



Newsletter numero 74 del 15.02.2011

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

- **Mortalità associata al trattamento con bevacizumab nei pazienti affetti da cancro: i risultati di una metanalisi**
- **Rischio di cancro al seno in funzione dell'intervallo temporale tra la menopausa e l'inizio della terapia ormonale sostitutiva**
- **Rischio di cancro con gli inibitori del TNF alfa: una metanalisi di RCT su adalimumab, etanercept ed infliximab**
- **Rischio di malformazioni congenite ed eventi perinatali in seguito all'esposizione a calcio-antagonisti e beta-bloccanti *in utero***
- **Uso di antinfiammatori non steroidei e rischio di morbo di Parkinson: i risultati di uno studio caso-controllo nested**
- **Uso di exenatide in duplice somministrazione giornaliera nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 trattati di base con insulina: i risultati di un RCT**
- **Terapia con rifaximina per i pazienti con sindrome dell'intestino irritabile senza costipazione**
- **Terapia adiuvante con tamoxifene ed exemestano nel carcinoma della mammella in fase iniziale: i risultati dello studio TEAM (*Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational*)**
- **Fluoxetina e recupero motorio dopo stroke ischemico: i risultati dello studio FLAME (*Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke*)**

Mortalità associata al trattamento con bevacizumab nei pazienti affetti da cancro: i risultati di una metanalisi

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

L'inibizione del fattore di crescita endoteliale vascolare da parte di bevacizumab può causare eventi avversi gravi, quali emorragia, eventi tromboembolici, perforazione intestinale e neutropenia. Gli studi clinici condotti su bevacizumab hanno prodotto risultati discordanti relativamente alla associazione di questo farmaco con eventi avversi fatali (*Fatal Adverse Event*, FAE).

Questo studio si pone l'obiettivo di realizzare una revisione sistematica con metanalisi di RCT pubblicati per valutare il rischio complessivo di FAE associato con bevacizumab.

E' stata condotta una ricerca nella letteratura medico-scientifica per identificare gli RCT di interesse, pubblicati nel periodo compreso tra gennaio 1966 e ottobre 2010, utilizzando le banche dati PubMed, EMBASE e Web of Science e gli abstract presentati alle conferenze dell'American Society of Clinical Oncology.

Le parole chiave utilizzate sono state *bevacizumab*, *Avastin* e *cancer*. Sono stati utilizzati anche termini quali *fatal events*, *angiogenesis* e *vascular endothelial growth factor*.

Sono stati inclusi nell'analisi solo gli RCT che riportavano un confronto diretto tra bevacizumab in associazione alla chemioterapia (o terapia biologica) con la sola chemioterapia (o terapia biologica). Gli studi di fase I e di fase II a singolo gruppo sono stati omessi dall'analisi per mancanza di controlli.

Sono stati inclusi nell'analisi gli studi clinici che rispettavano i seguenti criteri: 1) studi clinici prospettici di fase 2 o 3 condotti in pazienti affetti da cancro; 2) randomizzazione dei pazienti al trattamento con bevacizumab o al controllo (placebo o miglior terapia di supporto) in aggiunta alla terapia corrente con un farmaco chemioterapico o biologico; 3) disponibilità dei dati relativi a FAE o incidenza di FAE e dimensione del campione.

Per FAE sono stati considerati i decessi associati agli eventi avversi come riportati secondo il criterio per gli eventi avversi del *National Cancer Institute's Common Terminology*.

Dagli studi clinici selezionati sono stati estratti dati quali caratteristiche del paziente, informazioni sul trattamento, risultati e tempo di follow-up. L'incidenza di FAE e la dimensione del campione sono state estratte dal profilo di sicurezza di ciascuno studio.

Sono stati inclusi nell'analisi 10.217 pazienti affetti da vari tipi di tumori solidi allo stadio avanzato, provenienti da 16 RCT. L'incidenza complessiva di FAE associata a bevacizumab è stata di 2,5% (IC 95%: 1,7%-3,9%).

In confronto alla sola chemioterapia, l'uso concomitante di bevacizumab + chemioterapia è stato associato ad un aumento del rischio di FAE, con un RR di 1,46 (1,09-1,94; incidenza 2,5% versus 1,7%). Questo rischio varia significativamente a seconda del tipo di chemioterapia utilizzata in concomitanza ($p = 0.045$).

Bevacizumab è stato associato ad un aumento del rischio di FAE nei pazienti in trattamento con taxani o farmaci contenenti platino (RR 3,49; 1,82-6,66; incidenza 3,3% versus 1,0%), ma non è stato associato ad un aumento del rischio di FAE quando utilizzato in associazione con regimi non contenenti platino o taxani (RR 0,85; 0,25-2,88; incidenza 0,8% versus 0,9%).

Complessivamente, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di FAE per dosi elevate o ridotte di bevacizumab ($p=0,16$). In base al tipo di tumore trattato, il RR maggiore di FAE è stato osservato in pazienti con cancro della prostata (3,85; 1,58-9,37; incidenza 4,4% versus 1,1%) e cancro del polmone (2,12; 0,78-5,78; incidenza 5,3% versus 2,5%) mentre il rischio minore è stato riportato per il carcinoma a cellule renali (1,11; 0,29-4,20; incidenza: 0,9% versus 0,8%) e il tumore della mammella (0,69; 0,30-1,62; incidenza: 0,9% versus 1,3%).

Un numero sostanziale di FAE associati a bevacizumab, è stato attribuito a cause specifiche (45,3%), le più comuni delle quali sono state emorragia (23,5%), neutropenia (12,2%) e perforazione del tratto gastro-intestinale (7,1%), seguite da embolia polmonare (5,1%) ed accidente cerebrovascolare (5,1%).

Questo studio presenta alcuni limiti:

1. gli studi sono stati condotti in vari istituti da diversi sperimentatori e questo può associarsi a bias nel riportare incidenze o nello specificare i FAE. In particolare, l'attribuzione di FAE, soprattutto quelli ad insorgenza tardiva, alla terapia con bevacizumab è soggettiva e legata alla valutazione individuale dagli sperimentatori;
2. gli studi selezionati sono stati condotti presso importanti istituzioni accademiche in pazienti con funzione d'organo adeguata e possono non riflettere la popolazione generale o i pazienti con disfunzione d'organo;
3. il rischio di FAE osservato in questa metanalisi può essere stato influenzato dalla mancanza di esperienza sugli effetti tossici di bevacizumab negli studi precoci e può non riflettere il rischio della terapia corrente;
4. questa è una metanalisi condotta a livello di popolazione e non di singolo paziente, pertanto non è possibile escludere fattori di confondimento che sarebbero rilevabili solo a livello del paziente.

Questo studio ha dimostrato che l'uso concomitante di bevacizumab con la terapia antineoplastica è associato ad un aumento dell'incidenza di FAE nei pazienti affetti da cancro. L'uso di taxani o platino o il tipo di tumore possono aumentare il rischio di FAE associato a bevacizumab.

Sono necessari ulteriori sforzi per ridurre i FAE dovuti a emorragia, neutropenia e perforazione gastrointestinale indotti dalla terapia con bevacizumab. E' importante per i medici e i pazienti riconoscere i rischi tanto quanto i benefici associati alla terapia con bevacizumab e monitorare attentamente per identificare e trattare gli eventi avversi gravi.

L'editoriale di accompagnamento alla metanalisi si sofferma sul fatto che i FAE possono insorgere più comunemente quando bevacizumab è utilizzato per trattare tipi specifici di tumore (prostata e polmone versus cellule renali e mammella) o quando bevacizumab è usato in associazione a chemioterapici specifici (taxani e composti del platino), mentre l'incidenza di FAE non sembra correlata all'impiego di dosi elevate di bevacizumab.

Queste osservazioni sollevano un enigma. Il trattamento ottimale con bevacizumab può richiedere anni di somministrazione endovenosa frequente (ogni 2 o 3 settimane). L'aumento dell'incidenza di FAE con la somministrazione prolungata di bevacizumab potrebbe annullare qualsiasi beneficio di sopravvivenza, senza contare il costo ingente.

I dati disponibili suggeriscono che bevacizumab è biologicamente attivo in molti ma non in tutti i tumori solidi. I benefici della terapia adiuvante prolungata con bevacizumab in popolazioni non selezionate potrebbero non essere giustificati sulla base della modesta sopravvivenza libera da malattia e dei discutibili vantaggi sulla sopravvivenza generale. Sebbene il farmaco mostri un beneficio, non è attualmente possibile stabilire in quali pazienti o per quanto tempo.

Conflitto di interesse: uno degli autori dichiara di essere relatore di Onyx, Novartis e Pfizer e di ricevere compensi da Onyx, Novartis, Pfizer, Amgen, Genentech.

Parole chiave: bevacizumab, eventi avversi fatali, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Ranpura V et al. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients. A Meta-analysis. JAMA 2011;305:487-94.

Hayes DF. Bevacizumab treatment for solid tumors. Boon or Bust? JAMA 2011;305:506-8.

Rischio di cancro al seno in funzione dell'intervallo temporale tra la menopausa e l'inizio della terapia ormonale sostitutiva

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Lo studio rappresenta un aggiornamento prospettico e di ampie dimensioni, condotto nel Regno Unito, del Million Women Study (*Million Women Study Collaborators. Lancet 2003; 362: 419-27*) il cui obiettivo è stato quello di valutare se l'incidenza di cancro al seno variava in funzione del momento in cui veniva iniziato l'impiego di differenti formulazioni di terapia ormonale sostitutiva (TOS).

I dati dello studio sono relativi a 1,3 milioni di donne che si sono sottoposte allo screening previsto dal *Breast Screening Programme* del *National Health Service*, donne poi reclutate nel Million Women Study dal maggio 1996 al dicembre 2001 e alle quali è stato somministrato un questionario circa una settimana prima dello screening in merito a fattori socio-demografici e di altro tipo, incluso l'uso della TOS.

Sono state escluse dall'analisi le donne che presentavano altre tipologie di cancro invasivo (tranne tumori cutanei non melanotici) o carcinoma al seno in situ o per le quali non era noto il tipo di terapia ormonale utilizzata. L'analisi è stata ulteriormente ristretta alle donne in post-menopausa, classificate come utilizzatrici correnti, passate o che non avevano mai impiegato la TOS al momento dell'ultimo contatto.

I risultati dell'aggiornamento sono relativi a 1.129.025 donne in post-menopausa che avevano fornito informazioni prospettiche sull'uso della TOS e su altri fattori rilevanti per il rischio di cancro al seno. L'età media delle donne all'ingresso nello studio era di 56,6 anni.

Durante un follow-up di 4,05 milioni anni-persona, sono stati rilevati 15.759 casi incidenti di cancro al seno. Sul totale dei casi, il 61% era rappresentato da donne che non avevano mai impiegato la terapia e il 45% da utilizzatrici correnti.

Inizialmente, è stato confrontato il rischio di cancro al seno tra le utilizzatrici correnti e passate della TOS rispetto alle donne che non l'avevano mai assunta. In seguito, tra le utilizzatrici correnti, sono state valutate le diverse formulazioni della TOS ed è stata rilevato un incremento del rischio statisticamente significativo per l'uso corrente delle terapie estro-progestiniche. Tuttavia il rischio è risultato statisticamente significativo anche per le formulazioni a base di soli estrogeni e di tibolone ($p < 0,001$ per tutte e tre le formulazioni rispetto al non uso).

Sebbene l'aumento del rischio di cancro al seno fosse statisticamente significativo tra le utilizzatrici passate della TOS, i tassi di incidenza diminuivano rapidamente una volta che l'impiego veniva interrotto. Nei primi 2 anni dall'interruzione della terapia, il rischio di cancro al seno era ancora, ma in modo statisticamente significativo, lievemente aumentato (RR 1,16; IC 95% 1,08-1,24; $p < 0,001$ sulla base di 1.003 donne esposte che hanno sviluppato la neoplasia). Di conseguenza, fino a 14 anni dopo l'interruzione della terapia, nelle utilizzatrici passate il rischio diventava simile a quello rilevato nelle donne che non avevano mai assunto la TOS (RR 0,99; 0,93-1,05, sulla base di 1.098 donne esposte che hanno sviluppato la neoplasia).

L'associazione tra l'uso delle due tipologie di terapie ormonali più impiegate (estro-progestiniche e con soli estrogeni) e il rischio di cancro al seno è stata analizzata in funzione del momento in cui è iniziato l'utilizzo della TOS e in funzione della sua durata.

Per le utilizzatrici correnti di entrambe le formulazioni, l'aumento del rischio di cancro al seno era statisticamente significativo tra le donne che avevano intrapreso l'assunzione sia prima dei 50 anni di età che ≥ 50 anni. Il rischio di cancro correlato ad ognuna delle due formulazioni era aumentato in corrispondenza di una durata della terapia ormonale < 5 anni e ≥ 5 anni ma l'incremento di tale

rischio era significativamente maggiore quando la durata era più lunga. Per quanto riguarda il tibolone, le associazioni sono risultate simili a quanto documentato per le altre due formulazioni.

L'aumento del rischio di cancro al seno risultava significativamente maggiore se l'impiego della TOS iniziava prima o subito dopo la menopausa rispetto ad un intervallo di tempo più lungo. Se la terapia ormonale veniva intrapresa a meno di 5 anni dall'inizio della menopausa, l'incremento del rischio della neoplasia era significativamente maggiore sia con le formulazioni a base di soli estrogeni sia estro-progestiniche.

L'incremento del rischio di cancro nel periodo immediatamente successivo all'inizio della menopausa non variava in funzione della durata della terapia.

Tranne che per l'indice di massa corporea, nessun altro fattore ha influenzato l'effetto della terapia ormonale sul rischio di cancro al seno.

L'aumento del rischio di cancro al seno è risultato maggiormente correlato all'impiego corrente di formulazioni estro-progestiniche piuttosto che a base di soli estrogeni.

Inoltre, il rischio era più elevato quando la terapia ormonale veniva intrapresa in prossimità dell'inizio della menopausa piuttosto che in un periodo successivo.

L'editoriale di accompagnamento all'analisi, evidenzia che gli esiti del Million Women Study sono simili a quelli dello studio WHI (*Women's Health Initiative*).

I due studi, sebbene metodologicamente diversi, hanno entrambi rilevato che gli effetti della terapia ormonale sono influenzati dall'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio del trattamento e la menopausa e dall'impiego delle formulazioni estro-progestiniche.

I risultati relativi all'associazione tra rischio di cancro al seno e formulazioni a base di soli estrogeni, invece, sembrano piuttosto conflittuali. Risposte in questo senso saranno fornite dagli esiti sul follow-up, attualmente in corso, dello studio WHI sulla terapia a base di soli estrogeni.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da fondi pubblici del Cancer Research UK e dell'UK Medical Research Council.

Parole chiave: TOS, cancro al seno, Million Women Study.

Riferimenti bibliografici

Beral V et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. JNCI 2011; DOI: 10.1093/jnci/djq527.

Rowan T et al. The influence of time from menopause and mammography on hormone therapy-related breast cancer risk assessment. JNCI 2011; doi: 10.1093/jnci/djq561.

Rischio di cancro con gli inibitori del TNF alfa: una metanalisi di RCT su adalimumab, etanercept ed infliximab

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Gli inibitori del TNF alfa sono indicati nel trattamento di diverse condizioni infiammatorie croniche. Sono state tuttavia sollevate delle preoccupazioni sul fatto che la terapia con questi farmaci possa aumentare il rischio di insorgenza di cancro e la letteratura ad oggi disponibile non è riuscita a dissiparle.

Questa metanalisi, richiesta dall'EMA ai possessori dell'AIC di farmaci anti-TNF alfa, ha cercato di definire meglio i rischi a breve termine, utilizzando i dati dei pazienti reclutati negli RCT sponsorizzati condotti su adalimumab, etanercept ed infliximab.

Gli RCT eleggibili sono stati studi controllati verso placebo o trattamento standard, condotti su adalimumab, etanercept o infliximab e sponsorizzati da Abbott, Amgen/Wyeth, Centocor/Schering-Plough o altre aziende produttrici di questi farmaci.

I pazienti eleggibili avevano un'età ≥ 18 anni ed avevano ricevuto almeno una dose del trattamento. Sono stati esclusi gli studi: in cui il trattamento con anti-TNF alfa era stato avviato prima del loro inizio, di durata < 4 settimane, sponsorizzati da ditte diverse da quelle indicate o per i quali non erano disponibili i dati individuali.

Per ogni trial, lo sponsor ha creato set di dati sui pazienti relativi a:

- studio (patologia trattata, tipo di anti-TNF, terapia di confronto, sede dello studio, criteri di esclusione, preparazione pre-trial richiesta);
- paziente (sesso, anno di nascita, durata della malattia, terapia precedente e concomitante con citotossici o immunosoppressori);
- trattamento (date e dosi del farmaco in studio durante il trial, durata prevista e durata effettiva, data e motivazioni della sospensione e data dell'ultimo contatto col paziente).

Il periodo di studio andava dall'inizio del trial fino a 30 giorni dopo la fine prevista del trattamento. Il rischio è stato calcolato dall'inizio del trattamento alla data dell'evento, o (per nessun evento) all'ultima data di: ritiro, ultimo contatto con il paziente o 30 giorni dopo la fine del trattamento pianificato.

Sulla base delle informazioni raccolte sono state determinate le probabilità (certo, probabile, possibile, improbabile) che l'evento fosse (i) una neoplasia di nuova insorgenza, (ii) presente all'inizio del trial e (iii) una recidiva di un tumore precedente.

Gli *outcome* sono stati identificati sulla base delle probabilità di cui sopra:

- outcome A: ha compreso tutti gli eventi neoplastici (tumori certi o probabili) diagnosticati durante il periodo di studio;
- outcome B: ha escluso retrospettivamente dall'outcome A gli eventi giudicati prevalenti sulla base della sintomatologia pre-esistente all'inizio del trial;
- outcome C: ha escluso dall'outcome B gli eventi che, per motivi diversi, sono stati giudicati prevalenti ad inizio studio.

I trial sono stati raggruppati in base alle malattie in trattamento: 1) principali condizioni di utilizzo (artrite reumatoide, psoriasi, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e morbo di Crohn; 2) solo artrite reumatoide; 3) condizioni approvate per uso sperimentale/singolo composto, 4) tutte le condizioni.

Sono stati inclusi 74 RCT (23 per adalimumab, 28 per etanercept e 23 per infliximab) per un totale di 22.904 pazienti. La durata mediana è stata < 6 mesi per ciascuno dei 3 farmaci. Gli studi su infliximab presentavano follow-up più brevi rispetto a quelli su adalimumab ed etanercept.

L'età media è stata di 49 anni (adalimumab), 53 anni (etanercept) e 48 anni (infliximab). La distribuzione femmina/maschio è stata 60/40 (adalimumab), 51/49 (etanercept) e 53/47 (infliximab). Circa un terzo di tutti i pazienti, in maniera simile per i tre farmaci, è stato sottoposto a terapia concomitante con steroidi per via orale. Il 95% dei pazienti trattati con infliximab riceveva un trattamento concomitante con metotrexato o immunosoppressori.

La diagnosi di cancro ha interessato 130 (0,84%) dei 15.418 pazienti randomizzati a terapia anti-TNF, rispetto ai 48 (0,64%) dei 7.486 soggetti randomizzati al comparator. Il rischio relativo associato con tutti gli anti-TNF è stato di 0,99 (IC 95%: 0,61-1,68) per tutte le neoplasie ad esclusione del carcinoma cutaneo non melanotico (NMSC) e 2,02 (1,11-3,95) per NMSC.

Nonostante un rischio globale a breve termine rassicurante, non si può né escludere né verificare che le singole terapie anti-TNF incidano sull'insorgenza clinica a breve termine di neoplasie, in mancanza di studi di popolazione più ampi e follow-up più prolungati.

Le terapie anti-TNF possono aumentare il rischio a breve termine di carcinoma cutaneo non melanotico.

Non è stato osservato un aumento del rischio a breve termine di neoplasie diverse dal carcinoma cutaneo non melanotico con gli anti-TNF intesi come classe, sebbene evidenze di aumento del rischio con i singoli farmaci non possono essere accertate né smentite.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da diverse case farmaceutiche.

Parole chiave: anti-TNF, rischio di cancro, metanalisi.

Riferimento bibliografico

Askling, J. et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 119-30.

Rischio di malformazioni congenite ed eventi perinatali in seguito all'esposizione a calcio-antagonisti e beta-bloccanti *in utero*

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'ipertensione rappresenta la complicanza più frequente durante la gravidanza. Se non trattata, può provocare distacco di placenta, parto prematuro, ritardo della crescita e morte intrauterina. Tuttavia, alcuni farmaci possono attraversare la placenta, determinando effetti teratogeni.

È stato osservato che gli ACE-inibitori assunti in gravidanza determinano eventi avversi sul feto (alterazioni cardiovascolari e neurologiche, se assunti nel primo trimestre; oligoidramnios, displasia renale, anuria e insufficienza renale se assunti nel terzo trimestre).

I calcio-antagonisti (*calcium channel blockers*, CCB) e i beta-bloccanti (*beta-blockers*, BB) sono ritenuti sicuri per lo sviluppo del feto. Negli esseri umani non è stato dimostrato che i CCB aumentano il rischio di teratogenesi, anche se gli studi condotti sugli animali hanno individuato un aumento della prevalenza di malformazioni cardiovascolari e scheletriche se somministrati a dosi elevate. Per quanto riguarda i beta-bloccanti, gli studi hanno fornito risultati contrastanti.

Per definire meglio il profilo di sicurezza di CCB e BB nello sviluppo del feto, è stato condotto uno studio su una coorte identificata in precedenza per valutare gli effetti di altre classi di farmaci.

Lo studio è stato effettuato nell'ambito del programma *HMO Research Network's Center for Education and Research on Therapeutics* (HMO CERTs). Utilizzando le informazioni contenute in un database del sistema sanitario statunitense, sono state selezionate le donne di età >15 anni che avevano partorito tra l'1 gennaio 1996 e il 31 dicembre 2000 e di cui erano disponibili i dati di prescrizione da almeno 1 anno prima del ricovero.

Lo studio è stato limitato ai bambini con un follow-up di 365 giorni per il riscontro di anomalie congenite o di 30 giorni per la valutazione degli eventi perinatali.

Lo studio ha confrontato la prescrizione di CCB e BB in gravidanza rispetto alla mancata prescrizione di questi specifici farmaci in tutto il periodo della gravidanza.

Gli eventi perinatali sono stati raggruppati in 3 categorie: disturbi endocrino-metabolici (ipoglicemia) a seguito dell'esposizione a BB nel terzo trimestre di gravidanza; convulsioni e disturbi ematologici dopo trattamento con CCB, sempre nel terzo trimestre di gravidanza.

Dopo aver escluso i casi in cui i dati di follow-up post-partum non erano disponibili, sono stati identificati 584 bambini nati a termine esposti a BB e 804 esposti a CCB in qualsiasi momento durante la gravidanza. I controlli includevano >75.000 coppie madre-figlio non esposti a BB o a CCB con almeno 30 giorni di follow-up.

Dopo aver escluso i casi in cui non erano disponibili i dati di follow-up a 365 giorni, sono stati identificati 390 bambini nati a termine esposti a BB in qualsiasi momento durante la gravidanza e 505 esposti a CCB.

Dei bambini nati a termine esposti a BB *in utero*, 188 erano stati esposti durante il primo trimestre (follow-up 365 giorni), mentre 405 erano stati esposti durante il terzo trimestre (follow-up 30 giorni).

Dei bambini nati a termine esposti a CCB *in utero*, 40 erano stati esposti durante il primo trimestre (follow-up 365 giorni), mentre 721 erano stati esposti durante il terzo trimestre (follow-up 30 giorni).

L'uso di BB durante il primo trimestre non è risultato associato in misura statisticamente significativa ad un aumento del rischio complessivo, né ad un tipo specifico di anomalia congenita.

L'uso di CCB durante il primo trimestre è risultato associato ad un aumento del rischio di anomalie congenite del tratto gastrointestinale superiore, ma questo aumento era basato solo su 2 casi esposti.

La stima del rischio per ≥ 1 malformazione non è risultata aumentata per CCB (RR 0,96; IC 95% 0,47-1,97) e per BB (0,97; 0,68-1,40).

Per quanto riguarda gli eventi osservati nel periodo perinatale, nella prole delle donne trattate con BB nel terzo trimestre di gravidanza, è stato riscontrato un aumento del rischio di disturbi endocrini (ad esempio, ipoglicemia: 3,05; 2,20-4,21), distress respiratorio, difficoltà ad alimentarsi e ittero, mentre nei bambini esposti a CCB è stato osservato un aumento del rischio di disturbi ematologici, ittero e convulsioni neonatali (3,61; 1,26-10,37).

È stata effettuata un'analisi delle cartelle cliniche su un totale di 119 bambini. Su 68 cartelle richieste per bambini con ipoglicemia, ne sono state estratte 57, di cui 44 confermavano la diagnosi di ipoglicemia nel registro ospedaliero delle nascite. Di questi 44 casi confermati, 40 avevano almeno 1 valore di glicemia <50 mg/dl registrato nei file del laboratorio.

In 14 casi su 44, la madre era affetta da diabete gestazionale (n=11) o diabete mellito preesistente (n=3), mentre negli altri 30 casi non vi erano evidenze di diabete nella madre.

Sono state analizzate anche le cartelle dei 10 bambini che avevano manifestato convulsioni. Sono stati confermati solo 7 casi. In 6 di questi era riportato il livello di calcio ed in 1 era presente ipocalcemia neonatale (<7 mg/dl).

Infine, sono state analizzate le cartelle cliniche di 40 casi su 41 di disturbi ematologici. Trenta casi sono stati confermati, anche se le diagnosi erano diverse tra loro: 14 casi di policitemia neonatale, 14 di disturbi emolitici del neonato, 3 di emorragia neonatale, 4 di coagulazione intravascolare disseminata, 4 di trombocitopenia, 2 di anemia congenita e in 9 casi erano riportate altre patologie.

Lo studio è gravato da alcuni limiti. Innanzitutto, non è sempre possibile distinguere gli effetti del farmaco da quelli della patologia di base. In secondo luogo, è possibile che si sia verificata un'errata classificazione di uno o più *outcome*, rendendone difficile la rilevazione. Inoltre, le informazioni estratte dai database amministrativi utilizzati forniscono dati sulle prescrizioni, ma non si può affermare con certezza se il farmaco sia stato realmente assunto dalla madre.

Un altro limite è rappresentato da possibili bias diagnostici, legati alla tendenza dei clinici ad annotare le patologie dei bambini che si sospettano associate ai farmaci cui la madre è stata esposta. Infine, non sono disponibili informazioni sui potenziali fattori di confondimento, come il consumo di alcool, l'abitudine al fumo e ad altre sostanze d'abuso della madre durante la gravidanza.

In questo studio, nella prole di donne trattate con calcio-antagonisti durante la gravidanza è stato

riscontrato un aumento del rischio di crisi convulsive, mentre nei figli di donne esposte a beta-bloccanti è stato evidenziato un aumento del rischio di ipoglicemia.

Conflitto di interesse: lo studio ha ricevuto un grant dall'Agency for Healthcare Research and Quality to The HMO Research Network's Center for Education and Research in Therapeutics (CERT) e dal Group Health Research Institute.

Parole chiave: calcio-antagonisti/beta-bloccanti, difetti congeniti/eventi perinatali, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Davis RL et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011; 20: 138–45..

Uso di antinfiammatori non steroidei e rischio di morbo di Parkinson: i risultati di uno studio caso-controllo nested

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'infiammazione neurogena svolge un ruolo importante nella patogenesi del morbo di Parkinson e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sembrano avere caratteristiche neuroprotettive. Attualmente, i pochi studi osservazionali che hanno valutato la correlazione tra uso di FANS e morbo di Parkinson hanno fornito risultati discordanti sul ruolo protettivo di questi farmaci.

Il presente studio è stato condotto con l'obiettivo di valutare l'associazione tra FANS (aspirina e altri) e rischio di morbo di Parkinson in un'ampia coorte di soggetti maschili, con informazioni dettagliate sull'uso dei farmaci ed un follow-up >25 anni, utilizzando una strategia metodologica capace di chiarire l'influenza dei fattori di confondimento.

È stato utilizzato il *Physicians' Health Study*, un RCT condotto su 22.071 medici americani di età compresa tra 40 e 84 anni, apparentemente sani (senza storia pregressa di malattia cardiovascolare, cancro o altre gravi patologie) e senza indicazione o controindicazione per l'uso di aspirina e altri FANS, con lo scopo di valutare il ruolo di β -carotene e aspirina nella prevenzione primaria di cancro e malattia cardiovascolare.

Tutti i partecipanti avevano superato con successo un periodo *run-in* di trattamento con aspirina e, dopo aver fornito le informazioni al basale sui fattori di rischio per patologia e sulle abitudini di vita, compilavano un questionario di monitoraggio sugli *outcome* in studio (eventi cardiaci, attacco ischemico transitorio, stroke, cancro, embolia polmonare e morte) e altre informazioni cliniche due volte nel primo anno e poi annualmente. Il braccio in trattamento con aspirina è stato interrotto poiché i soggetti aveva presentato una riduzione del 44% del rischio di infarto del miocardio. Il follow-up è ancora in corso.

Per questo studio di tipo caso-controllo nested, sono stati identificati tutti i partecipanti che tra il 1982 e il 2008 avevano riportato, tramite questionario, una diagnosi di morbo di Parkinson. La validazione di un campione di casi potenziali rappresentato da 73 partecipanti ha confermato l'accuratezza dell'accertamento dei casi autodiagnosticati per il 90% dei partecipanti. Nel 7% dei casi non è stato possibile escludere una forma di parkinsonismo e nel 3% dei casi l'autodiagnosi era sbagliata. L'autodiagnosi è stata ritenuta corretta quando era presente almeno una tra le seguenti condizioni:

- o diagnosi di morbo di Parkinson confermata nelle cartelle cliniche o Parkinson come causa di decesso dichiarata nel certificato di morte;
- o terapia antiparkinsoniana corrente a base di DOPA o DOPA-agonisti;

- esiti di una visita neurologica che evidenziavano almeno due dei seguenti sintomi: tremore a riposo, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale non riconducibili ad altre cause, come stroke, pregressa encefalite, tumore al cervello, trattamento con neurolettici nell'anno precedente la data di diagnosi del Parkinson;
- pazienti con una diagnosi di Parkinson in cura da un neurologo o un medico specialista dei disturbi del movimento.

Sono stati selezionati fino a 5 controlli per ogni caso, identificati tra i pazienti che non riportavano una diagnosi di Parkinson alla stessa data indice del caso e per i 5 anni successivi. Al fine di evitare eventuali *bias*, sono stati selezionati come controlli anche quei partecipanti che morivano per cause diverse dal Parkinson nei 5 anni successivi alla data indice.

Sono stati allestiti due set caso-controllo con l'obiettivo di valutare quanto gli stati di comorbidità e altre variabili potessero influenzare il risultato. Nel primo set, i controlli sono stati abbinati ai casi per età, nel secondo, per età e per lo *score* di confondimento. Tale *score* era un indicatore delle variabili di confondimento e includeva un punteggio calcolato in base all'indice di comorbidità di Charlson, uno relativo agli indicatori d'uso dei FANS e uno relativo agli eventi avversi da FANS.

Le informazioni sull'aderenza al trattamento in studio, sul trattamento di aspirina al di fuori dello studio, sull'uso di farmaci contenenti aspirina o altri FANS e su eventuali effetti avversi sono state raccolte tramite il questionario annuale. Nella definizione di aspirina sono stati considerati sia l'uso di aspirina da protocollo, sia quello non in studio: l'uso di aspirina e di FANS non in studio è stato riportato come il numero di giorni di trattamento nell'anno precedente e classificato in 0, 1-14, 15-60 e >60 giorni; l'uso abituale di aspirina o altri FANS è stato indicato come un trattamento di durata superiore a 60 giorni l'anno.

Dopo 25 anni di follow-up, la coorte abbinata per età ha incluso 616 casi di autodiagnosi di Parkinson e 3.080 controlli di età media all'ingresso nello studio di 59,1 anni e di età media alla diagnosi di Parkinson di 73,8 anni. Rispetto ai controlli, tra i casi c'erano meno ex-fumatori e fumatori correnti al momento del *matching* e pazienti con uno score di comorbidità più alto (1,5 versus 1,3%). La coorte abbinata per età e score di confondimento ha incluso 565 casi e 2.458 controlli.

Uso di FANS diversi dall'aspirina

In riferimento al non uso, i soggetti che avevano usato regolarmente FANS hanno mostrato un leggero aumento del rischio di Parkinson (OR 1,28; IC 95% 1,05-1,56) all'interno della coorte abbinata per età, rischio che diminuiva all'interno della coorte abbinata per età e score di confondimento (1,17; 0,94-1,46).

Indipendentemente dalla coorte, il rischio scompariva nei pazienti che avevano usato FANS nei 5 anni precedenti la data indice (1,18; 0,94-1,48 nella coorte abbinata per età e 1,02; 0,79-1,32 nella coorte abbinata per età e score di confondimento).

Non è emersa alcuna evidente associazione tra uso di FANS nell'anno precedente la diagnosi e rischio di Parkinson. Nel valutare l'assunzione abituale di FANS, è emerso un aumento del rischio di Parkinson nel gruppo abbinato per età, quando la durata del trattamento era di 1-2 anni (1,35; 1,07-1,70) e ≥ 5 anni (1,48; 1,05-2,09) e nel gruppo abbinato per età e score di confondimento solo quando l'uso era limitato ad un periodo di 1-2 anni (1,35; 1,05-1,75).

Uso di aspirina

L'uso di aspirina per più di 4 anni era associato ad un incremento del rischio di Parkinson nel gruppo abbinato per età e score di confondimento (1,33; 1,00-1,78), ma nessuna evidenza è emersa quando è stato escluso dall'analisi l'uso di aspirina nei 5 anni dalla data indice (1,07; 0,77-1,33). Gli uomini che erano in trattamento con aspirina dai 5 ai 9 anni erano esposti ad un maggior rischio di Parkinson (1,38; 1,02-1,87), ma l'associazione tendeva a ridursi per trattamenti di maggiore durata.

Età, status di fumatore, malattie vascolari e dolore cronico non hanno modificato i risultati ottenuti.

Pur avendo tenuto in considerazione l'influenza degli stati di comorbidità, i FANS non sembrano svolgere un ruolo protettivo sul morbo di Parkinson.

Tuttavia, l'associazione positiva che è emersa tra FANS e rischio di Parkinson potrebbe riflettere il fatto che i pazienti che assumono FANS sono quelli che hanno dolore perché già malati di Parkinson (*confounding by indication*), in quanto l'uso di FANS risale a pochi anni prima della diagnosi.

Sebbene l'autodiagnosi di Parkinson potrebbe essere un fattore limitante dello studio, l'accuratezza dell'autodiagnosi è stata confermata sia da una analisi di validazione condotta su un campione della popolazione sia dal fatto che i partecipanti allo studio sono medici.

La mancanza della data di comparsa del Parkinson lasciava spazio alla probabilità che la malattia potesse essere comparsa da un mese a un anno prima della data di diagnosi, pertanto, sono state condotte analisi in cui sono stati esclusi i dati relativi ai 5 anni precedenti la diagnosi.

Nonostante l'omogeneità della coorte in studio, uomini prevalentemente caucasici e appartenenti allo stesso livello di educazione e sociale, l'età molto avanzata di comparsa del Parkinson potrebbe limitare la generalizzabilità del risultato.

L'ampio numero di sottogruppi di analisi effettuate potrebbe aver incrementato il rischio che i risultati siano dovuti al caso.

Infine, bisogna considerare che il rischio osservato potrebbe essere stato sovrastimato a causa dell'effetto di confondimento residuale (*residual confounding*).

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Parkinson's Disease Foundation. Alcuni autori hanno ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche, fondazioni e istituzioni.

Parole chiave: antinfiammatori non steroidei, morbo di Parkinson, studio caso-controllo nested.

Riferimento bibliografico

Driver JA et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease: nested case-control study. *BMJ* 2011;342:d198 DOI:10.1136/bmj.d198.

Uso di exenatide in duplice somministrazione giornaliera nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 trattati di base con insulina: i risultati di un RCT

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Gli agonisti del recettore per il *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) sono in grado di migliorare il controllo glicemico senza aumentare il rischio di iperglicemia, con l'ulteriore vantaggio di indurre perdita di peso. Il razionale alla base di una possibile terapia di combinazione di exenatide in duplice somministrazione giornaliera ed insulina basale potrebbe essere quello della complementarità degli effetti farmacologici sulla glicemia a digiuno e prandiale.

L'uso in associazione di exenatide ed insulina non è tuttavia un regime terapeutico approvato. L'evidenza a supporto della terapia combinata è infatti limitata a pochi studi clinici a breve termine di piccole dimensioni.

È stato effettuato uno studio con l'obiettivo di verificare se l'exenatide somministrata due volte al giorno possa ridurre i livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) in maggior misura rispetto al placebo nei pazienti in terapia con insulina glargine.

Il trial clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, è stato eseguito nel periodo compreso tra il 29 ottobre 2008 ed il 4 gennaio 2010 in 59 centri appartenenti a 5 paesi (Grecia, Israele, Messico, Regno Unito, Stati Uniti).

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di determinare se l'exenatide somministrata alla dose di 10 µg due volte al giorno fosse superiore rispetto al placebo nel ridurre il livello di HbA_{1C} a distanza di 30 settimane in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e trattati con insulina glargine da sola o in combinazione con metformina o pioglitazone (o entrambi i farmaci).

Gli outcome secondari hanno incluso la percentuale di partecipanti con valori di HbA_{1C} ≤7,0% e ≤6,5%; profili glicemici automonitorati su 7 punti; cambiamenti di peso corporeo, circonferenza vita e dose di insulina rispetto alle condizioni basali; ipoglicemia ed eventi avversi.

Sono stati inclusi nell'analisi i pazienti con le seguenti caratteristiche: età ≥18 anni; diabete di tipo 2; terapia con insulina glargine alla dose minima di 20 U/die (senza altri tipi di insulina) da sola o in combinazione con metformina o pioglitazone (o entrambi i farmaci) a dosi stabili da almeno 3 mesi; livelli di HbA_{1C} compresi tra il 7,1% ed il 10,5%, indice di massa corporea ≤45 kg/m², peso corporeo stabile (variazione inferiore al 5% negli ultimi 3 mesi).

Sono stati esclusi i pazienti affetti da patologie ematologiche, oncologiche, renali, epatiche, cardiache o gastrointestinali clinicamente significative, disturbi del sonno o con storia pregressa di pancreatite, che nei 3 mesi antecedenti all'inizio dello studio fossero stati sottoposti a programmi di perdita di peso, avessero assunto glucocorticoidi nelle 8 settimane precedenti, avessero avuto più di un episodio di ipoglicemia nei 6 mesi antecedenti.

Lo studio è stato condotto su 261 partecipanti randomizzati a trattamento con exenatide o placebo. Su 138 pazienti trattati con exenatide, 26 (19%) hanno interrotto lo studio principalmente a causa di eventi avversi, mentre 22 di 123 (18%) che assumevano placebo non hanno terminato lo studio per propria decisione.

A 30 settimane, il livello di HbA_{1C} si è ridotto dell'1,74% con l'exenatide e dell'1,04% con placebo (differenza tra gruppi: - 0,69%; IC 95% da - 0,93% a - 0,46%; P <0,001). La differenza tra i due gruppi era indipendente da sesso, età, razza, tipo di farmaco ipoglicemizzante utilizzato.

In entrambi i gruppi, i partecipanti con livelli basali più elevati di HbA_{1C} presentavano riduzioni più alte rispetto ai valori di partenza. A 30 settimane, la percentuale di pazienti che avevano raggiunto il valore target di HbA_{1C} ≤7,0% corrispondeva al 60% dei trattati con exenatide ed al 35% dei trattati con placebo (differenza tra gruppi: 25%; 12% - 39%); la proporzione di soggetti che avevano raggiunto il livello ottimale di HbA_{1C} ≤ 6,5% era pari al 40% dei trattati con exenatide ed al 12% dei trattati con placebo (differenza tra gruppi: 28%; 17% - 39%).

Gli aumenti medi del dosaggio di insulina corrispondevano a 13 U/d nei trattati con exenatide e 20 U/die nel gruppo placebo (differenza tra gruppi: - 6,5 U/die; da - 12,3 a - 0,8 U/die).

A 30 settimane, i profili glicemici risultavano più bassi con l'uso di exenatide rispetto al placebo (P <0,001). Il peso corporeo si è ridotto di 1,8 kg con exenatide ed è aumentato di 1 kg con il placebo (differenza tra gruppi: - 2,7 Kg; da - 3,7 a - 1,7; P < 0,001). La circonferenza vita non differiva in maniera significativa tra i due gruppi (P = 0,23). Non è stata osservata una relazione apparente tra variazione di peso ed eventi avversi gastrointestinali.

La frequenza stimata di ipoglicemia minore era sovrapponibile tra i due gruppi. Tredici pazienti trattati con l'exenatide ed 1 trattato con placebo hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi (P <0,010). Rispetto al placebo, con exenatide sono state osservate frequenze più elevate di nausea (41% vs 8%), diarrea (18% vs 8%), vomito (18% vs 4%), cefalea (14% vs 4%) e stipsi (10% vs 2%).

La principale limitazione dello studio consiste nella sua breve durata. Sono stati individuati lievi sbilanciamenti tra i gruppi per quanto riguarda le caratteristiche basali, quali sesso, uso di farmaci ipoglicemizzanti concomitanti e livelli di HbA_{1C}; inoltre, sono stati registrati più ritiri per eventi avversi nei trattati con exenatide rispetto a placebo.

L'aggiunta di exenatide in duplice somministrazione giornaliera al regime terapeutico dei pazienti diabetici trattati con insulina glargine ha migliorato il controllo glicemico senza aumentare l'ipoglicemia o il peso corporeo.

L'editoriale di accompagnamento allo studio evidenzia alcune criticità che devono essere considerate ai fini di una corretta interpretazione dei risultati. L'efficacia dell'exenatide è stata valutata mediante confronto con il placebo piuttosto che con un comparatore attivo. È ipotizzabile che l'alta percentuale di eventi avversi gastrointestinali da exenatide non abbia permesso tra l'altro di garantire la cecità dello studio.

Lo studio è stato condotto per un breve periodo di tempo, corrispondente a 30 settimane, limitando così la sua applicabilità ad una patologia cronica in cui gli effetti dei farmaci possono diventare rilevanti dopo decenni di trattamento e non dopo pochi mesi.

I farmaci ipoglicemizzanti più vecchi, quali metformina, sulfaniluree ed insulina, raccomandati nella terapia di prima linea del diabete, restano comunque più efficaci nel controllo della glicemia con dei costi notevolmente inferiori ai nuovi farmaci.

Al fine di determinare i migliori approcci terapeutici per il diabete sarebbe necessario attuare studi di efficacia comparativa a lungo termine.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalle aziende farmaceutiche Alliance of Eli Lilly and Company ed Amylin Pharmaceuticals.

Parole chiave: exenatide, insulina glargine, RCT.

Riferimenti Bibliografici

Buse JB et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.

Nathan DM. Time for clinically relevant comparative effectiveness studies in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2011;154:131-2.

Terapia con rifaximina per i pazienti con sindrome dell'intestino irritabile senza costipazione

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Spesso la sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome*: IBS) non risponde ai trattamenti attualmente disponibili che comprendono i cambiamenti della dieta e dello stile di vita, le terapie psicologiche e quelle farmacologiche. Poiché i pazienti con IBS potrebbero avere alterazioni della flora microbica intestinale, per il trattamento di questa condizione è stata presa in considerazione la possibilità di indirizzare la terapia al microbiota intestinale. La rifaximina è un antibiotico orale, non-sistemico, ad ampio spettro e con basso rischio di sviluppo di resistenze.

Nell'articolo sono presentati i risultati di TARGET 1 e 2, due ampi studi di fase III condotti tra giugno 2008 e agosto 2009, multicentrici (179 centri tra USA e Canada), con identico disegno, della durata di 3 mesi, che hanno esaminato il miglioramento dei sintomi della IBS riportato dai pazienti dopo un trattamento di 2 settimane con rifaximina.

Sono stati arruolati pazienti con età ≥ 18 anni, sottoposti a esame colonscopico nei precedenti 2 anni, con diagnosi di IBS e con sintomi al momento dell'arruolamento (valutati in accordo ai criteri Roma II per la diagnosi della IBS, in particolare con dolore e fastidio addominale), senza un adeguato miglioramento dei sintomi globali della IBS e del gonfiore correlato alla condizione al momento sia dell'arruolamento sia della randomizzazione.

Relativamente agli ultimi 7 giorni, i pazienti arruolabili dovevano aver riportato un punteggio medio giornaliero per il dolore e il gonfiore addominale tra 2 e 4,5 su una scala di 7 punti (0, niente; 6, in quantità veramente grande) e per la consistenza delle loro feci $\geq 3,5$ su una scala di 5 punti (1, molto dure; 5, acquose).

I criteri di esclusione sono stati: IBS prevalentemente con costipazione (in accordo ai criteri Roma II), una storia di malattia infiammatoria dell'intestino, diabete, malattia instabile della tiroide, precedenti interventi chirurgici addominali (ad eccezione della colecistectomia e dell'appendicectomia), infezione da HIV, malattie epatiche o renali. Sono stati esclusi, inoltre, i pazienti che stavano assumendo alosetron, tegaserod, lubiprostone, warfarin, antipsicotici, antispastici, antidiarroici, probiotici, oppioidi, o che avevano assunto antibiotici o rifaximina, rispettivamente, nei 14 giorni o nei 60 giorni precedenti la firma del modulo del consenso informato.

Dopo la fase di *screening*, da 7 a 13 giorni, i pazienti arruolabili sono stati randomizzati a ricevere rifaximina (550 mg, 3 volte die) o placebo. Al completamento del periodo di trattamento (14 giorni), i pazienti sono stati valutati nelle 10 settimane successive. Le visite sono state effettuate i giorni 1, 7, 14, 28 e 84. Inoltre, i pazienti sono stati contattati telefonicamente i giorni 42, 56 e 70. La valutazione di efficacia è stata condotta quotidianamente durante l'intera durata dello studio per mezzo di un sistema interattivo a risposta vocale.

L'*end point* primario è stato la percentuale di pazienti che ha riportato un adeguato miglioramento dei sintomi globali dell'IBS per almeno 2 su 4 settimane durante il periodo di valutazione primario (settimane 3-6). La percentuale è stata determinata dalle risposte (si/no) alla domanda: “considerando tutti i suoi sintomi della IBS, rispetto a come si sentiva prima di iniziare ad assumere i farmaci dello studio ha avuto negli ultimi 7 giorni un adeguato miglioramento dei sintomi?”, proposta settimanalmente. Per stabilire la comparsa e la durata dell'effetto terapeutico è stata determinata la percentuale di pazienti con un adeguato miglioramento dei sintomi per almeno 2 settimane in un mese (risposta mensile) durante i mesi 1, 2 e 3.

L'*end point* secondario è stato la percentuale di pazienti che ha riportato un adeguato miglioramento del gonfiore correlato all'IBS durante il periodo di valutazione primario. La percentuale è stata determinata dalle risposte (si/no) alla domanda: “considerando il gonfiore, in confronto a come si sentiva prima di iniziare ad assumere i farmaci dello studio, ha avuto negli ultimi 7 giorni un adeguato miglioramento di questo sintomo?”, proposta settimanalmente. Anche per questo *end point* è stata valutata la risposta mensile.

Quotidianamente è stata valutata la percentuale di pazienti che ha avuto un miglioramento dei sintomi dell'IBS, del gonfiore e del dolore o del fastidio addominale (misurato sulla scala a 7 punti). Il miglioramento adeguato è stato definito per un punteggio 0 o 1 per almeno il 50% dei giorni in una data settimana o un punteggio 0, 1 o 2 per il 100% dei giorni in una data settimana per almeno 2 su 4 settimane in un dato mese.

Su richiesta della FDA è stato inoltre considerato un *end point* esplorativo: la percentuale di pazienti che ha riportato un miglioramento del composito di dolore e di fastidio addominale e feci molli o acquose, che è stata valutata quotidianamente. Il miglioramento è stato definito come una diminuzione $\geq 30\%$ dal basale nei punteggi settimanali medi del dolore e del fastidio addominale correlato all'IBS e di un punteggio per la consistenza delle feci ≤ 4 per almeno 2 su 4 settimane in un dato mese.

La valutazione di sicurezza ha coinvolto il monitoraggio degli eventi avversi, i risultati delle analisi di laboratorio, i rilievi durante le visite e i segni vitali.

Sono stati arruolati e randomizzati 1.260 pazienti (623 in TARGET 1 e 637 in TARGET 2). Oltre il 90% dei partecipanti ha completato le 12 settimane degli studi, con un tasso di aderenza alla terapia (assunzione di almeno il 70% delle compresse dispensate) del 97%. I pazienti arruolati sono stati in prevalenza maschi (74%), bianchi (89%); l'età media è risultata circa 45 anni. I punteggi medi al basale sono stati: $3,4 \pm 0,7$ per i sintomi globali della IBS, $3,3 \pm 0,7$ per il gonfiore correlato alla IBS, $3,3 \pm 0,7$ per il dolore e il fastidio addominale, $3,9 \pm 0,3$ per la consistenza delle feci.

Durante il periodo di valutazione primaria, rispetto al gruppo placebo, una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo rifaximina ha soddisfatto i criteri per l'*end point* primario di adeguato miglioramento dei sintomi globali dell'IBS (rispettivamente, 31,2% versus 40,8%, $P=0,01$, in TARGET 1; 32,2% versus 40,6%, $P=0,03$, in TARGET 2; 31,7% versus 40,7%, $P<0,001$, per i due studi combinati) e per l'*end point* secondario di adeguato miglioramento del gonfiore correlato all'IBS per almeno 2 delle prime 4 settimane successive a quelle di trattamento (rispettivamente, 28,7% versus 39,5%, $P=0,005$, in TARGET 1; 31,9% versus 41,0%, $P=0,02$, in TARGET 2; 30,3% versus 40,2%, $P<0,001$, per i due studi combinati).

Inoltre, rispetto al gruppo placebo, una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo rifaximina ha avuto un miglioramento del dolore e del fastidio addominale correlato all'IBS (rispettivamente, 36,3% versus 44,3%, $P=0,03$, in TARGET 1; 34,4% versus 42,9%, $P=0,02$, in TARGET 2) e del composito di dolore e di fastidio addominale e feci molli o acquose (38,5% versus 46,6%, $P=0,04$, in TARGET 1; 36,3% versus 46,7%, $P=0,008$, in TARGET 2).

Le valutazioni settimanali e quotidiane hanno evidenziato che, in entrambi gli studi, rispetto al gruppo placebo, una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo rifaximina ha avuto un miglioramento dei sintomi globali della IBS nel primo mese, che è stato mantenuto durante i primi 2 mesi e durante i 3 mesi.

Il profilo di sicurezza per il trattamento con rifaximina è risultato simile a quello del placebo. Eventi avversi seri sono stati rilevati in 10 pazienti nel gruppo rifaximina (1,6%) e in 15 nel gruppo placebo (2,4%). Non sono stati registrati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* o di colite ischemica.

Il trattamento per 2 settimane con rifaximina dei pazienti con IBS senza costipazione determina un significativo miglioramento dei sintomi dell'IBS, del gonfiore, del dolore addominale e delle feci molli o acquose.

Nell'editoriale di accompagnamento si sottolineano tre aspetti d'interesse: 1) i benefici del trattamento sono duraturi per almeno 10 settimane dopo un trattamento a breve termine; 2) gli effetti benefici della rifaximina comprendono quelli sul gonfiore, che è uno dei più difficili sintomi dell'IBS; 3) la somiglianza tra i risultati dei due studi conferma la riproducibilità dell'effetto terapeutico. Tuttavia, il margine di miglioramento nel gruppo rifaximina, rispetto a quello placebo, è risultato compreso tra il 9% e il 12%, cioè nella parte più bassa dello spettro di ciò che è considerato essere clinicamente rilevante. I dati disponibili suggeriscono però che un sottogruppo di pazienti potrebbe aver sperimentato un sostanziale miglioramento. Attualmente non è chiaro se questi pazienti possano essere identificati in base alle caratteristiche demografiche, ai sintomi o ai risultati del lattulosio *breath test*. Inoltre, sebbene i risultati dimostrino il protrarsi dell'effetto terapeutico oltre le 2 settimane di trattamento, l'andamento temporale della risposta indica una perdita di efficacia, almeno per certi sintomi, verso la fine del periodo di *follow-up*; questo è un dato importante dato che l'IBS è un disordine cronico.

Il meccanismo d'azione più probabile della rifaximina nell'IBS consisterebbe nella diminuzione del carico batterico complessivo, specialmente nell'intestino crasso. Questo porterebbe a una diminuzione della fermentazione batterica e a minor gonfiore che, probabilmente in combinazione

con una diminuzione della secrezione di prodotti microbici o della risposta dell'ospite a questi, contribuirebbero al miglioramento dei sintomi.

Attualmente, né la rifaximina né altri antibiotici sono approvati per il trattamento dell'IBS. La FDA sta però revisionando le nuove *application* per la rifaximina per il trattamento dell'IBS senza costipazione e del gonfiore correlato a IBS.

Tenendo conto dell'alta prevalenza dell'IBS nella popolazione generale, dovrebbe essere posta attenzione all'effetto sul profilo di antibiotico-resistenza che l'uso su ampia scala di un antibiotico scarsamente assorbito potrebbe esercitare. Inoltre, sono necessari ulteriori studi che esaminino la possibilità di identificare i pazienti con IBS che potrebbero rispondere meglio alla rifaximina, e gli effetti a lungo termine del trattamento con questo antibiotico. Senza queste informazioni, l'uso degli antibiotici non assorbibili dovrebbe essere prudentemente ristretto a quei pazienti nel cui intestino tenue è stata confermata la sovra-crescita batterica, oppure, utilizzando singoli cicli di trattamento, ai quei pazienti con IBS senza costipazione che non hanno risposto alle terapie sintomatiche attualmente disponibili.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Salix Pharmaceuticals. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: rifaximina, sindrome del colon irritabile, RCT di fase III.

Riferimenti bibliografici

Pimentel M et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *NEJM* 2011;364:22-32.

Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome. *NEJM* 2011;364:81-2.

Terapia adiuvante con tamoxifene ed exemestano nel carcinoma della mammella in fase iniziale: i risultati dello studio TEAM (*Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational*)

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Gli inibitori dell'aromatasi migliorano la sopravvivenza libera da malattia rispetto al tamoxifene somministrato in terapia iniziale adiuvante o dopo 2-3 anni di terapia nelle donne in post-menopausa con carcinoma della mammella positivo per i recettori ormonali.

Il protocollo dello studio TEAM, originariamente disegnato per confrontare exemestano e tamoxifene nelle donne in post-menopausa con carcinoma della mammella positivo per i recettori ormonali, è stato modificato, alla luce dei risultati dello studio IES (*Intergroup Exemestane Study, N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92), per testare 2 obiettivi primari: 1) confronto in termini di efficacia e sicurezza tra exemestano e tamoxifene dopo 2,75 anni; 2) confronto degli effetti a lungo termine (5 anni) tra monoterapia con exemestano e trattamento sequenziale (tamoxifene seguito da exemestano).

In questo articolo vengono riportati i risultati relativi al secondo obiettivo.

Lo studio TEAM è un RCT di fase 3 in aperto, condotto in 566 ospedali delle seguenti nazioni: Belgio (n = 10), Francia (n = 58), Germania (n = 54), Grecia (n = 12), Giappone (n = 30), Paesi Bassi (n = 69), Regno Unito e Irlanda (n = 154) e Stati Uniti (n = 179) in donne in post-menopausa (età media 64 anni, range 35-96) con carcinoma della mammella in fase precoce positivo per i recettori degli estrogeni o del progesterone.

Sono state coinvolte donne con adenocarcinoma della mammella istologicamente confermato che avevano completato il trattamento curativo locale. Altri criteri di inclusione sono stati: tumori

invasivi di tutte le dimensioni, con o senza coinvolgimento dei linfonodi (N0-N3), ma senza evidenze di malattia metastatica.

Le pazienti sono state escluse se avevano malattie cardiache importanti, altre neoplasie o malattie che potevano interferire con la partecipazione allo studio.

Le pazienti sono state randomizzate (in rapporto 1:1) a ricevere exemestano (25 mg/die, per via orale) in monoterapia o in seguito a tamoxifene (20 mg/die, per via orale) per 5 anni.

L'*end point* primario, cioè la sopravvivenza libera da malattia (*Disease-Free Survival - DFS*) a 2,75 anni e 5 anni, era dato dal tempo intercorso tra la randomizzazione e la prima documentazione di ricaduta di malattia o di morte per qualsiasi causa.

Gli *end point* secondari, anch'essi valutati a 2,75 anni e 5 anni, includevano la sopravvivenza complessiva (OS), la sopravvivenza libera da recidiva e la sicurezza.

Le analisi statistiche principali sono state di tipo *intention to treat*.

Tra il 16 gennaio 2001 e il 31 gennaio 2006, 9.779 pazienti sono state assegnate al trattamento sequenziale (n = 4.875) o alla monoterapia con exemestano (n = 4.904). Le caratteristiche basali erano simili tra i due gruppi.

Durante il periodo di studio, sono stati riportati 1.426 eventi DFS ; 4.154 (85%) pazienti nel gruppo sequenziale e 4.186 (86%) nel gruppo in monoterapia con exemestano erano libere da malattia a 5 anni (HR 0,97; IC 95% 0,88 -1,08; p = 0,60).

Non è stata osservata nessuna interazione significativa tra i fattori prognostici e il trattamento, né è stata riscontrata un'eterogeneità dell'effetto del trattamento nei differenti paesi (p = 0,37).

La sopravvivenza complessiva a 5 anni è stata del 91% sia nel gruppo sequenziale che in quello con exemestano, senza differenze significative tra i 2 gruppi (HR 1,00; 0,89 -1,14; p>0,99). I decessi da cause cardiache sono stati più numerosi nel gruppo exemestano (differenza non significa; p = 0,11).

Il numero di eventi di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni è stato di 521 nel gruppo randomizzato a trattamento sequenziale e di 499 nel gruppo con exemestano (0,94; 0,83 -1,06; p = 0,29). Non è stata osservata nessuna differenza significativa tra i gruppi nell'incidenza cumulativa di metastasi a distanza (0,93; 0,81 -1,07; p = 0,30).

Per quanto riguarda la sicurezza, i sintomi ginecologici sono stati rilevati più frequentemente nel gruppo in trattamento sequenziale rispetto al gruppo con exemestano (20% versus 11%), come anche sanguinamento post-menopausale, alterazioni endometriali e trombosi venosa.

La monoterapia con exemestano è risultata associata con un'incidenza significativamente più alta rispetto al trattamento sequenziale di eventi avversi muscoloscheletrici in generale (50% versus 44%) ed in particolare, con osteoporosi e fratture. L'incidenza di ipertensione, iperlipidemia ed insufficienza cardiaca era più alta nel gruppo in monoterapia con exemestano.

I regimi di trattamento con exemestano, da solo o dopo tamoxifene, potrebbero essere considerati un'opzione appropriata per le donne in post-menopausa con carcinoma della mammella in fase iniziale positivo per i recettori ormonali.

In un commento allo studio, vengono individuati 2 limiti. In primo luogo, i dati sono immaturi, poiché circa il 20% delle pazienti è ancora in trattamento. Perciò è possibile, anche se improbabile, che sia stato sottovalutato l'effetto del trattamento sequenziale.

In secondo luogo, la *compliance* al trattamento sembra sub-ottimale, in particolare nel gruppo in terapia sequenziale (il 47% delle pazienti nel gruppo sequenziale e il 19% di quelle in monoterapia hanno interrotto il trattamento prima dei 5 anni, per un motivo diverso da un evento di DFS).

Si sottolinea infine che l'incidenza di insufficienza cardiaca ed ipertensione è stata statisticamente più significativa nelle donne in monoterapia con exemestano rispetto al gruppo in trattamento sequenziale, risultato non rilevato in precedenza in altri studi sugli inibitori dell'aromatasi in monoterapia.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Pfizer, ditta produttrice dell' exemestano.

Parole chiave: exemestano, tamoxifene, carcinoma della mammella, RCT.

Riferimenti bibliografici

van de Velde CJ et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 321-31.

Coombes RC, Kilburn LS. Time to TEAM: exemestane, or tamoxifen then exemestane? *Lancet* 2011; 377: 280-1

Fluoxetina e recupero motorio dopo stroke ischemico: i risultati dello studio FLAME (*Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke*)

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Emiplegia ed emiparesi sono gli esiti funzionali più frequenti causati dallo stroke. Studi di piccole dimensioni suggeriscono che gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI) possano promuovere il recupero motorio, ma non se ne conosce l'efficacia clinica.

Lo studio FLAME ha testato l'efficacia di un trattamento di 3 mesi con fluoxetina sul recupero motorio, quando assunta subito dopo l'evento ischemico in pazienti con deficit motori moderati-severi.

Si tratta di un RCT multicentrico (arruolamento 14 marzo 2005-9 giugno 2009, avvenuto in 9 Stroke Unit francesi), in doppio cieco, controllato verso placebo.

I criteri di inclusione prevedevano: pazienti con emiparesi o emiplegia causate da un evento ischemico acuto avvenuto nei 5-10 giorni precedenti l'arruolamento; età compresa fra 18 e 85 anni; punteggio sulla *Fugl-Meyer Motor Scale* (FMMS, ampiamente utilizzata per la valutazione del recupero motorio post-stroke) ≤ 55 al basale (range 0 [emiplegia flaccida] - 100 [movimento normale]).

I criteri di esclusione prevedevano: disabilità post-stroke severa (punteggio sulla *National Institutes of Health Stroke Scale* [NIHSS] >20); importante disabilità premorboza o deficit preesistenti in grado di interferire con la valutazione; diagnosi di depressione o punteggio sulla *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) >19 ; assunzione di farmaci antidepressivi, inibitori delle MAO, neurolettici o benzodiazepine nel mese precedente l'inclusione nello studio; endoarterectomia carotidea; gravidanza ed altre patologie maggiori in grado di compromettere il follow-up.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluoxetina (20 mg/die, per os) o placebo per l'intera durata del trattamento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a sedute riabilitative di fisioterapia.

L'*end point* primario era dato dalla variazione del punteggio sulla FMMS al tempo 0 (arruolamento) ed a 90 giorni.

End point secondari erano i punteggi conseguiti sulle seguenti scale: NIHSS, *modified Rankin Scale* (mRS) e MADRS a 0, 30 e 90 giorni. Le valutazioni sul recupero motorio sono state effettuate dai fisioterapisti al tempo 0 (arruolamento), a 30 e 90 giorni.

Sono stati raccolti anche dati relativi agli eventi avversi ed ai decessi registrati durante i tre mesi successivi alla randomizzazione.

Nel caso di diagnosi di depressione dopo l'arruolamento nello studio, i clinici potevano continuare il trattamento previsto (fluoxetina o placebo), evitando l'uso di altri farmaci antidepressivi e somministrando in aperto, qualora necessario, 20 mg di fluoxetina al giorno in aggiunta al trattamento stabilito dal protocollo.

Su 118 pazienti arruolati e randomizzati, ne sono stati inclusi nello studio 113 (57 nel gruppo trattato con fluoxetina e 56 nel gruppo placebo); 2 pazienti sono deceduti prima del 90° giorno (per shock settico ed insufficienza respiratoria acuta dopo inalazione di cibo) e 3 hanno dovuto abbandonare lo studio (per ipossia severa, insorgenza di tumore renale ed embolia polmonare).

I due gruppi sono risultati ben bilanciati, anche se, in media, l'età dei pazienti era leggermente più elevata e vi era con maggior frequenza un'anamnesi positiva per precedenti stroke nel gruppo randomizzato a ricevere fluoxetina; anche il punteggio FMMS al basale era più elevato in questi pazienti rispetto al gruppo randomizzato a placebo.

A 90 giorni, il miglioramento del punteggio sulla FMMS è risultato significativo nel gruppo trattato con fluoxetina: la media aggiustata è risultata pari a 34,0 punti (IC 95% 29,7-38,4), rispetto ai 24,3 punti del gruppo placebo (19,9-28,7; $p=0,003$), con una migliore mobilità degli arti sia inferiori che superiori. Aggiustando anche per un'eventuale diagnosi di depressione, il miglioramento del punteggio FMMS rimaneva significativamente più elevato nei trattati con fluoxetina: 34,2 punti (29,7-38,6) rispetto ai 24,2 punti del placebo (19,6-28,7; $p=0,004$).

Questo trend è stato confermato dall'analisi di sensibilità condotta sul sottogruppo di pazienti ($n=36$ fluoxetina, $n=40$ placebo) ritenuti non idonei alla trombolisi: 37,7 punti (32,0-43,3) nei randomizzati a fluoxetina rispetto ai 24,4 punti del gruppo placebo (19,1-29,7; $p=0,002$).

La probabilità di avere, a tre mesi, uno score NIHSS fra 0 e 5 non è risultata significativamente differente fra i due gruppi, ma il punteggio di valutazione della componente motoria era più elevato nei pazienti assegnati al gruppo trattato con fluoxetina. L'indipendenza nelle attività della vita quotidiana (misurata con la scala mRS) era migliore, dopo il trattamento, nei pazienti randomizzati fluoxetina. La frequenza di depressione era significativamente più elevata nel gruppo placebo (17 pazienti), rispetto al gruppo trattato con fluoxetina (4 pazienti; $p=0,002$).

I principali eventi avversi, nel gruppo trattato con fluoxetina ed in quello placebo, sono stati: iponatriemia, (2 versus 2); disturbi digestivi transitori (14 versus 6, $p=0,19$); alterazione degli indici di funzionalità epatica (5 versus 10), manifestazioni psichiatriche (3 versus 4), insonnia (19 versus 20) ed epilessia parziale (1 versus 0).

Nei pazienti colpiti da stroke ischemico, con deficit motori moderati-severi, la somministrazione precoce di fluoxetina, associata alla riabilitazione fisioterapica, migliora il recupero funzionale motorio a 90 giorni.

Lo studio presenta alcuni limiti, sottolineati anche in un commento: campione di piccole dimensioni, inclusione solo di pazienti con deficit motori (non rappresentando, quindi, la popolazione generale dei pazienti con stroke), follow-up insufficiente a stimare la persistenza a lungo termine degli effetti del trattamento e lo sviluppo della funzione motoria, impossibilità ad escludere un potenziale errore casuale.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Public French Programme for Clinical Research. Uno degli autori del commento è consulente di una ditta farmaceutica.

Parole chiave: fluoxetina; recupero funzionale motorio post-stroke, RCT.

Riferimenti bibliografici

Francois Chollet et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10:123-30.

Robinson RG, Adams HP. Selective serotonin-reuptake inhibitors and recovery after stroke. *Lancet Neurol* 2011; 10.

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro 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@sigr.it; sif.informazione@sigr.it; sifcese@comm2000.it.

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) 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: webmaster@sifweb.org

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF
Archivio newsletter “SIF-Farmaci in Evidenza”

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (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.