il registro STS/ACC TVT ha acquisito dati su TMVr utilizzando il sistema MitraClip negli Stati Uniti dalla sua approvazione da parte della Food and Drug Administration degli Stati Uniti nell'ottobre 2013, per rigurgito mitralico primario sintomatico grave (gradi \geq 3) in pazienti con rischio chirurgico proibitivo di (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100009>). Questo studio di coorte ha seguito la linea guida per gli studi osservazionali epidemiologici (STROBE). Il registro TVT è stato collegato ai dati delle richieste amministrative di Medicare tramite identificatori diretti dei pazienti per valutare gli esiti clinici a lungo termine, compresi i ricoveri e la sopravvivenza. Le caratteristiche di base più esiti procedurali dei pazienti, in ospedale e a 30 giorni sono stati raccolti all'interno del registro TVT. L'end point primario è stato un composito di eventi di mortalità ad 1 anno e riospedalizzazione per insufficienza cardiaca, mentre come endpoint secondari sono stati scelti mortalità a 30 giorni e ad 1 anno e riospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Per analizzare i risultati a 1 anno in 2381 pazienti è stato effettuato un collegamento del registro TVT con i dati amministrativi dei Centri per i servizi Medicare e Medicaid.

Tra i 4071 pazienti inclusi nell'analisi, l'età mediana è risultata essere pari a 81 anni (intervallo interquartile, 73-86 anni); in particolare 1885 (46,3%) pazienti erano donne e 2186 (53,7%) soggetti erano uomini. Il tasso composito di mortalità ad 1 anno e riospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stato del 33,6% (IC95%=31,6-35,7%), con valori più alti in quelli con pHTN (27,8% [IC95%=24,2-31,5%] nel gruppo 1, 32,4% [IC95%=29,0-35,8%] nel gruppo 2, 36,0% [IC95%=31,8-40,2%] nel gruppo 3 e 45,2% [IC95%=39,1-51,0%] nel gruppo 4; $P < 0.001$). Analogamente, la mortalità a 1 anno (16,3% [IC95%=13,4-19,5%] nel gruppo 1, 19,8% [IC95%=17,0-22,8%] nel gruppo 2, 22,4% [IC95%=18,8-26,1%] nel gruppo 3 e il 27,8% [IC95%=22,6-33,3%] nel gruppo 4; $P < 0.001$) è aumentata tra i gruppi pHTN. L'associazione di pHTN con la mortalità è risultata persistere nonostante l'aggiustamento multivariabile (hazard ratio per aumento di mPAP Hg di 5 mm=1,05; IC95%=1,01-1,09; $P=0,02$).

In conclusione, i risultati di questo studio pilota suggeriscono che il pHTN è associato ad un aumento della mortalità e della riospedalizzazione per insufficienza cardiaca nei pazienti sottoposti a TMVr con il dispositivo MitraClip per rigurgito mitralico grave. Sono pertanto necessari ulteriori studi prospettici per determinare se un intervento precedente allo sviluppo di pHTN può migliorare significativamente l'esito clinico.

Parole chiave: ipertensione polmonare; mitraclip; insufficienza cardiaca

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Al-Bawardy R, et al. Association of Pulmonary Hypertension With Clinical Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair. JAMA Cardiol. 2019. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4428.

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/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"****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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.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 informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi

contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
