Il punto sulle complicanze trombotiche associate all'uso dei contraccettivi estro-progestinici

Riassunto

L'uso di preparati ormonali estro-progestinici a scopo contraccettivo si è dimostrato sicuro ed efficace anche se, naturalmente, non è del tutto esente da rischi. In particolare, la presenza di alcuni tipi di trombofilia e la contemporanea assunzione di preparati anticoncezionali aumenta di molto il rischio di eventi trombotici. La disponibilità di dati scientifici troppo scarsi e imprecisi per consentire comportamenti omogenei e condivisi tra i medici ha fatto sentire la necessità di promuovere una conferenza di consenso durante la quale affrontare gli aspetti più rilevanti di questo tema. Gruppi di esperti invitati dal Comitato Promotore hanno prodotto una sintesi delle prove scientifiche, mettendola a disposizione di una giuria multidisciplinare composta da rappresentanti della comunità scientifica e delle donne. Ogni raccomandazione della giuria è accompagnata – nella versione integrale del documento – da un testo esplicativo consultabile sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità.

La giuria ha concluso che la contraccezione con estro-progestinici è un metodo ampiamente studiato, e il cui bilancio benefici/rischi è decisamente favorevole. Il rischio di trombosi nelle donne in età fertile che assumono la pillola è molto basso, ed è variabile in rapporto a diversi fattori individuali e ambientali. L'esecuzione di test genetici e di test della coagulazione non è raccomandata di routine, mentre è fortemente auspicabile fornire alle donne che intendono assumere la pillola una adeguata informazione riguardo a benefici e rischi.

Abstract

Many large studies showed that the use of contraceptive pill is effective and that adverse events are relatively rare. The most common adverse event that may cause potentially serious consequences on a woman's health is venous thrombosis. Women affected by some thrombophylic syndromes may especially have an increased risk of venous thrombosis if they take the pill. Available data are not robust enough to support consistent behaviours among doctors with respect to this matter, therefore the Istituto Superiore di Sanità promoted a consensus conference about it. Groups of experts invited by the Promoting Committee produced documents summarising available evidence, which were appraised by a multidisciplinary jury including health professionals and women's representatives. Each recommendation comes with an explanatory comment, available on the Istituto Superiore di Sanità website.

The jury's conclusions were that the estroprogestin pill is a widely tested contraceptive method, and its benefit/risk balance is largely favourable. The risk of venous thrombosis among fertile women taking the pill is very low, and may vary depending on individual as well as environmental factors. Routine use of coagulation tests and of genetic testing is not recommended, while it is strongly recommended to provide appropriate information about benefits and risks to women who want to take the contraceptive pill.

L'uso di preparati ormonali estro-progestinici (EP) a scopo contraccettivo viene considerato tra gli interventi di salute pubblica più importanti del ventesimo secolo, tanto che la contraccezione e la pianificazione familiare sono diventate parte integrante della salute della donna.

La contraccezione ormonale si è ripetutamente dimostrata come un intervento dotato di grande costo-efficacia relativamente all'allocazione delle risorse sanitarie[1]. Negli ultimi 30 anni vi sono stati significativi progressi nello sviluppo di nuove tecnologie contraccettive efficaci, ottimamente tollerate e con sempre meno rischi per la donna, tra cui una transizione dai contraccettivi orali ad alto dosaggio verso quelli a minore dosaggio ormonale[2].

I benefici dell'utilizzazione di EP a scopo contraccettivo riguardano non solo le gravidanze indesiderate evitate, ma la salute della donna in generale, in quanto tra i vantaggi non contraccettivi degli EP si annoverano la riduzione dei sintomi associati al ciclo mestruale, della durata del sanguinamento e delle perdite ematiche, e una riduzione del rischio di patologie della sfera riproduttiva[1], oltre che la riduzione della frequenza di neoplasie maligne (45 ogni 100.000 donne/anno nelle donne tra i 50 e i 59 anni)[3] e di carcinoma ovarico e dell'endometrio (rispettivamente del 40% e del 50%)[4].

In Italia circa il 16% delle donne tra i 15 e i 44 anni

(2,2 milioni) assume EP a scopo anticoncezionale e, tra il 1982 e il 2007, parallelamente all'incremento nell'utilizzo di EP (dal 5,2% al 16,1% delle donne in età fertile) si è avuto un decremento delle interruzioni volontarie di gravidanza del 45,9%[5].

I contraccettivi orali EP sono stati oggetto di valutazioni a lungo termine e sono probabilmente tra i farmaci maggiormente studiati. Le loro tollerabilità e sicurezza sono ampiamente provate, specie in relazione ai rischi connessi con una gravidanza indesiderata. Si può affermare che la contraccezione ormonale combinata può essere ininterrottamente utilizzata senza grossi rischi in donne sane non fumatrici per tutta l'età riproduttiva, fino alla menopausa[1].

I principali rischi associati all'uso cronico di contraccettivi orali consistono in un aumento della frequenza di tumore al seno (3 casi in più ogni mille donne che fanno uso di contraccettivi orali per 8 anni), al collo dell'utero (2 casi per mille in più) e al fegato (0,7 casi per mille in più)[6]. I dati disponibili mostrano, tuttavia, che il rischio di malattie neoplastiche associato all'uso di contraccettivi orali è molto basso, e comunque non condiziona la sopravvivenza delle donne che ne fanno uso rispetto a quelle che non li assumono[6,7].

Tra le rare complicanze associate all'uso di EP, la più comune è la trombosi venosa (TV). I dati epidemiologici in nostro possesso per quantificare tale rischio sono tuttavia molto scarsi. Le casistiche a nostra disposizione riguardo alla frequenza naturale della TV tra le donne in età fertile provengono da studi su popolazioni del nord Europa e del nord America, le cui caratteristiche le rendono scarsamente trasferibili alla nostra realtà[8,9]. Pur essendo noto che l'assunzione di EP aumenta di molto (in termini relativi) il rischio di TV, è difficile stimare con precisione in termini assoluti il numero atteso di eventi trombotici venosi nell'ambito delle donne italiane che assumono EP a scopo contraccettivo, anche in considerazione del fatto che si tratta di un evento molto raro.

Controversie

Un aspetto emergente e controverso legato all'utilizzo di contraccettivi EP riguarda l'utilità di sottoporre le donne in procinto di assumere la pillola anticoncezionale a test diagnostici – anche genetici – con lo scopo di accertare l'eventuale presenza di una anomalia trombofilica, intesa come condizione congenita o acquisita predisponente a trombosi. Se da un lato il rischio assoluto di TV associato all'uso di EP in età riproduttiva è basso, la possibilità di un tale evento in giovane età comporta ricadute non trascurabili in termini di successiva morbilità, oltre alla necessità di eseguire una profilassi antitrombotica in caso di situazioni a rischio nel corso della vita (per esempio una gravidanza). D'altro canto l'opportunità di eseguire uno screening di laboratorio per identificare eventuali anomalie trombofiliche presenta delle incertezze, non essendo chiaro il bilancio tra benefici (riduzione dell'incidenza di TV in corso di terapia con EP, identificazione di soggetti a rischio) e inconvenienti (eccessiva medicalizzazione delle donne, controindicazione ingiustificata all'uso della pillola, oneri economici non proporzionati al risultato). Infine, la disponibilità di test che consentono una diagnosi genetica solleva importanti questioni di carattere etico per le implicazioni che una tale diagnosi comporta per la donna e per i suoi familiari.

Per affrontare una problematica come questa, ricca di implicazioni non limitate solamente a un ambito strettamente scientifico, è stata promossa una Conferenza di consenso, metodo che consiste nella stesura di raccomandazioni da parte di un panel/giuria al termine di un dibattito pubblico, nel corso del quale gruppi di esperti sintetizzano le conoscenze scientifiche disponibili.

La Conferenza Nazionale di Consenso

La Conferenza Nazionale di Consenso "Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici nelle donne in età riproduttiva" si è svolta il 18 e 19 settembre 2008 a Roma, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), promossa dal Sistema Nazionale Linee Guida dell'ISS e dal CeVEAS (Centro per la Valutazione dell'Efficacia della Assistenza Sanitaria) della Azienda USL di Modena. I lavori preparatori della Conferenza sono iniziati nel novembre del 2007 e si sono svolti secondo lo schema riportato in figura 1.

Il documento di consenso si compone di 8 capitoli, corrispondenti alle aree tematiche più rilevanti nell'ambito dell'argomento affrontato, strutturati in forma di domande alle quali fanno seguito gli "statements" della giuria. Al testo di ciascuna raccomandazione qui sotto riportato fa seguito, nella versione integrale del documento, un testo di accompagnamento in cui vengono discusse le prove dalle quali le raccomandazioni sono state ricavate e le problematiche affrontate nelle relazioni degli esperti invitati alla conferenza.

La versione integrale del documento, con bibliografia completa, è scaricabile dal sito del Piano Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità: www.snlg-iss.it

1 Quali sono i rischi associati all'uso di estro-progestinici?

1.1 La contraccezione con EP, utilizzata su scala mondiale da milioni di donne da oltre 40 anni, è efficace e ben tollerata, con bassa frequenza di complicanze.

1.2 Tra le rare complicanze associate alla contraccezione con EP, la più rilevante è la TV. Nelle donne in età fertile si tratta di un evento molto raro. Pur non essendo disponibili dati certi per l'Italia, è stimabile complessivamente attorno a 4-7 casi l'anno ogni 10.000 donne, 1-2 dei quali sono attribuibili alla pillola EP.

1.3 La contraccezione EP produce anche un aumento molto piccolo del rischio di trombosi arteriosa, stimabile tra 0,06 e 0,4 casi/anno ogni 10.000 donne rispetto a un rischio di base di circa 2 casi ogni 10.000 donne in età fertile.

2 Quali sono i fattori che condizionano l'entità del rischio trombotico venoso nelle donne che assumono contraccettivi EP?

2.1 I principali fattori che aumentano il rischio di TV, nelle donne che assumono contraccettivi EP, sono:
fattori individuali: età, precedenti episodi trombotici, familiarità, obesità (BMI, *body mass index* ≥30), trombofilia (aumento della tendenza alla trombosi causata da ipercoagulabilità del sangue di origine congenita o acquisita);
fattori intercorrenti: interventi chirurgici, immobilità prolungata, traumi, puerperio (le prime 4-6 settimane).

2.2 Il rischio di TV con i contraccettivi EP di "terza generazione" (contenenti desogestrel o gestodene come progestinico) è circa doppio rispetto a quelli di "seconda generazione" (contenenti levonorgestrel).

2.3 Il rischio di TV associato all'uso di EP è maggiore durante il primo anno in cui una donna inizia per la prima volta ad assumere un qualunque tipo di contraccettivo EP.

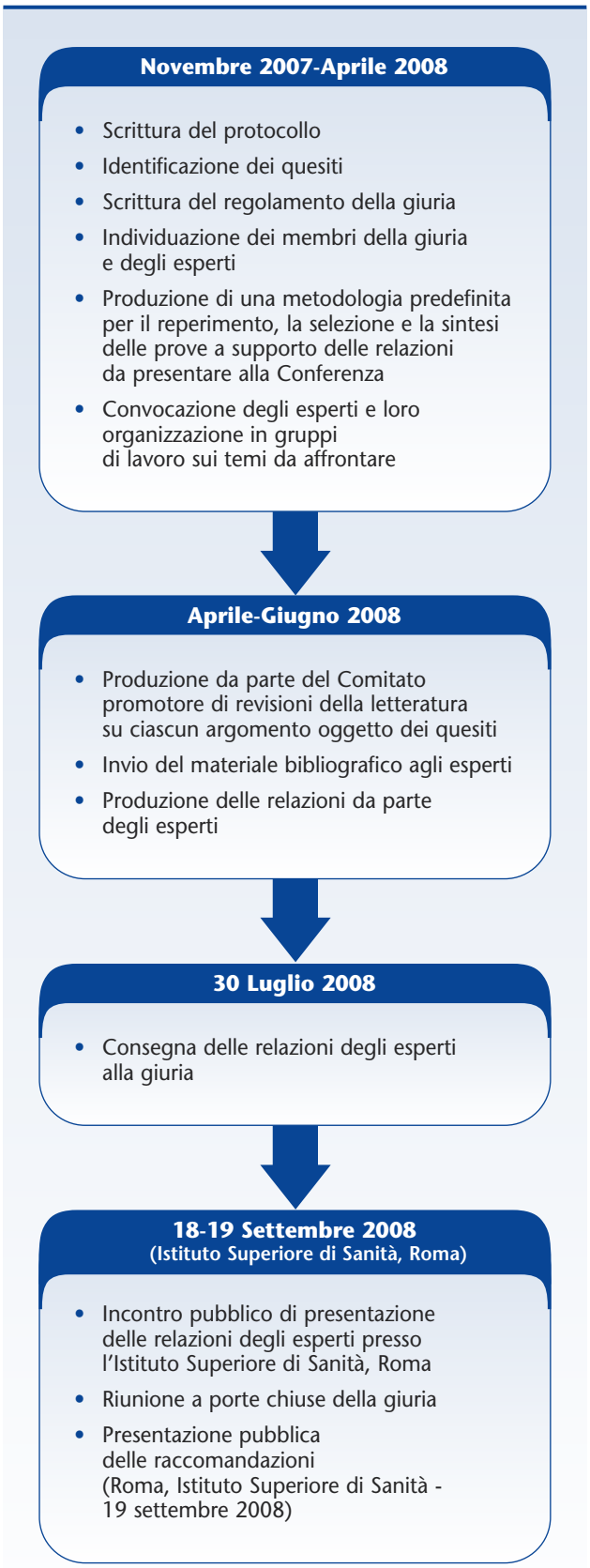
3 Quali strategie raccomandare per ridurre le complicanze trombotiche?

3.1 Prima di iniziare una contraccezione con EP si raccomanda:
- la raccolta di una anamnesi personale e familiare con particolare attenzione agli eventi trombotici;
- l'offerta attiva di informazione e la discussione con la donna sul rischio individuale di trombosi e sulla possibilità di ridurlo.

3.2 Non si raccomanda, né prima di prescrivere un contraccettivo EP né durante l'uso, l'esecuzione routinaria di:
- esami ematochimici generici;
- test generici di coagulazione;
- test specifici per trombofilia (compresi i test genetici).

3.3 Anche in presenza di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici, al fine di prescrivere una contraccezione EP, non si raccomanda l'esecuzione dei test specifici per trombofilia.

Figura 1. Attività della Conferenza di Consenso.



3.4 Al momento della prescrizione, si raccomanda un contraccettivo a minor rischio trombotico (progestinico di II generazione con 20-30 mcg di estrogeno)

4 Quali test sono disponibili per l'identificazione del rischio trombotico e con quale validità?

4.1 Rispetto ai più comuni test ematochimici, quelli specifici di trombofilia presentano globalmente una maggiore complessità che si associa a una più alta variabilità dei loro risultati.
Nella pratica corrente è stato riscontrato un elevato tasso di errore diagnostico per ridurre il quale se ne raccomanda l'esecuzione solo in laboratori qualificati.

4.2 In aggiunta a questi limiti, lo scarso valore predittivo dei test di predisposizione genetica o acquisita è il motivo per cui non se ne raccomanda l'uso di routine. In considerazione dell'alta utilizzazione, il più delle volte inappropriata, dei test di predisposizione genetica se ne elencano i tipi e le loro caratteristiche principali.

4.3 I seguenti test identificano una *predisposizione genetica* alla trombosi:

1. mutazione del fattore V Leiden (eterozigote/omozigote);
2. mutazione della protrombina G20210A (eterozigote/omozigote);
3. deficit di proteina C;
4. deficit di proteina S;
5. deficit di antitrombina.

Le prime due alterazioni sono relativamente frequenti nella popolazione generale (3% circa ciascuna) ma aumentano di poco il rischio assoluto di trombosi. Le altre tre alterazioni sono invece molto più rare (prevalenza dallo 0,02% allo 0,5%) ma aumentano più decisamente il rischio assoluto.
Altri test disponibili non identificano condizioni genetiche per le quali sia documentato un aumentato rischio trombotico e sono pertanto in ogni caso sconsigliati.

4.4 I seguenti test identificano una *predisposizione acquisita* alla trombosi:

1. anticoagulante tipo lupico (LAC);
2. anticorpi antifosfolipidi;
3. elevati livelli di fattore VIII;
4. omocisteinemia.

Questi fattori di rischio sono più frequenti di quelli precedenti e comportano un aumento di rischio variabile, maggiore per i primi due e minore per l'iperomocisteinemia e il fattore VIII alto.

5 Quali sono le implicazioni cliniche, psicologiche e organizzative in caso di una applicazione su vasta scala dei test per la valutazione del rischio trombotico?

5.1 Sul piano clinico, la loro scarsa predittività li rende a rischio di sovradiagnosi e di eccessiva medicalizzazione, in caso di applicazione su vasta scala.
Un risultato negativo potrebbe essere falsamente rassicurante. Un risultato positivo potrebbe scoraggiare l'uso di contraccezione EP in donne che potrebbero giovarsene.

5.2 In particolare, la mutazione eterozigote del fattore V Leiden o della protrombina (alterazioni che rappresentano le mutazioni più frequenti) e la carenza di proteina C costituiscono un rischio da confrontare coi potenziali benefici della contraccezione EP da valutare caso per caso.
Invece, il deficit congenito di antitrombina, la omozigosi e la doppia eterozigosi (fattore V e protrombina) nonché i difetti multipli costituiscono alterazioni molto rare che comportano un rischio trombotico più alto, tale da sconsigliare l'uso di EP.
Infine, per quanto riguarda la carenza congenita di proteina S, non ci sono informazioni sufficienti per una chiara raccomandazione.

5.3 Sul piano psicologico, l'esecuzione e l'esito positivo dei test sembrano non avere un impatto avverso nella maggioranza delle donne in contesti nei quali era fornito un adeguato counselling pre e post test.
Pertanto, è fortemente raccomandato offrire un counselling adeguato nel momento precedente al test e al momento della comunicazione del risultato.

5.4 Un medico che applicando le raccomandazioni di questa conferenza di consenso prescriva la contraccezione EP senza richiedere l'esecuzione di test di predisposizione genetica segue una buona pratica clinica.
Sul piano organizzativo, l'inappropriata diffusione di questi test comporta costi non giustificati per il SSN e per i cittadini.

6 Che informazione dare alle donne che intendono iniziare una contraccezione EP sul rischio di TV?

6.1 Occorre informare la donna sui seguenti argomenti:

- la TV in età fertile è molto rara;
- la contraccezione EP aumenta il rischio relativo di circa 2 volte ma il rischio assoluto rimane molto piccolo (1-2 casi all'anno ogni 10.000 donne; a titolo di confronto, il rischio di TV in gravidanza è intorno a 6 casi ogni 10.000 gravidanze);
- il rischio non è uguale in tutte le donne;
- il rischio è più elevato durante il primo anno d'uso;
- il rischio non è uguale per tutti i contraccettivi EP;

- interventi chirurgici, traumi e immobilità prolungata aumentano il rischio e richiedono che la donna segnali al medico che sta assumendo EP;
- gli stili di vita salutari riducono il rischio trombotico;
- i test per individuare la predisposizione al rischio sono molto usati ma non sono raccomandati.

6.2 Tutte queste informazioni andrebbero date con l'intento di facilitare una decisione consapevole da parte della donna riguardo alla prescrizione sia di EP che di eventuali test di predisposizione.

7 Quale informazione è necessaria per le donne positive ai test specifici per trombofilia?

7.1 In caso di avvenuta esecuzione di test specifici per trombofilia, occorre informare la donna sui seguenti argomenti:
- complessità, variabilità e possibilità di errore diagnostico;
- scarso valore predittivo;
- rischio di rinuncia alla contraccezione EP;
- possibilità di falsa rassicurazione e di sovradiagnosi;
- misure di prevenzione della trombosi.

7.2 Si raccomanda in ogni caso che tutte le informazioni siano offerte attivamente prima della eventuale esecuzione del test.

8 Quali misure di politica sanitaria sono auspicabili per la prevenzione delle complicanze trombotiche nelle utilizzatrici di EP?

8.1 Considerata la carenza di conoscenze epidemiologiche, in particolare italiane, su molti aspetti affrontati dalla Conferenza di Consenso, si raccomanda l'esecuzione di studi epidemiologici sul rischio trombotico venoso e sui fattori che lo influenzano e in particolare sulla contraccezione EP.
Tali studi dovrebbero rappresentare una delle priorità del sistema sanitario per il finanziamento della ricerca indipendente.

8.2 In considerazione del minor rischio trombotico attribuibile ai contraccettivi EP a basso contenuto estrogenico e contenenti levonorgestrel, si raccomanda la revisione della politica di rimborsabilità con l'inserimento in fascia A dei prodotti a minor rischio.

8.3 In considerazione della grande variabilità dei risultati e del tasso di errore dei test di trombofilia, si raccomanda l'attivazione di politiche di accreditamento e di controllo di qualità dei laboratori a livello regionale.

8.4 È fondamentale che le autorità sanitarie italiane si impegnino in una campagna di comunicazione per informare i professionisti sanitari sulle presenti raccomandazioni, in particolare in relazione all'uso inappropriato dei test specifici di predisposizione genetica e acquisita. bif

Comitato promotore
Istituto Superiore di Sanità, Roma;
CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, AUSL di Modena

Comitato scientifico
I. Martinelli (Milano), E. Arisi (Trento), S. Coccheri (Bologna), V. De Stefano (Roma), E. Grandone (S. Giovanni Rotondo), P. Simioni (Padova), F. Facchinetti (Modena)

Gruppo di lavoro
Inquadramento epidemiologico
Relatori: E. Arisi (Trento); I. Martinelli, (Milano).
Coautori: A. Volpe (Modena); R. Abbate (Firenze); F. Parazzini (Milano); A. Tosetto (Vicenza); P. Bucciarelli (Milano); G. Castaman (Vicenza); F. Facchinetti (Modena).
Quali i possibili/auspicabili criteri generali per ridurre l'incidenza di complicanze trombotiche
Relatori: B. Cosmi (Bologna); E. D'Aloia (Cagliari); V. De Stefano (Roma).
Coautori: A.M. Paoletti (Cagliari); E. Grandone (S. Giovanni Rotondo); F. Nonino (Modena); M. R. Di Tommaso (Firenze); M. Marietta (Modena); C. Benedetto (Torino); G. B. Allais (Torino)
Vantaggi e limiti della diagnostica per trombofilia
Relatori: V. Bruni (Firenze); C. Legnani (Bologna). **Coautori:** A. Tripodi (Milano); D. Tormene (Padova); F. Fruzzetti (Pisa); L. Del Pup (Aviano); A. Cagnacci (Modena); A. Zambon (Padova); S. Pagliani (Milano)
Implicazioni di una eventuale applicazione su larga scala di diagnostica di laboratorio per trombofilia
Relatori: P.E. Ricci-Bitti (Bologna); S. Panico (Napoli). **Coautori:** M. Margaglione (Foggia); T. Frusca (Brescia); P. Simioni (Padova); P. Martinelli (Napoli); R. Nappi (Pavia); P. Mandich (Genova); G. Cavalli (Milano); A. Tranquilli (Ancona).

Giuria
R. Satolli (Presidente, Milano); S. Coyaud (Milano); P. Crosignani (Milano); G. Domenighetti (Canton Ticino, CH); S. Donati (Roma); S. Fargion (Milano); P. Iaccarino (Napoli); L. Luzzatto (Firenze); M. Maggini (Roma); N. Magrini (Modena); P. M. Mannucci (Milano); A.M. Messa (Roma); R. Michieli (Mestre); G. Palareti (Bologna); S. Quadrino (Torino)

Bibliografia

1. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. Obstet Gynecol 2008; 112: 670-84.
2. WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (WHO Third Edition, 2004) World Health Organization, Geneva www.who.int/reproductivehealth/publications/mec/ (accesso verificato il 20/05/2009).
3. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. BMJ 2007; 335: 651-8.
4. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: S343-8.
5. Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/78) www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_804_allegato.pdf (accesso verificato il 20/05/2009).
6. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. Am J Obstet Gynecol 2004; 190 (4 Suppl): S5-22.
7. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. Lancet 2003; 362: 185-91.
8. Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 674-81.
9. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158: 585-93.

A proposito di... | **Definizione di medicinale**

Una recente sentenza della Corte di giustizia europea ha chiarito ulteriormente quale sia la corretta interpretazione della definizione di medicinale che è stata stabilita dalle direttive comunitarie e poi recepita a livello nazionale nel "Codice sui medicinali".

Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 – Articolo 1, comma 1

a. *prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «medicinale»:*

1. *ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;*

2. *ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.*

La Corte precisa che:

- la norma di salvaguardia (in caso di dubbio, i prodotti di incerta classificazione sono anch'essi soggetti alla disciplina sui medicinali; vd. d.lgs. 219/06, art. 2, comma2) *non si applica ad un prodotto la cui qualità di medicinale per funzione non sia scientificamente dimostrata, pur non potendo essere esclusa*;
- *i criteri delle modalità d'uso di un prodotto, dell'ampiezza della sua diffusione, della conoscenza che ne hanno i consumatori e dei rischi che possono derivare dalla sua utilizzazione sono ancora rilevanti per stabilire se tale prodotto sia compreso nella definizione di medicinale per funzione*;
- *esclusi i casi di sostanze o composizioni destinate a stabilire una diagnosi medica, un prodotto non può essere considerato come medicinale ai sensi di tale disposizione quando, tenuto conto della sua composizione – compreso il dosaggio di sostanze attive – e in condizioni normali di uso, non è idoneo a ripristinare, correggere o modificare in modo significativo funzioni fisiologiche dell'uomo, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica.*

La sentenza è stata pronunciata a seguito dell'istanza presentata dalla Corte amministrativa federale tedesca al fine di dirimere una controversia relativa ad un prodotto che la ditta titolare intendeva come integratore alimentare e che, viceversa, era stato considerato quale medicinale dalle autorità competenti.

Nel dispositivo della sentenza la Corte rammenta che *per stabilire se un prodotto rientri nella definizione di medicinale per funzione … le autorità nazionali … devono decidere caso per caso, tenendo conto di tutte le caratteristiche del prodotto, tra le quali, in particolare, la composizione, le proprietà farmacologiche, immunologiche o metaboliche quali risultano allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, le modalità d'uso, l'ampiezza della sua diffusione, la conoscenza che ne hanno i consumatori e i rischi che possono derivare dalla sua utilizzazione* mentre da parte dell'Avvocato generale viene sottolineata l'esigenza che *le autorità nazionali applichino le disposizioni sui medicinali solo qualora abbiano accertato positivamente, alla luce del rispettivo stato dell'arte in campo scientifico, che il prodotto in questione sia effettivamente un medicinale.* •