

**Newsletter numero 45 del 15.10.2009**

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

- **Effetti farmacodinamici ed efficacia clinica di clopidogrel e prasugrel in associazione o meno ad inibitori di pompa protonica: un'analisi di 2 RCT**
- **Efficacia comparativa dei farmaci usati per ridurre il rischio di cancro al seno primario: una revisione sistematica**
- **L'incidenza di diabete negli utilizzatori di antipsicotici atipici differisce in base al farmaco: risultati di uno studio epidemiologico multicentrico**
- **Antipsicotici e iperglicemia in pazienti anziani diabetici**
- **Tripla terapia antipertensiva come associazione a dosi fisse tra amlodipina, valsartan e idroclorotiazide**
- **Sindrome del colon irritabile: fibre solubili o insolubili? Un trial clinico randomizzato**
- **Cosa fanno le donne in gravidanza sugli antinfiammatori non steroidei?**
- **Incremento della dose di antracicline nella leucemia mieloide acuta**
- **Daunorubicina ad alte dosi in pazienti anziani con leucemia mieloide acuta**
- **Sicurezza ed efficacia di raltegravir contro efavirenz, usati in terapia combinata, nel trattamento di pazienti *naive* affetti da HIV-1: uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco**

Effetti farmacodinamici ed efficacia clinica di clopidogrel e prasugrel in associazione o meno ad inibitori di pompa protonica: un'analisi di 2 RCT

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Le tienopiridine clopidogrel e prasugrel sono 2 profarmaci convertiti nei loro metaboliti attivi dal sistema di enzimi del citocromo P450. Questi farmaci sono spesso associati ad inibitori di pompa protonica (IPP) per ridurre il rischio di emorragia gastrointestinale.

Tuttavia, diversi studi hanno ipotizzato che molti IPP (soprattutto l'omeprazolo) potrebbero diminuire l'effetto antiaggregante e di conseguenza l'efficacia clinica del clopidogrel, probabilmente mediante inibizione dell'isoenzima CYP2C19, responsabile della conversione del clopidogrel nel suo metabolita attivo. Dati preliminari di un altro trial sembrano però smentire l'associazione tra uso di IPP in combinazione a clopidogrel ed aumento del rischio di esiti avversi.

Di fronte a dati così contrastanti, diventa difficile stabilire le reali implicazioni cliniche dell'associazione tra IPP e tienopiridine.

Utilizzando i dati di 2 RCT, il PRINCIPLE-TIMI 44 (Wiviott SD et al. *Circulation* 2007; 116: 2923–32) ed il TRITON-TIMI 38 (Wiviott SD et al. *Lancet* 2008; 371: 1353–63), è stata effettuata un'analisi per stabilire l'associazione tra uso di IPP, misure di funzionalità piastrinica ed outcome clinici (lo studio TRITON-TIMI 38 -Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15- è stato commentato dal Prof. Patrono nella sezione "[IL TRIAL CLINICO DEL MESE](#)", mentre i risultati di una sottoanalisi dello stesso trial sono pubblicati in "[SIF-Farmaci in evidenza](#)" [n. 14 del 15.05.2008](#))

Il PRINCIPLE-TIMI 44 ha randomizzato 201 pazienti candidati ad un intervento coronarico percutaneo a ricevere prasugrel (n=102) o clopidogrel ad alte dosi (n=99). L'outcome primario era l'inibizione dell'aggregazione piastrinica valutata a 6 ore mediante LTA (Light Transmission Aggregometry).

Il TRITON-TIMI 38 ha randomizzato 13608 pazienti con sindrome coronarica acuta a ricevere prasugrel (n=6813) o clopidogrel (n=6795). L'outcome primario composito era rappresentato da mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o stroke.

In entrambi i trial il ricorso ad IPP era a discrezione del medico. Durante il follow-up, ad ogni visita venivano registrati farmaci concomitanti e durata d'uso. Nel PRINCIPLE-TIMI 44, i pazienti sono stati considerati utilizzatori di IPP se erano in trattamento con questi farmaci al momento della valutazione della funzionalità piastrinica. Nel TRITON-TIMI 38, i pazienti sono stati inseriti nell'analisi primaria se stavano assumendo IPP al momento della randomizzazione.

Dei 201 pazienti arruolati nel PRINCIPLE-TIMI 44, 53 (26,4%) stavano assumendo IPP al momento della randomizzazione. Tra i pazienti randomizzati a ricevere una dose da carico di 600 mg di clopidogrel (n=99), l'inibizione media dell'aggregazione piastrinica è stata significativamente più bassa nei trattati con IPP a 2 h, 6 h e 18–24 h dalla somministrazione di clopidogrel rispetto a quelli che non assumevano IPP. L'inibizione dell'aggregazione non differiva sostanzialmente tra i 2 gruppi a 30 minuti (p=0,98). Dopo 15 giorni di terapia di mantenimento con clopidogrel 150 mg/die, i pazienti che assumevano IPP hanno continuato ad avere una tendenza verso una minore inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto ai non utilizzatori di IPP (media [DS] 29,4% [23,7%] vs 48,8% [17,6%], p=0,06).

Tra i pazienti randomizzati a prasugrel (n=102), l'inibizione media per gli utilizzatori di IPP era significativamente più bassa a 30 minuti dall'assunzione di una dose da carico di 60 mg rispetto ai non utilizzatori. Tuttavia, questa differenza non era significativa in altri momenti della prima giornata di trattamento. Dopo 15 giorni di terapia con prasugrel, l'inibizione piastrinica media era significativamente più bassa per gli utilizzatori di IPP rispetto ai non utilizzatori (48,2% vs 66,5%, p=0,01).

Ventiquattr'ore dopo la dose da carico di 600 mg di clopidogrel, la percentuale di pazienti meno responsivi alle tienopiridine era > 2 volte tra gli utilizzatori di IPP rispetto ai non utilizzatori (50,0% vs 18,2%, p=0,009). Inoltre, dopo 15 giorni di follow-up, la percentuale di pazienti meno responsivi a 150 mg/die di clopidogrel era >6 volte per gli utilizzatori di IPP rispetto ai non utilizzatori (50,0% vs 7,9%, p=0,012). Solo pochi pazienti trattati con prasugrel avevano una risposta inadeguata dopo 24 ore o dopo 15 giorni di follow-up, indipendentemente dall'assunzione di IPP.

Dei 13608 pazienti arruolati nel TRITON-TIMI 38, 4529 (33,3%) assumevano IPP al momento della randomizzazione (1844 prendevano pantoprazolo, 1675 omeprazolo, 613 esomeprazolo, 441 lansoprazolo e 66 rabeprazolo).

Tra i pazienti randomizzati a clopidogrel (n=6795), l'incidenza dell'end point primario durante il follow-up a lungo termine era dell'11,8% per gli utilizzatori di IPP e del 12,2% per i non utilizzatori (HR 0,98; IC 95% 0,84-1,14; p=0,80). Tra i pazienti randomizzati a prasugrel (n=6813), l'incidenza dell'end point primario era del 10,2% per gli utilizzatori di IPP e del 9,7% per i non utilizzatori (1,05; 0,89-1,23; p=0,58). Dopo aggiustamento per i fattori di confondimento e per la tendenza ad assumere IPP, non sono emerse associazioni significative tra uso di IPP e rischio di insorgenza dell'end point primario, sia per i trattati con clopidogrel (0,94; 0,80-1,11; p=0,46) che con prasugrel (1,00; 0,84-1,20; p=0,97). L'uso di IPP, in entrambi i gruppi trattati, non è stato associato ad un aumento del rischio di infarto miocardico, trombosi dello stent o riduzione del rischio di emorragia.

Poiché gli IPP potevano essere assunti od interrotti in qualsiasi momento del follow-up, sono state effettuate delle analisi di sensibilità. L'uso di IPP al momento della randomizzazione non è stato associato ad un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o stroke per i pazienti trattati con clopidogrel o prasugrel durante un periodo di follow-up di 3 giorni (rispettivamente 1,00; 0,80-1,27 e 1,14; 0,88-1,46) o 30 giorni (rispettivamente, 0,98; 0,80-1,21 e 1,09; 0,87-1,37). Gli IPP non sono stati associati ad un rischio di trombosi precoce dello stent né nel gruppo trattato con clopidogrel (1,17; 0,76-1,81) né in quello trattato con prasugrel (0,76; 0,36-1,61).

Come ulteriore analisi di sensibilità, sono stati confrontati gli utilizzatori di IPP per l'intera durata del follow-up (n=2814) con i soggetti mai esposti a IPP (n=6912), riscontrando che un uso consistente di IPP non si associava ad un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o stroke nei pazienti trattati con clopidogrel (1,05; 0,85-1,30) o prasugrel (1,10; 0,88-1,39) rispetto a chi non era mai stato esposto ad IPP.

In un'altra analisi di sensibilità, in cui la popolazione è stata ristretta a chi non aveva interrotto il farmaco in studio, non è stata riscontrata un'associazione significativa tra uso di IPP e rischio di insorgenza dell'end point primario per i trattati con clopidogrel (0,94; 0,80-1,11) o prasugrel (0,99; 0,83-1,19).

Altre analisi hanno riguardato l'effetto di specifici IPP o degli anti-H2.

Non esisteva un'associazione indipendente tra uso di IPP e rischio dell'end point composito nei pazienti randomizzati a clopidogrel o prasugrel nel TRITON-TIMI 38 trial, né tale end point è stato associato all'uso di anti-H2 od IPP al basale nei pazienti randomizzati a clopidogrel (0,80; 0,51-1,26) o prasugrel (0,91; 0,55-1,51).

Non è stata rilevata un'interazione significativa tra uso di IPP, clopidogrel o prasugrel e rischio di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o stroke. Prasugrel era considerevolmente più efficace di clopidogrel nel ridurre l'end point primario negli utilizzatori di IPP (0,85; 0,71-1,01) o che non assumevano IPP al basale (0,80; 0,70-0,90; p per l'interazione=0,57).

I risultati di questo studio contrastano con quelli provenienti da studi osservazionali che avevano evidenziato un aumento del rischio di eventi avversi in pazienti trattati con IPP e clopidogrel, tanto

da indurre FDA ed EMEA a pubblicare dei comunicati in merito alla possibile interazione tra IPP e clopidogrel, scoraggiandone l'associazione se non in casi assolutamente necessari.

Due le ipotesi per spiegare l'interferenza degli IPP con l'effetto delle tienopiridine: 1) ridotto assorbimento delle tienopiridine per modifica del pH gastrico; 2) inibizione da parte di molti IPP del CYP2C19, impedendo così la conversione delle tienopiridine nel loro metabolita attivo.

Ad oggi sono comunque pochi i dati a favore di una netta interazione tra uso di IPP e benefici clinici di clopidogrel. In assenza di RCT adeguati, le perplessità sollevate sull'influenza degli IPP potrebbero essere spiegate, almeno in parte, con le differenze nelle comorbidità al basale, indicando l'esistenza di una popolazione a rischio maggiore.

Questa analisi presenta comunque una serie di limiti: 1) in entrambi i trial considerati, l'uso di IPP non era randomizzato, ma a discrezione del medico; 2) l'analisi è stata disegnata post-hoc ed il TRITON-TIMI 38 non era stato specificamente disegnato per valutare l'uso di IPP; 3) l'uso o la sospensione di IPP poteva avvenire in qualsiasi momento del follow-up e la compliance dei singoli pazienti non poteva essere garantita; 4) i sottogruppi analizzati potrebbero non essere stati sufficientemente ampi da evidenziare l'associazione tra IPP e rischio farmacodinamico od outcome clinici; 5) l'analisi non ha evidenziato un rischio maggiore di outcome avversi in presenza di polimorfismi del CYP2C19, utilizzando però solo i dati relativi al TRITON-TIMI 38, in quanto non erano disponibili campioni di DNA per il PRINCIPLE-TIMI 44.

Secondo questa analisi, l'uso di IPP non si associa ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti trattati con clopidogrel o prasugrel, anche se solo un RCT potrà stabilire in maniera definitiva le implicazioni cliniche dell'associazione IPP-tienopiridine.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea i 2 risultati principali di questa analisi: il trattamento con IPP attenua l'effetto farmacodinamico di clopidogrel ed in misura minore quello di prasugrel e non influenza l'outcome clinico. Questi risultati valgono per tutti gli IPP analizzati, compresi omeprazolo e pantoprazolo.

Rimangono comunque delle questioni aperte: 1) perché l'influenza negativa degli IPP sugli effetti antiaggreganti di clopidogrel non si traduce in un peggioramento degli outcome clinici? Probabilmente, la soglia per una rilevanza clinica della minore responsività al clopidogrel è molto più elevata di quanto non possa essere determinato dal trattamento con IPP; 2) un altro problema potrebbe essere dato dall'aderenza al trattamento con tienopiridine; durante un RCT la compliance dei pazienti è molto più alta che non nella pratica quotidiana. I pazienti trattati con IPP potrebbero essere più propensi ad interrompere la terapia antiaggregante per il ripresentarsi di sintomi legati ad essa; 3) perché non è stata riscontrata una maggiore incidenza di eventi ischemici nei pazienti trattati con IPP? Rispetto ai pazienti coinvolti nei precedenti studi osservazionali, i pazienti del TRITON-TIMI 38 erano più giovani ed avevano meno probabilità di essere affetti da diabete mellito o da insufficienza renale, caratteristiche che potrebbero ridurre la risposta piastrinica al clopidogrel, quindi in loro presenza gli IPP potrebbero influenzare gli outcome clinici.

L'interazione tra IPP e tienopiridine è un dato di fatto dal punto di vista farmacodinamico, ma per gli outcome clinici sembrerebbe essere una condizione irrealistica per la maggior parte dei pazienti con un profilo di rischio simile a quello dei pazienti arruolati nel TRITON-TIMI 38. Questi pazienti possono essere trattati con IPP e tienopiridine, anche se è necessario prestare cautela quando si prescrivono IPP in pazienti ad alto rischio con una risposta alla tienopiridine intrinsecamente ridotta.

Conflitto di interesse: Daiichi Sankyo ed Eli Lilly hanno sponsorizzato i 2 trial considerati, ma non la presente analisi.

Parole chiave: clopidogrel, prasugrel, inibitori di pompa protonica.

Riferimenti bibliografici

O'Donoghue ML et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97.

Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet* 2009;374:952-4.

Efficacia comparativa dei farmaci usati per ridurre il rischio di cancro al seno primario: una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Recenti trial clinici hanno dimostrato l'efficacia dei modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, tamoxifene e raloxifene e del regolatore tessuto-selettivo dell'attività estrogenica tibolone nella riduzione del rischio di carcinoma mammario invasivo in donne senza neoplasie preesistenti.

Tamoxifene e raloxifene (*) sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per questa indicazione nelle donne ad alto rischio di cancro al seno. Secondo le indicazioni della FDA, una paziente viene considerata ad alto rischio di neoplasia mammaria quando la biopsia al seno mostra carcinoma lobulare in situ o iperplasia atipica; quando in 1 o più parenti di primo grado con cancro al seno sono presenti casi di cancro al seno; o quando la paziente ha un rischio predittivo a 5 anni della malattia $\geq 1,66\%$ calcolati con il modello modificato di Gail.

Il tamoxifene è stato approvato anche per il trattamento del tumore mammario positivo per il recettore degli estrogeni in fase precoce ed avanzata in donne in pre- e postmenopausa. Il raloxifene è molto utilizzato per prevenire e trattare l'osteoporosi in donne in postmenopausa. Il tibolone non è stato autorizzato negli Stati Uniti.

L'obiettivo di questa revisione sistematica è stato quello di valutare le evidenze disponibili su efficacia e sicurezza di tamoxifene, raloxifene e tibolone nella riduzione del rischio di cancro al seno primario.

Sono stati inclusi nell'analisi gli studi che avessero una durata minima del trattamento di 3 mesi e che includessero almeno 100 pazienti. La popolazione target era costituita da donne senza cancro al seno preesistente di tutte le età, sia in pre- che in postmenopausa.

Per l'efficacia comparativa, sono stati considerati tutti i trial clinici randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo o di confronto testa a testa relativi a tamoxifene, raloxifene o tibolone usati nella riduzione del rischio di cancro al seno primario. Sono stati considerati gli RCT con potenza statistica sufficiente a misurare l'incidenza di carcinoma al seno invasivo come misura di esito primaria o secondaria.

Per la sicurezza comparativa, sono stati inclusi gli RCT e gli studi osservazionali su tamoxifene, raloxifene o tibolone in donne senza carcinoma mammario, disegnati per definire misure di esito multiple, quali eventi avversi a breve e lungo termine.

I risultati dei trial eleggibili sono stati combinati per ottenere stime più precise dei principali outcome.

Sono stati identificati 58 articoli in full-text; 14 articoli relativi a 6 trial sono stati utilizzati per la metanalisi. Tra i trial di prevenzione primaria sono stati selezionati 7 RCT versus placebo e 1 studio di confronto testa a testa. Oltre all'outcome primario, questi studi contenevano ulteriori misure di esito, quali mortalità, fratture, eventi tromboembolici, eventi cardiovascolari, anomalie uterine, catarratta ed altri eventi avversi.

Nei trial controllati verso placebo, il tamoxifene (RR 0,70; IC 0,59-0,82; 4 studi), il raloxifene (RR 0,44; IC 0,27-0,71; 2 studi), ed il tibolone (RR 0,32; IC 0,13-0,80; 1 studio), hanno mostrato di ridurre l'incidenza di cancro al seno invasivo in donne di mezza età o anziane, in una percentuale variabile dal 30 al 68%.

Tamoxifene e raloxifene hanno ridotto il rischio di cancro al seno invasivo con recettori positivi per gli estrogeni. I due farmaci non influivano però sul rischio di cancro al seno invasivo con recettori negativi o sul cancro non invasivo.

La mortalità da tutte le cause era sovrapponibile tra le donne trattate con tamoxifene, raloxifene e tibolone e quelle trattate con placebo. Tutti i farmaci hanno ridotto l'incidenza di fratture.

Rispetto al placebo, tamoxifene (RR 1,93; 1,41-2,64; 4 studi) e raloxifene (RR 1,60; 1,15-2,23; 2 studi) hanno aumentato il rischio di eventi tromboembolici, la cui incidenza annuale era di 4-7/1000 donne. Inoltre, il tamoxifene ha aumentato anche il rischio di cancro all'endometrio (RR 2,13; IC 1,36-3,32) e, rispetto al raloxifene, ha determinato la comparsa di cataratta. Tamoxifene, raloxifene e tibolone non hanno mostrato di aumentare il rischio di patologie cardiache coronariche. Nelle donne anziane soltanto il tibolone ha determinato un incremento del rischio di stroke.

Gli eventi avversi più comuni con tamoxifene sono stati le vampate di calore ed altri sintomi vasomotori, prurito o secchezza vaginale. Le utilizzatrici di raloxifene hanno riportato più frequentemente sintomi vasomotori ed aumento di peso. Il tibolone ha aumentato i sanguinamenti vaginali, ma ha ridotto le vampate di calore rispetto agli altri farmaci.

La revisione sistematica è limitata da alcuni bias potenziali, relativi in modo particolare all'eterogeneità tra gli studi ed allo scarso numero di trial testa a testa. Da svariati studi esaminati, non erano inoltre disponibili dati su dosi, durata dei trattamenti, persistenza degli effetti dopo il trattamento e misure di esito in alcuni sottogruppi di popolazione. La potenza statistica degli studi o la loro durata, in molti casi, non erano sufficienti a determinare i rischi di alcuni eventi avversi e gli effetti a lungo termine. Infine, non erano disponibili dati su donne non caucasiche in premenopausa, che presentassero co-morbidità o che assumessero farmaci concomitanti.

In conclusione, i tre farmaci esaminati hanno ridotto il rischio di cancro primario al seno. Per ciò che riguarda la sicurezza, è stato evidenziato l'aumento di rischio di eventi tromboembolici in associazione a tamoxifene e raloxifene, di cancro all'endometrio con tamoxifene e di stroke con tibolone.

(*) In Italia le indicazioni terapeutiche approvate per tamoxifene e raloxifene sono, rispettivamente, il trattamento del carcinoma mammario e il trattamento e prevenzione dell'osteoporosi dopo la menopausa (raloxifene riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali ma non quello di fratture femorali).

Il tibolone è indicato nella sindrome climaterica da menopausa spontanea o chirurgica e nella prevenzione dell'osteoporosi in donne in post-menopausa, ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Parole chiave: tamoxifene, raloxifene, tibolone, cancro al seno primario, revisione sistematica.

Riferimento bibliografico

Nelson HD et al. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Int Med* 2009; in press. PMID: 19755347

L'incidenza di diabete negli utilizzatori di antipsicotici atipici differisce in base al farmaco: risultati di uno studio epidemiologico multicentrico

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

A fronte dei risultati non univoci pubblicati in letteratura in relazione alla potenziale associazione tra antipsicotici atipici e diabete, l'American Diabetes Association, l'American Psychiatric Association, l'American Association of Clinical Endocrinologists e la North American Association for the Study of Obesity hanno analizzato le evidenze disponibili ed hanno concluso che la clozapina e l'olanzapina erano associate ad un aumento del rischio di diabete. L'aripirazolo e lo ziprasidone non avevano effetti sul diabete, anche se i dati disponibili erano limitati. Per quanto riguarda la quetiapina e il risperidone, i risultati rimanevano contrastanti e il panel di esperti non ha raggiunto un consensus.

L'obiettivo di questo studio era esaminare l'associazione tra antipsicotici atipici (compresi i più nuovi, aripirazolo e ziprasidone) e l'incidenza di diabete, attraverso la più ampia coorte post-marketing di pazienti esposti ai trattamenti più nuovi finora analizzata.

Sono state identificate due coorti, mediante i dati automatizzati di 3 sedi negli Stati Uniti. Una coorte semplice di utilizzatori di antipsicotici e una coorte di nuovi utilizzatori.

Nella prima, tutti i pazienti (età ≥ 18 anni) erano esposti ad antipsicotici tipici o atipici da almeno 45 giorni tra l'1 Novembre 2002 e il 31 Marzo 2005. Sono stati esclusi i pazienti non inseriti nel database in modo continuativo per almeno 3 mesi prima e 6 mesi dopo l'index date (giorno della prima prescrizione), così come i pazienti risultati diabetici in qualsiasi momento precedente l'index date.

La seconda coorte era costituita da tutti i pazienti esposti ad un antipsicotico per almeno 45 giorni e inseriti nel database in modo continuativo per almeno 3 mesi prima e 6 mesi dopo l'index date, senza evidenza di diabete in qualsiasi momento prima dell'index date e senza precedenti prescrizioni di antipsicotici nei 3 mesi precedenti l'index date.

In entrambe le coorti, sono stati identificati i pazienti esposti ad antipsicotici per almeno 45 giorni nel periodo 1 gennaio 2002-31 marzo 2005.

L'outcome dello studio includeva l'insorgenza di diabete che richiedeva un trattamento.

In ogni coorte il 60% dei pazienti era di sesso femminile (età media 45 anni). Nella coorte di nuovi utilizzatori, la diagnosi era il disturbo bipolare nel 33% dei casi e la schizofrenia nel 10% (vs 32% e 14%, rispettivamente, nella coorte semplice).

In entrambi i gruppi, la distribuzione dell'uso pregresso di antipsicotici era simile. Nella coorte dei nuovi utilizzatori, per uso pregresso si intendeva il passaggio da un antipsicotico ad un altro dopo l'index date. Ad esempio, se un nuovo utilizzatore di antipsicotici iniziava la terapia con olanzapina e poi passava a ziprasidone durante il periodo in studio veniva considerato come uso pregresso di olanzapina con relativo aggiustamento nel modello multivariato.

In entrambe le coorti, l'esposizione ad altri farmaci non antipsicotici era simile; oltre il 20% dei pazienti era esposto a beta-bloccanti, corticosteroidi e valproato. Inoltre, in entrambi i gruppi, circa il 5% dei pazienti aveva una diagnosi di obesità.

Nella coorte dei 55.287 nuovi utilizzatori sono stati identificati 357 casi di diabete. Rispetto all'uso corrente di antipsicotici tradizionali, è stato osservato un rischio simile di diabete negli utilizzatori correnti di aripirazolo (HR aggiustato 0,93; CI 95% 0,50-1,76), quetiapina (1,04; 0,67-1,62), risperidone (0,85; 0,54-1,36) e ziprasidone (1,05; 0,54-2,08). I pazienti esposti ad olanzapina presentavano, invece, un rischio maggiore di diabete (1,71; 1,12-2,61).

Sebbene la stima sia imprecisa, a causa del piccolo numero di eventi e degli anni di esposizione, i pazienti esposti a clozapina mostravano un trend verso un rischio elevato (2,58; 0,76-8,80).

Nell'analisi multivariata, l'aumento del rischio di diabete risultava associato a schizofrenia (1,31; 1,04-1,66), obesità (2,28; 1,81-2,88), esposizione a beta-bloccanti (1,40; 1,18-1,67), fibrati (2,85;

2,14–3,79), statine (1,92; 1,57–2,36), diuretici tiazidici (1,78; 1,49–2,13) e diuretici simil tiazidici (2,32; 1,33–4,05).

Questo è il primo studio che ha incluso un ampio numero di utilizzatori di aripiprazolo e ziprasidone con un adeguato follow-up. I risultati sono compatibili con le conclusioni tratte dall'American Diabetes Association.

Lo studio presenta diversi limiti. Innanzitutto, non si tratta di uno studio randomizzato, pertanto possono essere presenti errori sistematici, come il channeling bias, per esempio è possibile che pazienti ad alto rischio di diabete abbiano ricevuto farmaci percepiti come meno rischiosi. Tuttavia i due farmaci di solito considerati neutrali dal punto di vista metabolico (cioè aripiprazolo e ziprasidone) non sono stati associati ad aumento del rischio di diabete.

In questi database non erano presenti informazioni inerenti l'origine etnica e la presenza di demenza, per cui nell'analisi non è stato possibile valutare questi due parametri. Inoltre, sono state valutate solo le prescrizioni a livello ambulatoriale, mentre non sono state esaminate con accuratezza le prescrizioni ospedaliere.

Nello studio è stato osservato che il rischio di diabete differisce in base al tipo di antipsicotico utilizzato. Il rischio era minore nei soggetti esposti ad aripiprazolo, risperidone, quetiapina e ziprasidone e più elevato con olanzapina e clozapina.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Bristol-Myers Squibb e dalla Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization Inc.

Parole chiave: diabete, antipsicotici atipici, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Yood MU et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent – results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 791-9.

Antipsicotici e iperglicemia in pazienti anziani diabetici

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

L'utilizzo di antipsicotici nei pazienti anziani è notevolmente aumentato nell'ultima decade per il trattamento di diverse condizioni patologiche tra le quali anche i disturbi comportamentali correlati alla demenza. Le evidenze disponibili suggeriscono che esiste un'associazione tra gli antipsicotici e il diabete di nuova insorgenza ma poco si conosce in merito al rischio di iperglicemia tra i pazienti già affetti da diabete.

L'obiettivo di questo studio caso-controllo di tipo nested era quantificare l'associazione tra l'inizio della terapia con antipsicotici sia tipici che atipici e l'ospedalizzazione per iperglicemia in pazienti anziani diabetici.

La coorte era costituita da 13.817 pazienti diabetici con età media di 78 anni, che hanno iniziato una nuova terapia antipsicotica tra il 1 Aprile 2002 e il 31 Marzo 2006 e seguiti poi per un follow up di due anni. Sono stati esclusi pazienti che hanno assunto antipsicotici nell'anno precedente. I soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi in funzione del trattamento ipoglicemizzante ricevuto nei 180 giorni precedenti: terapia insulinica (n=1984, 14.4%), terapia con ipoglicemizzanti orali (n=6284, 45.5%) o nessun trattamento (n=5549, 40.2%)

I casi sono stati selezionati da una coorte di soggetti dimessi con diagnosi di iperglicemia, chetoacidosi diabetica, coma iperosmolare non chetosico o diabete. Per ogni caso sono stati selezionati un gruppo di 10 controlli simili ai casi per età, sesso, ingresso nella coorte e periodo di follow up. I pazienti sono poi stati stratificati in due gruppi a seconda dell'antipsicotico assunto: antipsicotico atipico (olanzapina, quetiapina, risperidone) o antipsicotico tipico.

Durante il follow up il 38.3% dei pazienti è deceduto mentre l'11% è stato ospedalizzato per iperglicemia. Tra questi ultimi il 24.1% era in terapia insulinica, il 13.1% in terapia con ipoglicemizzanti orali e il 3.8% non assumeva alcuna terapia.

I risultati dello studio hanno evidenziato che l'utilizzo di antipsicotici sia tipici che atipici è associato ad un significativo aumento del rischio di sviluppo di iperglicemia nei pazienti diabetici indipendentemente dalla terapia ipoglicemizzante (insulina: aRR, 1.40; 95% CI; 1.6-1.84 [p=0.02]; ipoglicemizzanti orali: aRR, 1.36; 95% CI; 1.12-1.66 [p=0.002]; non in terapia: aRR, 2.43; 95% CI; 1.61-3.66 [p<0.001]).

I risultati dello studio hanno messo in evidenza come l'inizio di una terapia con antipsicotici sia un momento durante il quale i pazienti più anziani sono particolarmente vulnerabili allo scompenso metabolico e, quindi, come sia importante il monitoraggio dei valori glicemici soprattutto all'inizio della terapia.

Esistono evidenze sul ruolo centrale della dopamina nel controllo della glicemia basate su studi che dimostrano come farmaci dopaminoagonisti possano alterare il controllo glucidico. La conclusione degli Autori è che la somministrazione di un antipsicotico possa avere come conseguenza un rapido danneggiamento del controllo centrale mediato dalla dopamina dell'omeostasi del glucosio; può altresì essere vero che l'aumento ponderale spesso associato alla terapia con antipsicotici atipici possa porre le basi per una disregolazione del controllo glicemico.

L'utilizzo di antipsicotici in pazienti anziani diabetici è stato associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di ospedalizzazione per iperglicemia (p<0.001). Il rischio era particolarmente elevato nel primo periodo di trattamento, indipendentemente dalla scelta dell'antipsicotico.

Conflitto di interesse: diversi autori hanno dichiarato di avere ricevuto onorari da varie ditte farmaceutiche.

Parole chiave: antipsicotici, iperglicemia, studio caso-controllo.

Riferimento bibliografico

Lipscombe LL et al. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. Arch Intern Med. 2009; 169: 1282-9.

Tripla terapia antipertensiva come associazione a dosi fisse tra amlodipina, valsartan e idroclorotiazide

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Le terapie antipertensive costituite da ≥ 2 farmaci con meccanismo di azione complementare determinano un decremento maggiore dei valori pressori rispetto all'impiego di un unico principio attivo. Una scelta logica, per esempio, è la tripla associazione di un calcio-antagonista, un antagonista dei recettori dell'angiotensina e un diuretico tiazidico.

L'obiettivo di questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e a gruppi paralleli era quello di dimostrare la superiorità, in termini di controllo pressorio e di sicurezza, della

monosomministrazione giornaliera in compressa unica della tripla associazione di amlodipina 10 mg + valsartan 320 mg e idroclorotiazide 25 mg (Am/Val/HCTZ) rispetto alle associazioni doppie, alle medesime dosi, di valsartan + idroclorotiazide (Val/HCTZ), amlodipina + valsartan (Am/Val) e amlodipina + idroclorotiazide (Am/HCTZ).

I pazienti eleggibili (18-85 anni di età) presentavano un'ipertensione di grado moderato-severo (valori medi sistolici ≥ 145 mmHg e diastolici ≥ 100 mmHg).

I criteri di esclusione comprendevano una terapia con ≥ 4 antipertensivi oppure con ≥ 3 farmaci in presenza di valori medi $\geq 140/90$ mmHg, con 2 farmaci per valori pressori $< 180/110$ mmHg o con nessun farmaco per valori $< 140/90$ mmHg. Ulteriori criteri di esclusione erano una storia di comorbidità cardio-cerebrovascolari, diabete di tipo 1 o di tipo 2 non controllato, pancreatite clinicamente significativa, malattie epatiche o renali, livelli serici di sodio e di potassio < 132 mmol/l e $< 3,2$ mmol/l, rispettivamente, impiego di farmaci con effetto sulla pressione arteriosa.

Il disegno del trial consisteva in una fase in singolo cieco di run-in con placebo di 4 settimane seguita dalla fase interventistica in doppio cieco della durata di 8 settimane.

L'outcome I di efficacia era la variazione dei livelli pressori medi sistolici e diastolici dai valori basali fino alla fine dello studio.

Gli end point II comprendevano: la variazione dai livelli basali alle settimane 5, 7 e 9 dei valori medi sistolici e diastolici; il controllo dei valori medi sistolici (< 140 mmHg), diastolici (< 90 mmHg) e sistolici/diastolici ($< 140/90$ mmHg) alla fine dello studio e alle settimane 5, 7 e 9).

Su un totale di 2.271 pazienti randomizzati (72% caucasici, 55% di sesso maschile, età media 53 anni), 2.060 hanno effettivamente completato lo studio. L'analisi ITT si è svolta su 2.236 pazienti. Il 3,1% dei soggetti ha abbandonato prematuramente lo studio a causa degli eventi avversi mentre i pazienti persi al follow-up sono stati l'1,5%.

L'analisi ITT (n=2236) ha evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore della tripla associazione rispetto a tutte e tre le associazioni doppie ($p < 0,0001$) per il raggiungimento dell'end point I:

End pont I: variazione dei livelli pressori medi sistolici e diastolici dai valori basali		
Trattamenti	Variazioni medie dal basale valori sistolici (mmHg)	Variazioni medie dal basale valori diastolici (mmHg)
Am/Val/HCTZ	-39,7	-24,7
Val/HCTZ	-32	-19,7
Am/Val	-33,5	-21,5
Am/HCTZ	-31,5	-19,5

Alla fine dello studio, tutte le terapie hanno ridotto i valori diastolici medi al di sotto dei 90 mmHg mentre solo la tripla terapia ha determinato la diminuzione dei livelli medi sia sistolici che diastolici al di sotto dei 140/90 mmHg.

Anche per quanto riguarda l'end point II composito, la tripla terapia è risultata più efficace nella riduzione della pressione arteriosa alle settimane 5, 7 e 9 ($p < 0,0001$ per tutti i confronti).

L'analisi per sottogruppi in funzione di età, sesso, etnia non ha mostrato differenze negli esiti.

Il profilo di sicurezza, valutato su una popolazione di 2.268 pazienti, ha evidenziato un'incidenza di eventi avversi del 45,2% con la tripla associazione rispetto al 45,3% con Val/HCTZ, al 44,9% con Am/Val, al 48,3% con Am/HCTZ.

Le reazioni avverse più frequenti con la tripla associazione rispetto ai comparator sono state vertigini (7,7%), dispepsia e spasmi muscolari (2,2% per entrambi). L'edema periferico si è

verificato in una percentuale maggiore di pazienti trattati con Am/HCTZ e Am/Val (8,9% e 8,5%, rispettivamente) rispetto sia alla tripla terapia che a Val/HCTZ (4,5% e 0,9%, rispettivamente).

Le reazioni avverse gravi (<1% in tutti i bracci) che hanno determinato abbandono prematuro del trattamento sono state vertigini, ipotensione ed edema periferico.

Lo studio, quindi, supporta l'impiego di una tripla terapia a dosi fisse che ha dimostrato di ridurre la pressione arteriosa in 9 settimane senza causare rilevanti eventi avversi.

Inoltre, è possibile ipotizzare che i risultati sarebbero stati ancora più favorevoli per la tripla combinazione se al posto della idroclorotiazide fosse stato associato il clortalidone i cui benefici sono stati ampiamente dimostrati dallo studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288: 2981-97).

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Novartis della quale gli autori sono dipendenti o consulenti. L'autore dell'editoriale è stato consulente di diverse ditte farmaceutiche compresa la Novartis.

Parole chiave: amlodipina/valsartan/idroclorotiazide, pressione arteriosa, RCT.

Riferimenti bibliografici

Calhoun DA et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2009; 54: 32-39.

Black HR. Triple fixed-dose combination therapy. Back to the Past. *Hypertension* 2009; 54: 19-22.

Sindrome del colon irritabile: fibre solubili o insolubili? Un trial clinico randomizzato

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La gestione della sindrome del colon irritabile spesso prevede un incremento del consumo di fibre insolubili nella dieta sotto forma di crusca. Al momento però, le evidenze sui benefici di tale trattamento sono limitate e alcune suggeriscono un possibile peggioramento dei sintomi in seguito ad assunzione di fibre insolubili.

L'obiettivo di questo RCT versus placebo era quello di valutare l'efficacia del trattamento con fibre insolubili (crusca) o solubili (psyllium) sui sintomi e sulla qualità della vita di pazienti trattati in medicina generale affetti da sindrome del colon irritabile.

Utilizzando un network di banche dati elettroniche di medicina generale di Utrecht e Maastricht, sono stati reclutati, tra il 2004 e il 2006, pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, con diagnosi di sindrome del colon irritabile effettuata nei due anni precedenti. I pazienti eleggibili avevano ricevuto una diagnosi "definitiva" secondo i criteri diagnostici II di Roma o "probabile" in base al giudizio clinico del medico di medicina generale. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con sindrome del colon irritabile ma con accertata causa organica, i soggetti trattati con fibre durante le quattro settimane precedenti, pazienti con gravi disturbi psicosociali e psichiatrici, quelli in cura specialistica per IBS da due anni e quelli che non capivano la lingua olandese.

I pazienti sono stati randomizzati a psyllium 10 g, crusca 10 g o a placebo (farina di riso) per 12 settimane, somministrati due volte al giorno da assumere con i pasti principali, preferibilmente yogurt. La randomizzazione era in cieco per i medici, i pazienti e i ricercatori, ma non per le infermiere addette alla distribuzione dei trattamenti.

La principale misura di esito è stata definita come un adeguato miglioramento dei sintomi a breve termine, specialmente delle esacerbazioni, e l'efficacia a lungo termine. È stata calcolata dopo il primo, il secondo e il terzo mese di trattamento attraverso valutazione medica di un diario

aggiornato settimanalmente dal paziente in cui si annotava la terapia settimanale e l'aderenza al trattamento.

Gli esiti secondari, che includevano la severità dei sintomi, del dolore addominale e la qualità della vita, durante il primo, il secondo e il terzo mese di follow up.

Sul totale dei 275 pazienti randomizzati (94% bianchi, 78% donne e di età media 34,4 anni), il 40% è stato perso al follow-up (n=31 del gruppo psyllium; n=43 del nel gruppo crusca e n=37 del gruppo placebo). Le ragioni principali comprendevano: trasferimento in un'altra città, nessun beneficio, nessun sintomo, intolleranza al trattamento.

Outcome primario

Durante il primo mese, la percentuale dei pazienti che hanno risposto al trattamento era significativamente più alta nel gruppo trattato con psyllium rispetto al gruppo placebo (57% vs 35%; RR 1,60 [1,13-2,26]); il NNT era 4. Durante il secondo mese, è emerso lo stesso effetto positivo per psyllium (59% vs 41%; RR 1,44 [1,02-2,06]), mentre durante il terzo mese, la differenza tra il trattamento con psyllium e il placebo non era statisticamente significativa (46% vs 32%; RR 1,36 [0,90-2,04]). Soltanto nel terzo mese il trattamento con la crusca è stato più efficace rispetto al placebo (57% vs 32%; RR 1,70 [1,12-2,57]).

Outcome secondari

Solo dopo 3 mesi di trattamento, il gruppo trattato con psyllium ha riportato una maggiore riduzione della severità dei sintomi rispetto al placebo (p=0,03) mentre il gruppo trattato con la crusca ha riportato un trend simile a quello placebo. Non sono state riportate differenze significative tra i tre gruppi per quanto riguarda il dolore addominale o la qualità della vita.

Aderenza al trattamento

Non sono emerse differenze tra i due gruppi in trattamento attivo. I pazienti trattati con psyllium e quelli trattati con crusca hanno assunto in media la stessa quantità di fibra al giorno (7,1 g per i primi e 6,5 g per i secondi), mantenendola per tutto il periodo di follow up.

Eventi avversi

Almeno un evento avverso è stato segnalato dal 74% dei pazienti del gruppo del psyllium, dal 64% di quelli del gruppo crusca e dal 66% del placebo. Diarrea e costipazione sono stati gli eventi avversi più frequentemente riportati da tutti e tre i gruppi, mentre un solo paziente trattato con crusca ha riportato costipazione grave.

Da questo studio su pazienti con sindrome del colon irritabile trattati in medicina generale, l'assunzione di psyllium (fibra solubile) ma non di crusca (fibra insolubile) è risultata di maggiore efficacia nel sollievo e nella gravità dei sintomi rispetto a placebo.

I potenziali limiti dello studio potrebbero essere correlati al processo di selezione dei pazienti, che potrebbe avere avuto qualche effetto sull'estensione dei risultati alla popolazione generale. Inoltre, i pazienti che avevano soddisfatto i "Rome II Criteria" sembrano aver beneficiato maggiormente del trattamento con psyllium, ma rappresentavano solo il 40% della popolazione generale. Ancora, nonostante siano state prese le massime precauzioni affinché lo studio rimanesse in cieco, 3/4 dei pazienti erano a conoscenza del trattamento assegnato, molto probabilmente per le caratteristiche organolettiche dei diversi trattamenti, o per un riconosciuto effetto delle fibre rispetto alla farina di riso (senso di gonfiore intestinale). Infine, l'alta percentuale drop out (40% dei pazienti) ha potuto influenzare negativamente i risultati totali dello studio, provocando una sottostima della reale efficacia.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: sindrome del colon irritabile, supplemento di fibre, RCT.

Riferimento bibliografico

Bijkerk CJ et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 339:b2890.

Cosa sanno le donne in gravidanza sugli antinfiammatori non steroidei?

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La principale azione farmacologica dei FANS sul feto è dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. L'esposizione prenatale ai FANS aumenta il rischio di chiusura prematura o costrizione del dotto arterioso, ipertensione polmonare persistente, emorragie intracraniche e tossicità renale. Per questi motivi, l'uso di FANS è controindicato dopo il 5° mese di gravidanza. Tuttavia, è disponibile un discreto numero di farmaci OTC contenenti FANS e vi è una tendenza a pensare che i farmaci OTC non siano dannosi per le donne in gravidanza in quanto possono essere acquistati senza prescrizione.

L'obiettivo dello studio era valutare il grado di conoscenza delle donne in gravidanza dei farmaci analgesici (paracetamolo, ibuprofene, acido niflumico e aspirina), la loro percezione del rischio dei FANS impiegati in gravidanza e verificare le fonti di informazione sui farmaci utilizzate dalle donne.

È stata effettuata un'indagine tra 250 donne in gravidanza, selezionate random, in attesa di una visita ospedaliera in un ospedale pubblico di Tolosa. È stato sottoposto un questionario standardizzato in merito ai dati socio-demografici, consumo di farmaci durante la gravidanza (tutti i farmaci dall'inizio della gravidanza e soprattutto analgesici da automedicazione), conoscenza di antidolorifici, cambiamenti nell'assunzione dei farmaci dovuti alla gravidanza, fonti di informazione e potenziali rischi del farmaco per il feto.

L'età media delle donne era di 30±5 anni con un numero medio di figli per donna di 1±1.

Un totale di 91,6% delle donne ha dichiarato di aver assunto un farmaco dopo l'inizio della gravidanza. Sono stati consumati 188 diversi farmaci; 83,9% di questi sono stati prescritti da un medico, il 5,5% sono stati consigliati da un farmacista. Venti diversi farmaci (10,7%) sono stati assunti per automedicazione, principalmente paracetamolo, floriglucino, ibuprofene e aspirina.

Per quanto riguarda l'uso di analgesici prima della gravidanza, nel 64% delle donne il paracetamolo era di uso abituale. Cinque donne erano solite utilizzare un FANS. Dall'inizio della gravidanza, al 41,2% delle donne era stato prescritto paracetamolo, all'1% coproxamol e al 3,2% un FANS (la metà ibuprofene, indometacina piroxicam nelle altre donne). Aspirina a basso dosaggio è stata prescritta a cinque donne (2%).

Il 22% delle donne hanno assunto un farmaco da automedicazione almeno una volta nel corso della gravidanza. Il 17% delle donne ha assunto paracetamolo, il 3% floriglucino, il 2% prodotti omeopatici, il 2% ibuprofene (per il mal di denti e per il mal di testa) o aspirina 500 mg (per il mal di testa).

Il 69% e il 66% delle donne, rispettivamente, ha affermato che l'aspirina e l'ibuprofene non sono farmaci antinfiammatori e il 34% non considerava l'acido niflumico come un antinfiammatorio.

Per quanto riguarda i possibili effetti avversi dei FANS, 30 donne hanno dichiarato che il paracetamolo poteva provocare allergia, 91 donne ritenevano che le emorragie fossero il principale effetto indesiderato dell'aspirina. Per l'ibuprofene e l'acido niflumico, era soprattutto temuto il mal di stomaco.

Le donne di età >30 anni dimostravano una conoscenza significativamente migliore degli antinfiammatori; una simile associazione è stata osservata per le donne con un più elevato livello di scolarizzazione.

Riguardo la percezione del rischio il 13%, il 10% e il 6% delle donne riteneva sicura l'assunzione nella fase avanzata della gravidanza (NOTA: (late pregnancy)) di aspirina, ibuprofene e acido niflumico, rispettivamente. Il 18% non sapeva se fosse possibile assumere l'aspirina nel terzo trimestre di gravidanza, il 26% l'ibuprofene e il 35% l'acido niflumico.

Il 52% delle donne ha ricevuto informazioni sui rischi in gravidanza dal proprio medico. Altre fonti di informazione sono state: conoscenti (25%), ostetriche (14%), libri, riviste e media (14%) e farmacisti (1%). Solo l'8% delle donne si è accorta del rischio di assunzione di FANS durante la gravidanza, mentre il 49%, 42% e il 32% rispettivamente conosceva i rischi di alcol, tabacco e di una dieta squilibrata.

Lo studio ha dimostrato che più di 2/3 delle donne in gravidanza non sa che l'aspirina e l'ibuprofene sono FANS e che più di 1/3 ritiene che i FANS non sono pericolosi in tarda gravidanza.

Parole chiave: FANS, gravidanza, informazione.

Riferimento bibliografico

Damase-Michel C et al.. What do pregnant women know about non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; DOI: 10.1002/pds.1817.

Incremento della dose di antracicline nella leucemia mieloide acuta

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Attualmente l'usuale terapia di induzione per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) prevede l'utilizzo di un'antraciclina + citarabina. In giovani pazienti adulti, l'incremento della dose di antraciclina durante la terapia di induzione ha aumentato la frequenza di remissione completa, ma non la sopravvivenza globale. Lo scopo di questo studio, di fase III, randomizzato e condotto dall'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) è stato quello di comparare una terapia con daunorubicina a dose standard (45 mg/m²/die) con una terapia con daunorubicina ad alta dose (90 mg/m²/die).

Tra dicembre 2002 e novembre 2008 sono stati reclutati 657 pazienti con LMA di età compresa tra 17 e 60 anni. L'eleggibilità era basata sulla conferma di LMA mediante analisi morfologica e dell'immunofenotipo. I pazienti sono stati stratificati in base al loro profilo di rischio, favorevole, sfavorevole, intermedio o indeterminato, secondo una classificazione nota. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere daunorubicina 45 mg o 90 mg/m²/die per 3 giorni e citarabina 100 mg/m²/die, in infusione continua per 7 giorni. In caso di presenza di blastociti leucemici veniva effettuata una seconda induzione con citarabina (stessa dose e durata) più 45 mg di daunorubicina/m² per 3 giorni. In seguito alla conferma di aplasia del midollo osseo, ottenuta sulla base della definizione di LMA secondo l'*International Working Group*, ai pazienti è stato somministrato sargramostim (250 mg/m²/die) fino ad ottenere il ripristino dei neutrofili. I pazienti che non raggiungevano una completa remissione dopo 1 o 2 cicli di terapia sono stati esclusi dallo studio. Ai pazienti che hanno avuto una completa remissione è stata offerta la possibilità di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, autologo o allogenico in base al rischio di recidive presentato dal paziente. I pazienti sottoposti al trapianto autologo hanno ricevuto due cicli di citarabina ad alte dosi (3 g/m² ev per 3 ore ogni 12 ore, per un totale di 6 dosi). Prima del trapianto

questi pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere una singola dose di gemtuzumab ozogamicin ($6\text{mg}/\text{m}^2$).

L'end point primario era la sopravvivenza totale, misurata dal tempo della randomizzazione per la terapia di induzione, e l'end point secondario era il confronto dell'incidenza di remissione completa nei due gruppi in studio.

Dei 657 pazienti arruolati (età media 48 anni) sono risultati eleggibili 582, di cui 372 (63,9%) hanno ottenuto una completa remissione di malattia: 168 di 293 nel gruppo a dose standard e 204 di 289 nel gruppo ad alta dose (57,3% vs 70,6%, $p < 0,001$).

Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi nella frequenza di effetti tossici ematologici e non di grado da 3 a 5, la frequenza di effetti tossici cardiaci (di grado da 3 a 5) relativi al trattamento era 7,2% nel gruppo a dose standard di daunorubicina e 7,9% nel gruppo ad alta dose. La mortalità durante la terapia di induzione è stata 4,5% nel gruppo a dose standard e 5,5% nel gruppo ad alta dose ($p = 0,06$).

Dei 657 pazienti sottoposti alla randomizzazione, 352 (163 del gruppo a dose standard e 189 del gruppo a dosi elevate) sono entrati nella fase di consolidazione e di questi il 50,3% (177) è stato sottoposto a trapianto di cellule staminali. Sono stati sottoposti a trapianto autologo 17 dei 163 pazienti del gruppo a dose standard e 19 dei 189 pazienti del gruppo ad alta dose, sono invece stati sottoposti a trapianto allogenico 62 pazienti del gruppo a dose standard e 79 di quelli del gruppo a dose elevata.

Poiché la somministrazione del gemtuzumab ozogamicin prima del trapianto non ha determinato un miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia, il sottogruppo ricevente questo farmaco è stato interrotto nell'ottobre 2007. L'HR per l'incidenza di morte nel gruppo di pazienti trattati con alta dose di farmaco, rispetto al gruppo trattato con dose standard era 0,74, la sopravvivenza globale media era 15,7 mesi nel gruppo standard e 23,7 mesi nel gruppo ad alta dose ($p = 0,003$).

L'età dei pazienti al tempo della terapia di induzione ha influenzato la risposta al farmaco: i pazienti con più di 50 anni non hanno avuto significativi benefici dal trattamento con daunorubicina ad alta dose mentre per quelli con età inferiore a 50 anni è stata rilevata una frequenza di remissione completa pari a 74,3% e una sopravvivenza media di 34,3 mesi, rispetto al gruppo a dose standard dove i valori sono stati rispettivamente 59,4% e 19 mesi. Rispetto al profilo citogenetico la percentuale di completa remissione era 81,3% per il profilo di rischio favorevole, 58,7% per i pazienti a rischio intermedio e 51,4% per quelli con profilo sfavorevole. La sopravvivenza media era maggiore nel gruppo con profilo di rischio favorevole ma non significativamente differente tra i gruppi di trattamento (HR per morte nel gruppo ad alta dose era 0,61, $p = 0,18$). La maggior differenza tra i due gruppi di trattamento è stata rilevata nel sottogruppo di rischio intermedio, con una sopravvivenza media di 17,8 mesi nel gruppo a dose standard e 32,3 mesi nel gruppo ad alta dose (HR per morte nel gruppo ad alta dose 0,67, $p = 0,02$).

I risultati di questo studio dimostrano un significativo incremento nella frequenza di remissione completa e nella sopravvivenza globale tra i pazienti che ricevono un'alta dose di daunorubicina. La dose maggiore non incrementa significativamente la frequenza di eventi avversi e non altera il risultato della terapia di consolidamento. L'alta dose di daunorubicina non ha apportato beneficio in alcune tipologie di pazienti, inclusi quelli che avevano un'età superiore ai 50 anni e quelli con profilo citogenetico sfavorevole. La presenza di un'overespressione del gene *MDR1*, che è più frequente nei pazienti con LMA anziani e causa l'efflusso della daunorubicina dalla cellula, può aver contribuito a causare la scarsa risposta terapeutica.

In conclusione, una terapia di induzione potenziata con un'alta dose quotidiana di daunorubicina aumenta l'incidenza di remissione completa e prolunga la sopravvivenza globale in pazienti con LMA. Nei pazienti giovani, una dose di daunorubicina superiore all'usuale dovrebbe essere

considerata la nuova terapia standard.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Wyeth Pharmaceuticals e dalla Immunex.

Parole chiave: daunorubicina, leucemia mieloide acuta, RCT.

Riferimento bibliografico

Fernandez HF et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 2009; 361: 1249-59.

Daunorubicina ad alte dosi in pazienti anziani con leucemia mieloide acuta

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

La maggior parte dei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) ha un'età ≥ 60 anni ed in questi soggetti l'esito del trattamento è sfavorevole. Lo scopo dello studio, disegnato da *Leukemia Working Group of the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology* (HOVON) e da *Swiss Group for Clinical Cancer Research* (SAKK) *Collaborative Group*, è stato valutare se l'incremento della dose di daunorubicina possa apportare dei benefici nei pazienti con età ≥ 60 , che hanno LMA e sono ad alto rischio di anemia refrattaria. La dose convenzionale di daunorubicina (45 mg/m^2 per 3 giorni) è stata comparata con una dose di 90 mg/m^2 per 3 giorni (in entrambi i casi in combinazione con citarabina) nel primo ciclo di induzione del trattamento della LMA.

Sono stati inclusi pazienti non trattati precedentemente, con età ≥ 60 , diagnosi di LMA confermata citologicamente e almeno il 20% di mieloblasti nel midollo osseo o con anemia refrattaria con un eccesso di blasti, un punteggio prognostico $\geq 1,5$ (scala da 0 a 3, con i punteggi più alti indicanti una prognosi negativa) ed un punteggio ≤ 2 di *performance status* della World Health Organisation (scala da 0 a 5 con i punteggi più bassi indicanti una condizione migliore).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere daunorubicina 45 mg/m^2 (gruppo a dose convenzionale, $n=411$) o 90 mg/m^2 (gruppo a dose incrementata, $n=402$) con citarabina 200 mg/m^2 , somministrata attraverso infusioni continue per 7 giorni. La daunorubicina è stata somministrata e.v. per un tempo superiore alle 3 ore al giorno 1 e 3 del primo ciclo del trattamento di induzione. Nel secondo ciclo di trattamento entrambi i gruppi hanno ricevuto citarabina 1g/m^2 ev per un tempo superiore alle 6 ore al giorno 1 e 6. I pazienti che hanno raggiunto una completa remissione dopo il secondo ciclo sono stati sottoposti a trapianto allogenico, qualora fosse stato trovato un donatore compatibile; in alternativa essi sono stati randomizzati a ricevere 3 cicli di trattamento con gentuzumab ozogamicin alla dose di 6 mg/m^2 oppure nessun trattamento di mantenimento.

I pazienti sono stati stratificati a seconda delle diverse categorie prognostiche sulla base del cariotipo delle cellule leucemiche e così suddivisi in pazienti con rischio citogenetico favorevole ($n=33$), intermedio ($n=507$), sfavorevole ($n=79$) e molto sfavorevole ($n=102$); per 92 pazienti i risultati del test citogenetico non erano disponibili.

L'end point primario era la sopravvivenza event-free, valutata come intervallo di tempo dalla randomizzazione alla data della verifica della risposta dopo l'ultimo ciclo di induzione se non era ancora stata raggiunta la remissione completa o alla data di morte o di recidiva. La morte precoce è stata intesa come morte entro 30 giorni dalla randomizzazione.

Tra ottobre 2000 e giugno 2006 sono stati arruolati un totale di 813 pazienti con età media di 67 anni, il follow-up medio è stato di 40 mesi. Non c'erano differenze significative tra i due gruppi rispetto alle caratteristiche cliniche ed ematologiche di base, eccetto che per una prevalenza di patologie extramidollari nel gruppo a dose convenzionale ($p=0,006$). Sul totale dei pazienti arruolati, 803 hanno ricevuto il trattamento nel primo ciclo di induzione e 583 nel secondo ciclo, la

proporzione dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento è simile tra i due gruppi; 10 pazienti non sono stati trattati per un peggioramento delle loro condizioni o per la morte.

I pazienti del gruppo ad alta dose hanno avuto un'incidenza di remissione completa significativamente maggiore rispetto ai pazienti del gruppo a dose convenzionale (64% vs 54%, $p=0,002$). L'incidenza di remissione dopo il primo ciclo di induzione è stata maggiore nel gruppo ad alta dose rispetto a quello a dose standard (52% vs 35%, $p<0,001$).

Non c'è stata una significativa differenza tra i due gruppi nella sopravvivenza *event-free* ($p=0,12$), sopravvivenza libera da malattia ($p=0,77$) o sopravvivenza globale ($p=0,16$). La probabilità cumulativa a 2 anni per il rischio di recidive dopo completa remissione e di morte dopo completa remissione erano rispettivamente 61% e 10% nel gruppo a dose convenzionale e 54% e 16% nel gruppo ad alta dose.

Il maggior beneficio di un'incrementata dose di daunorubicina è stato ottenuto dai pazienti con età compresa tra 60 e 65 anni relativamente all'incidenza di remissione globale (51% nel gruppo convenzionale e 73% nel gruppo ad alta dose), della sopravvivenza libera da eventi a 2 anni (14% vs 29%), della sopravvivenza globale a 2 anni (23% vs 38%). Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi rispetto alla mortalità a 30 giorni (12% dose convenzionale vs 11% alta dose) o all'incidenza di eventi avversi moderati, severi o pericolosi per la vita ($p=0,08$).

I risultati dimostrano che in pazienti con LMA con età ≥ 60 anni il trattamento con una dose di daunorubicina doppia rispetto a quella convenzionale (l'intera dose è stata somministrata durante il primo ciclo di induzione) determina una migliore e più rapida risposta terapeutica, senza effetti tossici addizionali. Questo risultato è di interesse clinico poiché suggerisce che la daunorubicina ad alte dosi potrebbe essere una terapia alternativa alle alte dosi di citarabina (fino a $3\text{g}/\text{m}^2$), che è un trattamento efficace per pazienti con LMA con età inferiore a 60, ma è molto tossica nei pazienti con età più avanzata.

Conflitto di interesse: non riportato.

Parole chiave: daunorubicina, leucemia mieloide acuta, RCT.

Riferimento bibliografico

Lowenberg B. et al., High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine 2009; 361: 1235-48.

Nell'editoriale di accompagnamento di questi due lavori, si sottolinea come, malgrado le differenze nella popolazione analizzata nei due trial, il risultato a breve termine della dose di 90 mg di daunorubicina, rispetto a quella standard di 45 mg, sia molto simile. Studi precedenti hanno rilevato, come possibile aspetto negativo dell'aumento della dose, effetti tossici a cardiaci, che in questi due trial non sono stati visti. Poiché la dose cumulativa di daunorubicina usata nei trial è molto più bassa di quella utilizzata per il trattamento della leucemia promielocitica acuta, gli editorialisti sottolineano che è ragionevole non aspettarsi un incremento degli effetti tossici cardiaci anche quando la terapia di induzione è seguita da citarabina ad alte dosi o da un trapianto di cellule staminali.

Infine, gli autori sottolineano come la mancanza di un aumento di effetti tossici e il vantaggio nella sopravvivenza globale supportino fortemente l'utilizzo della daunorubicina nel trattamento iniziale di giovani pazienti con LMA, almeno in quelli con profilo citogenetico di rischio favorevole o intermedio.

Tuttavia, la maggioranza dei pazienti anziani con LMA non trova beneficio nelle alte dosi di daunorubicina, quindi rimangono in sospeso due questioni: migliorare la selezione dei pazienti che dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento ad alte dosi e sviluppare nuovi approcci per incrementare la sopravvivenza nei pazienti più anziani.

Riferimento bibliografico

Dombret H, Gardin C. An old AML Drug Revisited. N Engl J Med 2009; 361: 1301-1302.

Sicurezza ed efficacia di raltegravir contro efavirenz, usati in terapia combinata, nel trattamento di pazienti *naïve* affetti da HIV-1: uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco

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

La terapia antiretrovirale altamente attiva rappresenta il trattamento standard per i pazienti affetti da HIV. I trattamenti combinati che includono gli inibitori della trascrittasi inversa e gli inibitori delle proteasi hanno dimostrato di essere costo-efficaci determinando un miglioramento della sopravvivenza e della morbilità in pazienti con conta cellulare CD4 ridotta. Tuttavia, la diffusione del virus HIV-1 resistente, in particolare dei ceppi resistenti agli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, pone il trattamento nei pazienti *naïve* a rischio di risposte non ottimali verso i trattamenti standard di prima linea. Raltegravir è un nuovo inibitore dell'integrasi che previene il trasferimento del virus HIV-1 nel DNA provirale della cellula ospite. Il farmaco mostra una potente attività *in vitro* contro le forme di HIV-1 che sono suscettibili o resistenti ad altre classi di farmaci antiretrovirali.

Questo studio di fase III randomizzato, multicentrico (con partecipazione anche italiana), in doppio cieco della durata di 48 settimane ha confrontato le linee combinate a base di raltegravir e quelle a base di efavirenz come trattamento iniziale dei pazienti affetti da HIV-1. Il disegno dello studio era di non-inferiorità. I pazienti sono stati arruolati fra settembre 2006 e giugno 2008 e trattati a livello ambulatoriale. I pazienti con infezione da HIV-1 che non avevano già ricevuto alcun trattamento e con età ≥ 18 anni, sono stati considerati idonei allo studio quando presentavano una concentrazione sierica di vRNA superiore a 5000 copie/mL.

I pazienti sono stati stratificati in base alla concentrazione di vRNA (> 50000 vs ≤ 50000 copie per mL) e allo stato di co-infezione con epatite virale B o C. I pazienti sono stati esclusi se affetti da epatite cronica acuta o scompensata, insufficienza renale o qualsiasi disturbo patologico che poteva possibilmente influenzare l'interpretazione dello studio. I pazienti con epatite cronica risultavano idonei se la concentrazione delle transaminasi era < 5 volte il limite superiore del range normale. I pazienti con infezione associata a forme di HIV genotipicamente resistenti a tenofovir, emtricitabina o efavirenz non sono stati considerati idonei; la resistenza a raltegravir non è stata testata.

Dopo la stratificazione, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere per via orale 400 mg di raltegravir 2 volte/die o 600 mg/die di efavirenz per 96 settimane. Tutti i partecipanti hanno assunto anche 300 mg di tenofovir e 200 mg di emtricitabina come singola dose giornaliera durante i pasti. L'intervallo di aggiustamento della dose di tenofovir e emtricitabina è stato raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 mL/min. Il fallimento virologico poteva rappresentare o una non-risposta o una rebound. Non-responder sono stati definiti quei pazienti che avevano ≥ 50 copie di vRNA per mL alla 24[°] settimana o al momento della sospensione prematura dallo studio, senza aver mai raggiunto un numero di copie di vRNA inferiore a 50 per mL durante lo studio. Rebounder erano quei pazienti che dopo una risposta iniziale al trattamento avevano avuto ≥ 50 copie di vRNA per mL in due misurazioni consecutive distanziate di una settimana. La resistenza a raltegravir è stata valutata attraverso la genotipizzazione della sequenza codificante l'integrasi del virus prelevato dai pazienti dopo il fallimento virologico.

L'end point primario alla 48[°] settimana consisteva nell'ottenimento di un numero inferiore a 50 copie di vRNA per mL. Gli end point secondari alla 48[°] settimana consistevano nell'acquisizione di

un numero <400 copie di vRNA per mL e nella variazione dei livelli basali della conta cellulare CD4.

L'analisi primaria è stata per protocol. Se il 75% dei pazienti in ogni gruppo di trattamento otteneva una concentrazione vRNA <50 copie per mL alla 48^o settimana, lo studio avrebbe avuto il 90% di potenza per dimostrare la non-inferiorità di raltegravir rispetto a efavirenz. Dopo l'aggiustamento per stratificazione sulla base dei valori basali della concentrazione di vRNA, una differenza nella percentuale dei pazienti che rispondevano al trattamento pari al 12% fra i gruppi di trattamento, è stata utilizzata per definire il margine di non-inferiorità. Raltegravir sarebbe stato considerato non inferiore a ad efavirenz se la differenza tra il margine inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la proporzione di pazienti che avevano risposto nel gruppo raltegravir e per la proporzione che aveva risposto ad efavirenz fosse stata superiore a -12%.

Sono stati arruolati e randomizzati a raltegravir o a efavirenz 566 pazienti in totale. Al basale, il 53% dei pazienti aveva >100.000 copie di vRNA per mL e il 47% una conta cellulare CD4 di 200 cellule per μ L o meno.

L'analisi principale ha mostrato che l'86.1% (n=241 pazienti) del gruppo raltegravir vs l'81.9% (n=230) del gruppo efavirenz ha raggiunto l'end point primario (differenza 4.2%; 95%CI 1.9 – 1.3), dimostrando la non inferiorità di raltegravir rispetto ad efavirenz. Il tempo necessario ad ottenere la soppressione virale è stato minore per i pazienti in trattamento con raltegravir rispetto a quelli con efavirenz (p<0.0001). La variazione media della conta CD4 rispetto al basale alla 48^o settimana è stata di 189 cellule per μ L (95%CI 174-204) nel gruppo raltegravir e 163 μ L (148-178) nel gruppo efavirenz (differenza di 26 cellule per μ L, 95%CI 4-47; p = 0.0184).

La maggioranza dei pazienti ha sviluppato almeno un evento avverso durante lo studio. Un'incidenza significativamente inferiore di eventi avversi correlati al farmaco è stato osservato nei pazienti in trattamento con raltegravir (n=124) rispetto a quelli con efavirenz (44.1% vs 77.0%, p<0.0001). Eventi avversi gravi farmaco correlati si sono manifestati in meno del 2% dei pazienti in entrambi i gruppi. Eventi avversi specifici di ogni gravità osservati in più del 10% dei pazienti trattati o con raltegravir o con efavirenz sono stati capogiro (6% vs 34%) cefalea (9% vs 14%), e sogni anomali (7% vs 13%). La sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione è stata osservata come evento avverso in 17 pazienti trattati con raltegravir (6%) contro 11 (4%) di quelli che avevano ricevuto efavirenz.

Lo studio ha dimostrato che il trattamento combinato basato su raltegravir ha mostrato una rapida attività antiretrovirale in pazienti naive HIVpositivi, ed è non inferiore rispetto a efavirenz durante le prime 48 settimane di trattamento.

Rispetto ad efavirenz, raltegravir era associato complessivamente ad un numero minore di eventi avversi clinici farmaco correlati e a livello del sistema nervoso centrale rispetto a efavirenz.

L'editoriale di accompagnamento allo studio evidenzia che una limitazione potenziale di raltegravir è il fatto che richiede due somministrazioni giornaliere, aspetto che potrebbe creare complicazioni per alcuni pazienti abituati a terapie di combinazione assunte una volta sola. Sono stati tuttavia anticipati i risultati favorevoli di studi che utilizzano il farmaco in una somministrazione giornaliera ed è stato annunciato lo sviluppo di formulazioni che combinano inibitori dell'integrasi a dosi fisse. Assumendo che raltegravir possa essere raccomandato per l'uso in terapie di combinazione di prima linea, ci si chiede come questo farmaco possa cambiare i regimi di trattamento futuri. In primo luogo, si rende disponibile una maggiore scelta terapeutica da offrire ai pazienti che iniziano la prima linea di trattamento. Questo è importante soprattutto per le donne in gravidanza in considerazione della potenziale teratogenicità di efavirenz. In secondo luogo, raltegravir non sembra essere soggetto ad interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti, sebbene i risultati di uno studio nel quale raltegravir era somministrato in concomitanza con rifampicina, indicano che un monitoraggio è opportuno in individui con infezione concomitante da tubercolosi e HIV.

Gli inibitori dell'integrasi non sembrano conferire resistenza farmacologica trasmissibile all'HIV e quindi una nuova classe di farmaci potrebbe aumentare il numero di linee possibili che potrebbero essere utilizzate durante la vita di un individuo.

Conflitto di interessi: lo studio è stato sponsorizzato dalla Merck, produttrice di raltegravir. Molti autori dichiarano di avere avuto compensi per prestazioni professionali da numerose aziende farmaceutiche e di possedere azioni dell'azienda Gilead Science. Alcuni autori sono impiegati di Merck e altri dichiarano di possedere azioni Merck. Gli autori dell'editoriale dichiara di aver ricevuto compensi e finanziamenti da numerose aziende farmaceutiche comprese Merck e Gilead Science.

Parole chiave: raltegravir, HIV-1, RCT.

Riferimenti bibliografici

Lennox J et al. Safety and efficacy of raltegravir based versus efavirenz based combination therapy in treatment naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)60918-1

Emery S, Winston A. Raltegravir: a new choice in HIV and new chances for research. Lancet 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61392-1.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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 (sif@unito.it), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter “SIF – Farmaci in Evidenza” senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, 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.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.
