



Newsletter numero 83 del 15.07.2011

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

- Conseguenze farmaco-economiche della terapia con losartan in pazienti con nefropatia diabetica in fase terminale in Europa e negli Stati Uniti
- Associazione tra disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) e il rischio di diabete in pazienti con artrite reumatoide o psoriasi
- Durate e dispersione dell'intervallo QT in bambini e adolescenti in trattamento con ziprasidone
- Mortalità associata a tiotropio mist inhaler nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva: meta-analisi di studi clinici randomizzati
- Exemestane per la prevenzione del cancro alla mammella nelle donne in postmenopausa: lo studio NCIC CTG MAP.3 (*NCIC Clinical Trials Group Mammary Prevention.3*)
- Prevenzione dei tumori alla vescica dopo nefro-ureterectomia in pazienti affetti da carcinoma uroteliale primitivo delle vie urinarie superiori: un trial clinico prospettico, randomizzato e multicentrico sull'utilizzo postoperatorio di una singola dose intravesicale di mitomicina C (One dose mitomycin C - ODMIT-C - trial).
- Gli effetti della riduzione del colesterolo LDL con simvastatina più ezetimibe nei pazienti con nefropatia cronica (*Study of Heart and Renal Protection, SHARP*): uno studio randomizzato controllato contro placebo
- Studio nazionale di coorte relativo all'uso orale o depot di antipsicotici dopo la prima ospedalizzazione per schizofrenia
- L'uso di farmaci soppressori della secrezione acida e il rischio di sanguinamento gastrointestinale in pazienti ricoverati

Conseguenze farmaco-economiche della terapia con losartan in pazienti con nefropatia diabetica in fase terminale in Europa e negli Stati Uniti

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La nefropatia diabetica è la complicanza più seria e la più frequente nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. E', inoltre, la causa più frequente di ESRD (*end stage renal disease*) e la sua incidenza è in costante aumento, causando trattamenti intensivi e costosi. È stato stimato che circa il 2-3% della spesa sanitaria dei paesi sviluppati è dedicata alla cura dei pazienti affetti da tale patologia nonostante solo lo 0,07% della popolazione ne risulti colpita. Alcuni studi hanno riportato che il losartan somministrato da solo o in associazione con altri anti-ipertensivi offre una maggiore protezione renale nel paziente diabetico e nefropatico.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'impatto economico del losartan in aggiunta ai trattamenti standard dei soggetti diabetici con ESRD.

I dati clinici sono stati ricavati dallo studio RENAAL, un trial multinazionale, in doppio cieco, randomizzato e controllato vs placebo, che ha arruolato 1513 pazienti tra i 31 e i 70 anni con diagnosi di diabete e nefropatia. L'analisi economica ha coinvolto più di 500 milioni di abitanti tra Italia, Francia, Germania, Svizzera e Stati Uniti. La valutazione economica è stata effettuata confrontando il risultato economico derivante dalla somministrazione di losartan in aggiunta alle cure standard verso le cure standard da sole.

È stato analizzato un tempo di 3.4 anni secondo la durata media del follow-up dello studio originario. L'analisi è stata limitata al costo medico diretto e, in particolare, al costo della terapia con losartan e quello legato all'ospedalizzazione per ESRD.

Il costo del losartan è stato stimato sulla base del suo prezzo moltiplicato per il numero di giorni di terapia. Lo studio RENAAL è partito con la dose giornaliera di losartan, 50 o 100 mg (71% dei pazienti con 100 mg), ed è proseguito fino a 42 mesi di osservazione. Il costo del farmaco è stato stimato sulla base del costo attuale di mercato nei Paesi Europei coinvolti e dal prezzo di mercato negli Stati Uniti. Il losartan è attualmente un farmaco fuori brevetto.

Il costo del ricovero è stato calcolato per ogni paziente combinando il numero di giorni con ESRD con il costo della malattia nel tempo. Non sono state considerate altre spese mediche relative alla cura di eventi avversi o l'assunzione di altri farmaci non oggetto dello studio e il costo delle eventuali visite mediche effettuate durante il follow-up.

Durante il follow-up, il 53,5% dei pazienti è stato trattato con losartan e il 46,5% con placebo sono stati aderenti alla terapia.

Il costo totale è risultato ampiamente diverso tra i Paesi: il costo per paziente andava da un minimo di 498,92 € in Germania fino ad un massimo di 563,95 € per gli Stati Uniti. La spesa ospedaliera per ESRD nel gruppo trattato con losartan variava tra 7969,16 € in Germania fino a 13590,87 € per gli Stati Uniti, mentre nel gruppo placebo da 11487,74 € a 18010,32 € rispettivamente.

Il costo totale per paziente, nel periodo di 42 mesi di follow-up, nel gruppo trattato con losartan è stato stimato in 9802,49 €, 11924,07 €, 8468,08 €, 10731,18 €, 14154,82 € in Italia, Francia, Germania, Svizzera e Stati Uniti, rispettivamente.

Inoltre, l'aggiunta di losartan ai trattamenti standard ha determinato una riduzione dei costi in tutti i Paesi analizzati (3602,98 € in Italia, 4531,35 € in Francia, 3019,66 € in Germania, 3949,50 € in Svizzera e 3855,50 € negli Stati Uniti).

La stima effettuata attraverso l'analisi dei risultati non risultava essere sensibile alle variazioni del $\pm 10\%$ del prezzo del losartan e del costo unitario per il ricovero da ESRD; tuttavia è stato dimostrato che l'uso di losartan determina in ogni caso una riduzione dei costi anche considerando un aumento di prezzo del 10%.

Lo studio, secondo gli autori, presenta alcuni limiti: i) i pazienti dello studio RENAAL sono stati scelti in modo specifico per l'analisi e pertanto non rappresentano necessariamente i pazienti della reale pratica medica quotidiana; ii) il costo dei ricoveri è stato analizzato come costo medico diretto, senza considerare i costi associati ad altre visite mediche, assistenza e riabilitazione. Tali costi potrebbero avere effettivamente un grosso impatto sul gruppo placebo che presenta una maggiore incidenza di eventi clinici; iii) l'analisi include solo costi diretti e ignora quelli indiretti imputabili a perdita di tempo e produttività. Lo studio RENAAL ha

coinvolto soggetti in età lavorativa per i quali un cambiamento nello stato di salute ha effetti sulla produttività e questo aspetto potrebbe essere di maggiore impatto nel gruppo placebo a causa della maggiore probabilità di ricovero.

Il trattamento con losartan in pazienti con nefropatia diabetica non solo riduce l'incidenza di ESRD, ma determina anche una riduzione dei costi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Parole chiave: farmacoeconomia, losartan, nefropatia diabetica e terminale

Riferimento bibliografico

De Portu S. et al. Pharmacoeconomic Consequences of Losartan Therapy in Patients Undergoing Diabetic End Stage Renal Disease in EU and USA. Clin Exp Hyperten 2011, 33:174–178.

Associazione tra disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) e il rischio di diabete in pazienti con artrite reumatoide o psoriasi

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Individui affetti da condizioni infiammatorie sistemiche presentano un rischio maggiore di sviluppare patologie cardiovascolari. Tale rischio è correlato all'effetto diretto che l'infiammazione ha sui tradizionali fattori di rischio cardiovascolare come il diabete mellito (DM). Due condizioni infiammatorie sistemiche comuni, l'artrite reumatoide (AR) e la psoriasi, predispongono i pazienti all'insulino-resistenza e quindi al possibile rischio di sviluppare il DM. Il trattamento dell'AR o della psoriasi include l'utilizzo di *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) come gli anti-TNF- α e l'idrossiclorochina, diretti contro la risposta infiammatoria. Diversi studi hanno dimostrato che gli anti-TNF- α determinano un miglioramento dell'insulino-resistenza e che l'uso di idrossiclorochina è associato a una riduzione dell'incidenza di DM. La relazione tra queste condizioni e il DM suggerisce che la soppressione del sistema immunitario indotta dal trattamento con anti-TNF- α e idrossiclorochina possa ridurre il rischio di sviluppare il DM.

Obiettivo del presente studio è stato valutare il rischio relativo (RR) di nuove diagnosi di DM in pazienti affetti da AR o psoriasi trattati con DMARDs, in comparazione al trattamento con farmaci immunosoppressori sistemici non biotecnologici.

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo per reclutare i pazienti affetti da AR o psoriasi. I pazienti sono stati arruolati da un database costituito nel contesto di due programmi di assicurazione sanitaria, in Canada e negli Stati Uniti. I pazienti potenzialmente eleggibili dovevano avere un'età >18 anni e diagnosi di AR o psoriasi accertata da almeno 2 visite distanziate di almeno 7 giorni tra loro e codificata con l'*International Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM 714.x, 696.0 o 696.1)*. Da questo gruppo sono stati esclusi tutti coloro che avevano una precedente diagnosi di DM e coloro per i quali non vi erano evidenze nel database di utilizzo di immunosoppressori sistemici. I pazienti sono entrati a far parte dello studio alla prima modifica del regime terapeutico con DMARDs e dopo che le diagnosi di RA o psoriasi erano state accertate. L'*outcome* principale era rappresentato dalla registrazione di nuove diagnosi di DM. Nel database dello studio non ci sono dati sui livelli di glicemia a digiuno o sui livelli di emoglobina glicata. Per definire primaria la diagnosi di DM è stata necessaria una diagnosi di DM (ICD-9-CM 250.x) associata a una nuova prescrizione di farmaci antidiabetici e la data della prima prescrizione è stata considerata la data d'insorgenza del DM. Sono stati definiti 4 gruppi di trattamento con DMARDs: 1) anti-TNF- α , 2) metotrexato, 3) idrossiclorochina, 4) altri DMARDs non biotecnologici (sulfasalazina, leflunomide, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetile, 6-tioguanina, acitretina, D-penicillamina, sali d'oro). Il gruppo di trattamento con anti-TNF- α includeva: adalimumab, etanercept, e infliximab. I primi tre gruppi non potevano assumere

contemporaneamente farmaci appartenenti ad uno degli altri gruppi con DMARDs biotecnologici, mentre potevano utilizzare DMARDs non biotecnologici. Il gruppo di trattamento con altri DMARDs non biotecnologici (gruppo 4) non poteva contemporaneamente assumere alcun DMARDs biologico; questo gruppo è stato scelto come gruppo di confronto. I pazienti che assumevano contemporaneamente metotrexato e idrossiclorochina sono stati esclusi. Il *follow-up* dello studio ha avuto inizio con l'ingresso dei pazienti in 1 dei 4 gruppi di trattamento. La durata dello studio è stata da Gennaio 1996 a Giugno 2008.

Sono stati identificati 121280 soggetti potenzialmente eleggibili. Da questo gruppo sono stati esclusi i pazienti con precedente diagnosi di DM (n=12996) e coloro per i quali non vi erano evidenze di un trattamento con farmaci immunosoppressori sistemici (n=94379). La coorte finale dello studio era costituita da 13905 partecipanti con 22493 nuovi trattamenti con DMARDs. Le caratteristiche di base dei 4 gruppi di trattamento erano simili per quanto riguarda l'età, il sesso, la condizione immunologica sistemica sottostante, il numero di differenti farmaci usati, l'uso topico di glucocorticoidi, le visite reumatologiche e dermatologiche. I risultati presentati indicano che il tasso d'incidenza del DM calcolato con un intervallo di confidenza (CI) del 95% è risultato più elevato per coloro che sono passati al trattamento con altri DMARDs non biotecnologici e più basso per coloro che hanno utilizzato anti-TNF- α . Sono stati diagnosticati 267 nuovi casi di DM con i relativi tassi d'incidenza per 1000 soggetti/anno, in particolare: tra coloro che hanno usato DMARDs non biotecnologici 55 nuovi casi di DM su 3993 nuovi trattamenti con un IR (incidence rate) pari a 50.2 (47.3-53.2); tra coloro che hanno usato anti-TNF- α 80 nuovi casi su 4623 nuovi trattamenti con IR pari a 19.7 (19.1-20.3); tra coloro che hanno usato metotrexato 82 nuovi casi su 8195 nuovi trattamenti con un IR pari a 23.8 (23.0-24.6); tra coloro che hanno usato idrossiclorochina 50 nuovi casi su 5682 nuovi trattamenti con un IR 22.2 (21.3-23.1). La durata media del follow-up è stata di 5.8 mesi (SD, 8.8). La curva *time-to-event* per DM non corretta per ciascuno dei 4 gruppi di trattamento ha mostrato una sostanziale differenza tra altri DMARDs non biotecnologici (gruppo 4) e ciascuno degli altri 3 gruppi di trattamento (gruppi 1, 2, 3). La valutazione dell'Hazard Ratio (95% di intervallo di confidenza) per DM in pazienti con AR e psoriasi per ciascuno dei 3 gruppi corretti per le caratteristiche di base della popolazione in studio ha suggerito una riduzione del RR di DM comparati con altri DMARDs non biotecnologici pari a: 0.62 (0.42-0.91) per gli anti-TNF- α , 0.77 (0.53-1.13) per metotrexato e 0.54 (0.36-0.80) per idrossiclorochina. L'analisi di sensibilità ha suggerito che l'inizio del trattamento con metotrexato non era associato a una riduzione statisticamente significativa del RR di DM. Questo rischio era invece ridotto tra coloro che avevano assunto anti- del TNF- α e idrossiclorochina per un periodo di oltre 90 giorni dopo l'inizio del trattamento. Una riduzione significativa del RR di DM si è verificata anche tra i pazienti che hanno iniziato il trattamento con anti-TNF- α e idrossiclorochina e che assumevano glucocorticoidi orali o topici. Altre 2 analisi di sensibilità in cui i pazienti hanno proseguito il trattamento per 180 e 360 giorni hanno dato risultati simili. Lo studio presenta alcuni limiti: poiché si tratta di uno studio senza assegnazione *random* dei trattamenti, risulta difficile definire una causalità tra i trattamenti e la riduzione del RR di DM. È, inoltre, possibile che i gruppi di pazienti che hanno assunto anti-TNF- α o idrossiclorochina fossero differenti dal gruppo che ha assunto altri DMARDs non biotecnologici per parametri che non sono stati misurati come l'indice di massa corporea, l'esercizio fisico, la storia familiare e la gravità della malattia.

In conclusione, l'uso di anti-TNF- α o idrossiclorochina, ma non quello di metotrexato, è associato a una riduzione del RR di sviluppare il DM in pazienti affetti da patologie sistemiche infiammatorie come l'AR o la psoriasi. Un miglioramento nel metabolismo glucidico e insulinico e la conseguente riduzione del RR di DM indotto dall'uso di tali farmaci possono suggerire un loro possibile ruolo nella prevenzione e nel controllo del DM in pazienti con AR o psoriasi

Il RR di sviluppare DM in pazienti affetti da RA o psoriasi è più basso per coloro che iniziano un trattamento con anti-TNF- α o idrossiclorochina rispetto ai pazienti che iniziano un trattamento con altri DMARDs non biotecnologici.

Parole chiave: DMARDs, diabete mellito, studio di coorte retrospettivo.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche. Lo studio è stato sponsorizzato da Amgen.

Riferimenti bibliografici: Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011 Jun 22; 305(24):2525-31.

* In relazione alla ICD, il Manuale ICD-9-CM riporta in modo sistematico e secondo precise regole d'uso, la nomenclatura delle diagnosi, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche.

Durate e dispersione dell'intervallo QT in bambini e adolescenti in trattamento con ziprasidone

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Lo ziprasidone, antipsicotico di seconda generazione, efficace nel disturbo bipolare pediatrico, nella sindrome di *Tourette*, nei disturbi pervasivi dello sviluppo e nel disturbo ossessivo compulsivo, a fronte di uno scarso rischio di aumento ponderale e complicanze metaboliche rispetto agli antipsicotici atipici di più ampio uso in adulti e bambini, presenta un maggiore potenziale di prolungamento dell'intervallo QT in un tracciato elettrocardiografico (ECG). Un prolungamento significativo dell'intervallo QT (>500 ms) è un fattore di rischio per aritmie quali torsione di punta, fibrillazione ventricolare e morte improvvisa, rischio ancora maggiore se associato ad un concomitante prolungamento della dispersione di ripolarizzazione intramiocardica (dispersione dell'intervallo QT). È noto infatti che una grande differenza tra la durata del potenziale d'azione in regioni circostanti del miocardio ventricolare aumenta la possibilità di aritmie da rientro fra le aree con ripolarizzazione ritardata e quelle con miociti eccitabili. Uno studio di valutazione post-marketing (*Nemeroff CB, et al. CNS Spectr 2005;10:supp. 1-20*) e un trial clinico (*Strom BL et al. Am J Psychiatry 2010*) precedenti non hanno individuato alcuna correlazione tra ziprasidone e torsioni di punta in età adulta. Un diverso scenario si presenta in ambito pediatrico dove, da 5 studi pubblicati su 102 pazienti trattati con ziprasidone, era emersa una variazione del QT ma nessuna sincope o evento cardiovascolare.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare la durata e la dispersione dell'intervallo QT in 29 adolescenti monitorati durante il trattamento con ziprasidone.

Lo studio osservazionale prospettico è stato condotto tra il 2001 e il 2007 in una coorte pediatrica inserita all'interno dello studio SATIETY (*Second-Generation Antipsychotic Treatment: Indications, Effectiveness and Tollerability in Youth*), in trattamento con antipsicotici per disturbi psicotici e dell'umore e per aggressività.

Sono stati selezionati per lo studio i pazienti di età compresa tra 4 e 19 anni se avevano iniziato il trattamento con ziprasidone entro 7 giorni dalla valutazione basale, sottoposti ad un ECG al basale e con almeno un ECG di monitoraggio. Sono stati esclusi i pazienti con un intervallo QT >500 ms al basale, disturbi alimentari, malattie gravi, in gravidanza, in allattamento e in attesa di trasferimento di residenza al di fuori dall'area entro un mese dall'inizio del trattamento.

I prelievi ematici al fine di misurare la concentrazione plasmatica di ziprasidone e di potassio e gli ECG per valutare la durata e la dispersione dell'intervallo QT sono stati effettuati nello stesso momento, a digiuno e al mattino (tra le 7 e le 11), al basale, a cadenza mensile per i primi tre mesi e trimestrale dopo. La durata del QT è stata corretta per la frequenza cardiaca secondo la formula di Bazett*, mentre la dispersione del QT è stata misurata come la differenza tra il QT più lungo e quello più breve. Come intervallo QT prolungato è stato considerato un intervallo QT > 450 ms o di 60 ms più lungo rispetto a quello misurato al basale. La dispersione del QT era considerata anormale se > 100 ms. Il coefficiente di Pearson è stato utilizzato per misurare la correlazione tra gli outcome (durata del QT e dispersione del QT) e l'esposizione (dose e concentrazioni plasmatiche di ziprasidone e potassemia).

I 29 pazienti pediatrici in studio (55,2% femmine, 48,3% di etnia caucasica) avevano un'età media di 15 anni (SD ±2.9, età dell'adolescenza) e soffrivano principalmente di disturbi

comportamentali distruttivi (55,2%), ADHD (37,9%) e psicosi non specificate (27,6%). In media, sono stati trattati con una dose massima di ziprasidone di 112,8 mg ($\pm 52,3$), mentre la dose media giornaliera piú alta registrata al momento dell'ECG era pari a 89,9 mg ($\pm 52,3$). La differenza tra le dosi è dovuta al fatto che la dose di ziprasidone poteva essere titolata e modificata durante il trattamento. Oltre a ziprasidone, i pazienti erano in trattamento con stabilizzanti dell'umore (41,4%), antidepressivi (17,2%), ansiolitici/ipnotici (13,8%) e psicostimolanti (13,8%).

I pazienti sono stati sottoposti in media a 3 ECG di monitoraggio dopo quello al basale. Al basale, la durata media del QT era 410,5 (± 25) ms e la dispersione era 47,0 ($\pm 24,8$) ms. Durante lo studio è stato registrato un picco medio di durata del QT di 433,4 ($\pm 25,1$) ms e di dispersione del QT pari a 53,1 ($\pm 26,6$) ms. Quando sono state registrate la durata e la dispersione del QT piú lunghe, i pazienti erano in trattamento, rispettivamente, da 47,6 (± 46) giorni e 60,4 ($\pm 73,2$) giorni, in media.

Le variazioni della durata del QT dal basale al picco massimo non erano correlate né alla dose di ziprasidone (29 ECG, $R^2 = 0,0079$, $p = 0,65$) né alle sue concentrazioni plasmatiche (18 ECG, $R^2 = 0,0013$, $p = 0,89$). Sono emersi risultati simili in merito alla correlazione tra le variazioni della durata del QT registrata in tutti gli ECG disponibili e la dose di ziprasidone (78 ECG, $R^2 = 0,0059$, $p = 0,50$) e la sua concentrazione plasmatica (51 ECG, $R^2 = 0,000052$, $p = 0,96$).

Non è stata identificata nessuna correlazione nemmeno tra le variazioni della dispersione del QT dal basale al picco massimo e la dose di ziprasidone (29 ECG, $R^2 = 0,047$, $p = 0,26$) e la sua concentrazione plasmatica (18 ECG, $R^2 = 0,029$, $p = 0,50$). Ugualmente, le variazioni della dispersione del QT registrata in tutti gli ECG disponibili non erano correlate né alla dose di ziprasidone (78 ECG, $R^2 = 0,0040$, $p = 0,79$) né alla sua concentrazione plasmatica (51 ECG, $R^2 = 0,069$, $p = 0,063$). Non sono emerse correlazioni nemmeno tra potassemia e durata del QT (42 ECG, $R^2 = 0,07$, $p = 0,08$) né tra potassemia e dispersione del QT (41 ECG, $R^2 = 0,066$, $p = 0,10$).

Per 7 pazienti (24,1 %) sono state registrate variazioni clinicamente rilevanti della durata e della dispersione del QT. In 5 pazienti (17,2%) è stato osservato prolungamento del QT > 450 ms; uno di questi ha raggiunto una durata del QT > 500 ms ed uno ha avuto un prolungamento del QT oltre 60 ms rispetto al basale. Due pazienti hanno avuto un aumento non significativo della dispersione di oltre 100 ms.

Ziprasidone ha indotto un prolungamento significativo del QT, ma non della sua dispersione, in circa il 25% degli adolescenti in trattamento, indipendentemente dalla dose e dalle sue concentrazioni plasmatiche. Nessun paziente ha sviluppato contemporaneamente i due *outcome*, suggerendo un basso potenziale aritmogeno dello ziprasidone negli adolescenti con ECG nella norma.

Gli autori stessi suggeriscono che tali risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni: il campione è relativamente limitato; gli ECG non sono stati effettuati allo stesso orario del mattino e considerando lo stesso livello di digiuno; i pazienti erano in trattamento con altri farmaci indicati per lo stesso uso; non era presente un gruppo placebo comparatore al fine di evitare bias di misurazione. Tutti gli intervalli QT sono stati misurati da esperti all'oscuro dai valori basali; inoltre, l'utilizzo della formula di Bazett per correggere l'intervallo QT per la frequenza cardiaca potrebbe in generale fornire un intervallo QT piú lungo o piú breve a seconda della frequenza cardiaca. Tuttavia, poiché nello studio la frequenza cardiaca media non varia dal basale al picco massimo del QT, si può dedurre che in questi pazienti con valori basali nella norma le variazioni del QT sono molto probabilmente associate all'uso di ziprasidone.

**La formula di Bazett è una formula ideata da Bazett nel 1920 (Bazett JC. An analysis of time relations of electrocardiograms. Heart 1920; 7: 353-367) in base alla quale il QT corretto (QTc) è uguale al rapporto fra il QT e la radice quadrata dell'intervallo R-R dell'ECG (entrambe le misure vengono espresse in secondi). Da questa formula si evince che il QTc è uguale al QT se la frequenza cardiaca è di 60 al minuto, poiché a questa frequenza l'intervallo RR misura 1 secondo, e la radice quadrata di 1 è 1. Per frequenze maggiori di 60 il QTc è sempre maggiore del QT, mentre per frequenze minori di 60 il QTc è minore del QT.*

Conflitto di interesse: Alcuni autori sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: ziprasidone, durata e dispersione dell'intervallo QT, studio prospettico di coorte in pediatria.

Riferimenti bibliografici

Correll C.U. et al. QT interval duration and dispersion in children and adolescents treated with ziprasidone. *J Clin Psych* 2011; 72 (6):854-60.

Mortalità associata a tiotropio mist inhaler nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva: meta-analisi di studi clinici randomizzati

Dott.ssa Sabrina Montagnani e Dott. Marco Tuccori

La BPCO viene considerata la 4^a causa di morte nel mondo. Il tiotropio, farmaco anticolinergico antimuscarinico a lunga durata d'azione, è approvato per il trattamento sintomatologico nei pazienti con BPCO. L'assunzione di tiotropio per via inalatoria riduce i sintomi della dispnea e il rischio di esacerbazione di questa malattia.

Gli autori hanno condotto una review sistematica e meta-analisi di dati provenienti da studi clinici controllati e randomizzati per valutare il rischio di mortalità associato a tiotropio assunto per via inalatoria tramite il sistema *mist inhaler* in confronto a placebo nei pazienti con BPCO.

Il sistema *mist inhaler* è in grado di produrre un aerosol sotto forma di finissima nebbia, che viene rilasciato più lentamente rispetto ai comparatori con un prolungamento della durata di erogazione. Una ricerca è stata condotta tramite Medline e Embase fino a luglio 2010, utilizzando i termini "tiotropium.mp" e "respimat.mp" dove il suffisso mp indica la ricerca di titoli, abstracts, intestazioni e nome del principio attivo. Per identificare gli studi non pubblicati sono stati inseriti i termini "respimat" e "tiotropium" in alcuni siti web come il registro degli studi clinici di Boehringer Ingelheim (produttore del sistema *mist inhaler*), FDA e ClinicalTrials.gov. Due revisori hanno selezionato in modo indipendente tutti i titoli e gli abstracts che indicavano che lo studio in esame era controllato e randomizzato, valutando l'uso di tiotropio *mist inhaler* nei pazienti con BPCO. Dopo aver ottenuto tutti gli studi potenzialmente rilevanti, gli stessi revisori hanno valutato indipendentemente l'idoneità degli articoli *full-text*. Gli studi rientravano nei criteri di inclusione se: erano controllati, randomizzati, a gruppi paralleli, erano condotti su tiotropio *mist inhaler* vs placebo per il trattamento di BPCO, se il trattamento durava almeno 30 giorni e se fornivano dati numerici sulla mortalità. E' stato utilizzato un protocollo prestabilito, per registrare la posizione e la durata degli studi clinici controllati e randomizzati, la dose e la frequenza di tiotropio *mist inhaler* e placebo, l'età media e il sesso dei partecipanti, la media del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) e l'abitudine al fumo. La misura di esito primario prespecificata è rappresentata da mortalità per qualsiasi causa. Come *end point* secondario post hoc, gli autori hanno valutato i decessi per cause cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus, morte per cause cardiovascolari e morte improvvisa). Attraverso i dati sulle reazioni avverse riportate per ciascun studio, i due revisori hanno estratto indipendentemente e separatamente i dati sulla proporzione di pazienti deceduti. I dati sulla mortalità sono stati estratti dai documenti regolatori e dai registri dell'azienda produttrice per gli studi non pubblicati. I rischi relativi di tutte le cause di mortalità sono stati calcolati utilizzando una meta-analisi ad effetto fisso.

La ricerca ha identificato 57 articoli potenzialmente rilevanti o protocolli di studio relativi a tiotropio *mist inhaler*. Cinque studi clinici randomizzati e controllati sono risultati idonei per l'inclusione (n=6522). Tiotropio *mist inhaler* è stato associato ad un aumento significativo del rischio di mortalità (90/3686 vs 47/2836; rischio relativo: 1,52, 95%CI 1,06-2,16; p=0.02). Sia la dose di 10 µg (RR: 2,15, 95%CI 1,03-4,51; p=0.04) che quella di 5 µg (RR: 1,46, 95%CI 1,01-2,10; p=0.04) di tiotropio *mist inhaler* sono stati associati ad un aumento del rischio di mortalità. Le stime complessive non sono cambiate in modo sostanziale con l'analisi di sensibilità secondo il metodo ad effetto fisso su cinque studi clinici combinati utilizzando il modello ad effetto random (RR: 1,45, 95%CI 1,02-2,07; p=0.04), limitando l'analisi a tre studi clinici ognuno della durata di un anno (RR: 1,50, 95%CI 1,05-2,15), o all'inclusione di dati

aggiuntivi su tiotropio *mist inhaler* provenienti da un altro programma sperimentale (RR: 1,42; 95%CI 1,01-2,00). Il *number needed to treat* per un anno con la dose di 5 µg per osservare un decesso in più, è stato stimato a circa 124 (95%CI 52-5682).

La validità dei risultati complessivi di questo studio è stata rafforzata da alcune caratteristiche dell'analisi:

- 1) I dati utilizzati rappresentano il set completo delle informazioni ottenute in studi clinici a gruppi paralleli di durata superiore a 30 giorni condotti dall'azienda produttrice per tiotropio *mist inhaler* in confronto a placebo, sottomessi all'FDA. Gli studi sono stati condotti in maniera standardizzata da un solo sponsor e il rischio di *bias* era generalmente basso, migliorando la validità del raggruppamento dei dati nella meta-analisi. Gli esiti relativi all'aumento di rischio di morte sono risultati robusti per varie analisi di sensibilità, quali l'uso del modello ad effetto random e l'inclusione di dati preliminari provenienti da un altro studio non pubblicato.
- 2) Le limitazioni di questa analisi riflettono principalmente la qualità dei dati riportati. Ci sono differenze nella popolazione studiata, nelle dosi di tiotropio con il sistema *mist inhaler* e nella durata del *follow-up*. Gli autori non hanno potuto valutare la mortalità per cause specifiche per la mancanza di dettagli dei dati riportati.

Questa meta-analisi ha dimostrato che tiotropio dispensato con *mist inhaler* è associato ad un aumento del rischio di mortalità nei pazienti con BPCO pari al 52% rispetto al placebo, statisticamente significativo. La ricerca ha sollevato la possibilità di un effetto dose-risposta, sebbene i dati al momento disponibili non permettono di trarre conclusioni definitive.

In accordo con le linee guida dell'FDA, gli autori raccomandano ai medici di informare i pazienti dell'aumentato rischio di mortalità e di essere cauti nella prescrizione di tiotropio *mist inhaler*, soprattutto nei pazienti con patologia cardiovascolare nota.

Parole chiave: tiotropio *mist inhaler*, BPCO, meta-analisi

Conflitto di interessi: Un autore ha ricevuto compensi dalla casa farmaceutica Pfizer.

Riferimento bibliografico

Singh S al. *Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ 2011; 342: 3215 doi: 10.1136/bmj.d3215.

Exemestane per la prevenzione del cancro alla mammella nelle donne in postmenopausa: lo studio NCIC CTG MAP.3 (NCIC Clinical Trials Group Mammary Prevention.3)

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Studi clinici hanno dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi, steroidei e non, sono più efficaci nel ridurre l'incidenza di cancro alla mammella primario controlaterale rispetto al tamoxifene. Modelli preclinici e studi clinici hanno suggerito che l'exemestane, a causa dei suoi effetti antiestrogenici, come quello sul riassorbimento osseo dovuto alla sua debole attività androgenica, può essere un buon candidato per la prevenzione del cancro alla mammella.

Scopo di questo studio, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e condotto in Canada, Stati Uniti, Francia e Spagna, è stato valutare l'effetto dell'exemestane nella prevenzione del cancro alla mammella invasivo nelle donne in postmenopausa.

Lo studio è stato *event-driven* (studio basato sugli eventi), con una durata massima programmata di 5 anni o fino al manifestarsi di un evento alla mammella, di una neoplasia, di un evento cardiovascolare o di inaccettabile tossicità. Sono state dichiarate eleggibili donne di

età ≥ 35 anni in postmenopausa e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 60 anni, *Gail risk score** $\geq 1,66\%$, precedente iperplasia lobulare/duttale atipica o carcinoma lobulare/duttale *in situ* trattato con mastectomia. È stato permesso alle pazienti di proseguire le precedenti terapie ormonali per la menopausa, quali estrogeni (con o senza progestinici), analoghi dell'LHRH, inibitori della prolattina, antiandrogeni o modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni, tranne nei tre mesi di randomizzazione. Sono state dichiarate non eleggibili le donne in premenopausa, con un precedente cancro alla mammella o carcinoma duttale *in situ* trattato con lumpectomia, portatrici dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, con storia di altre neoplasie (ad eccezione del tumore della pelle non melanoma, del cancro della cervice *in situ* trattato o di altri tumori solidi trattati, con nessuna evidenza di malattia a 5 anni), con ipotiroidismo o ipertiroidismo non controllato o con malattie epatiche croniche.

L'*outcome* primario è stato l'incidenza di cancro alla mammella invasivo. Gli *endpoint* secondari sono stati l'incidenza combinata di cancro alla mammella invasivo e non (carcinoma duttale *in situ*); l'incidenza di cancro alla mammella invasivo negativo per i recettori degli estrogeni, dei progestinici e HER2/neu; l'incidenza della combinazione di iperplasia duttale atipica, iperplasia lobulare atipica e carcinoma lobulare *in situ*; il numero di biopsie mammellari; le fratture; gli eventi avversi cardiovascolari, compresa la morte per infarto del miocardio o per coronaropatie croniche; l'incidenza complessiva di altre neoplasie; il profilo degli effetti collaterali e di sicurezza e la qualità della vita in relazione sia allo stato di salute generale che specificatamente alla menopausa.

Le analisi cliniche, che sono state effettuate 6 e 12 mesi dopo la randomizzazione e poi annualmente, includevano la visita con palpazione della mammella, la registrazione dei medicinali assunti contemporaneamente, dei sintomi, degli eventi avversi e la valutazione della qualità della vita. La mammografia è stata effettuata entro i 12 mesi precedenti la randomizzazione e ogni 12 mesi durante e dopo il trattamento.

Tra febbraio 2004 e marzo 2010, 4560 donne (età media 62,5 anni e *Gail risk score* mediano 2,3%) sono state randomizzate a exemestane ($n=2285$) 25 mg/die o placebo ($n=2275$), somministrati per os dopo colazione. I due gruppi sono risultati bilanciati per razza, BMI e fattori di rischio per il cancro alla mammella. Tra le donne arruolate nello studio i maggiori fattori di rischio sono stati l'età ≥ 60 anni (49%), un *Gail risk score* $>1,66$ (40%), la storia di iperplasia duttale/lobulare e di carcinoma *in situ* lobulare/duttale trattato con mastectomia (11%).

Al 5 novembre 2010, data di *cutoff* clinico, 735 (32,8%) donne del gruppo exemestane e 646 (28,7%) di quello placebo non assumevano più il farmaco in studio. Le principali ragioni per l'interruzione del trattamento sono stati gli effetti tossici (15,4% nel gruppo exemestane vs 10,8% nel gruppo placebo, $p<0,001$) e il rifiuto da parte del paziente (6,9% vs 6%, $p=0,22$).

Dopo 35 mesi di *follow-up* (range 0-63,4) sono stati diagnosticati 43 tumori alla mammella invasivi (37 duttali e 6 lobulari): 11 nel gruppo exemestane e 32 in quello placebo (incidenza annuale, rispettivamente 0,19% e 0,55%; HR 0,35, 95% IC, 0,18-0,70).

La maggior parte dei tumori è risultata positiva per il recettore degli estrogeni, HER2/neu-negativa e linfonodo negativa. L'incidenza annuale di cancro alla mammella invasivo e carcinoma duttale *in situ* è stata dello 0,35% nel gruppo exemestane vs 0,77% in quello placebo (HR 0,47, 95% IC, 0,27-0,79). La combinazione di carcinoma lobulare *in situ*, iperplasia duttale e lobulare atipica si è verificata in 4 e 11 donne rispettivamente nei gruppi exemestane e placebo (HR 0,36, 95% IC, 0,11-1,12).

Per l'exemestane il *Number Needed to Treat* per prevenire 1 caso di cancro alla mammella invasivo è risultato di 94 in 3 anni e 26 in 5 anni, ma poche donne hanno completato i 5 anni di terapia.

Sintomi ed eventi avversi si sono verificati nell'88% delle donne trattate con exemestane vs 85% di quelle trattate con placebo ($p=0,003$). Artrite ($p=0,01$) e vampate di calore ($p<0,001$) sono risultate più comuni nel gruppo exemestane. Non si sono osservate significative differenze tra i due gruppi per quanto riguarda le fratture scheletriche, gli eventi cardiovascolari, altri tipi di neoplasie o le morti relative al trattamento. Sono state osservate minime differenze nella qualità della vita dei pazienti.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che l'exemestane ha ridotto del 65% (da 0,55% a 0,19%) l'incidenza relativa di cancro alla mammella invasivo in donne in postmenopausa. II

farmaco ha anche ridotto il rischio delle lesioni che precedono il cancro alla mammella (carcinoma duttale/lobulare in situ, iperplasia duttale/lobulare atipica) suggerendo un'ulteriore possibile riduzione dell'incidenza di cancro invasivo durante un follow-up a lungo termine. Durante i 3 anni di follow-up non si sono osservati effetti tossici gravi, ma solo minime variazioni nella qualità della vita dei pazienti. Sarebbero importanti ulteriori studi a supporto e conferma di questi risultati.

L'exemestane ha anche ridotto i tumori HER2-positivi, tipologia con prognosi infausta. I sintomi relativi alla menopausa sono stati frequenti in tutte le donne arruolate, ma più comuni in quelle in trattamento con exemestane.

Lo studio presenta alcuni limiti, tra cui un *follow-up* mediano (3 anni) relativamente breve e un piccolo numero totale (66) di eventi alla mammella. Tuttavia, gli autori evidenziano come dai risultati emerga un profilo beneficio/rischio positivo e un marcato effetto preventivo dell'exemestane.

Parole chiave: exemestane; cancro alla mammella; RCT

Conflitto di interessi: lo studio è stato finanziato dalla Pfizer che ha anche fornito l'exemestane, dalla *Canadian Cancer Society Research Institute*, dai *Canadian Institutes for Health Research* e dalla *Avon Foundation*.

Bibliografia: Goss P.E. et al., Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *NEJM* 2011;364:2381-2391.

**Esprime la possibilità, in percentuale, di sviluppare cancro alla mammella nei successivi 5 anni di vita. Il modello di Gail è uno strumento basato su un modello statistico che usa alcuni parametri della storia personale della donna (quali l'età, il numero di parenti di primo grado con tumore alla mammella, l'età al menarca e alla prima gravidanza a termine, il numero di pregresse biopsie mammarie, l'eventuale diagnosi di iperplasia atipica e la razza) per stimare il rischio di sviluppare cancro alla mammella nei successivi 5 anni e nell'arco della vita.*

Un Gail score di 1,66% indica una possibilità di 1,66 su 100 di sviluppare cancro alla mammella invasivo nei prossimi 5 anni.

Prevenzione dei tumori alla vescica dopo nefro-ureterectomia in pazienti affetti da carcinoma uroteliale primitivo delle vie urinarie superiori: un trial clinico prospettico, randomizzato e multicentrico sull'utilizzo postoperatorio di una singola dose intravesicale di mitomicina C (One dose mitomycin C - ODMIT-C - trial)

A cura del Dott. Giuseppe Nocentini

Il 40% dei pazienti affetti da carcinoma uroteliale primitivo delle vie urinarie superiori (*Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: UUTUC*) sviluppano tumore della vescica, molto probabilmente a causa della disseminazione delle cellule tumorali in vescica attraverso l'urina. Alcuni trial clinici non randomizzati hanno dimostrato una diminuzione dell'incidenza di tumore alla vescica in seguito ad un trattamento chemioterapico intravesicale in dose singola. Al contrario, un altro trial, sempre non randomizzato, non ha evidenziato l'utilità di dosi ripetute di chemoterapico intravesicale.

Scopo dello studio è verificare se una singola dose intravesicale di mitomicina C diminuisce l'incidenza di tumore alla vescica dopo nefro-ureterectomia in pazienti affetti da UUTUC in uno studio clinico randomizzato multicentrico.

I pazienti sono stati randomizzati a partire da luglio 2000 fino a dicembre 2006. Lo studio in aperto, è prospettico e multicentrico ed ha coinvolto 46 centri inglesi che hanno arruolato 284 pazienti. Il follow-up è durato 1 anno. Sono stati reclutati nello studio pazienti che dovevano subire una nefro-ureterectomia per sospetto UUTUC, non affetti da tumore della vescica (tumore contemporaneo all'UUTUC o in anamnesi). Non era richiesta una prova istologica della

diagnosi di UUTUC prima dell'intervento e 20 pazienti randomizzati sono stati esclusi dallo studio proprio perchè l'analisi istologica del pezzo operatorio ha escluso la presenza di tumore (7 pazienti) o ha dimostrato la presenza di un tumore diverso dall'UUTUC (13 pazienti). Non è stata scelta una specifica tecnica per l'asportazione dell'UUTUC, lasciando libero il chirurgo di intervenire con la tecnica preferita.

Dopo l'intervento di asportazione, i pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi: i pazienti del primo gruppo hanno ricevuto un trattamento standard, i pazienti del secondo gruppo sono stati trattati con una singola dose intravesicale di mitomicina C (40 mg in 40 ml di salina, per 1 ora) immediatamente prima della rimozione del catetere (7-10 giorni dopo l'intervento). Questo ritardo nella somministrazione del farmaco dopo l'intervento è stato scelto per minimizzare il rischio di stravaso. L'età media dei pazienti dei due gruppi: senza trattamento (no MMC) e con trattamento (MMC) è risultata sovrapponibile: 71 vs 70 anni. La distribuzione dei pazienti relativamente al grado e alla stadiazione del tumore è risultata abbastanza bilanciata anche se nel gruppo MMC i tumori di alto grado erano 50, contro i 42 del gruppo no MMC. I pazienti sono stati sottoposti a cistoscopia 3, 6 e 12 mesi dopo l'intervento chirurgico.

Dei 140 pazienti randomizzati nel gruppo no MMC, sono stati analizzati 115 pazienti perché non erano affetti da UUTUC (n=9), sono morti subito dopo l'intervento (n=3) o hanno presentato violazioni del protocollo (n=7). Inoltre 2 pazienti hanno ricevuto la mitomicina nonostante fossero inclusi nel gruppo no MMC e per 4 pazienti non sono stati forniti dati o sono stati forniti dati insufficienti. Dei 115 pazienti analizzati nell'analisi "intention to treat" (ITT), 20 non hanno completato il follow-up: 3 sono morti, 4 sono usciti dal protocollo per iniziare una chemioterapia sistemica e 13 non hanno completato il follow-up. Dei 144 pazienti randomizzati nel gruppo MMC, sono stati analizzati 105 pazienti: alcuni dei pazienti esclusi dallo studio non erano affetti da UUTUC (n=11), altri sono morti subito dopo l'intervento (n=3), altri hanno presentato violazioni del protocollo (n=4). Inoltre 15 pazienti non hanno ricevuto la mitomicina nonostante fossero inclusi nel gruppo MMC e per 6 pazienti non sono stati forniti dati. Dei 105 pazienti analizzati nell'analisi ITT, 13 non hanno completato il follow-up: 5 sono morti, 4 sono usciti dal protocollo per iniziare una chemioterapia sistemica o in seguito ad una progressione clinica rapida e 3 non hanno completato il follow-up.

L'end-point primario dello studio è stata l'incidenza di tumore vescicale nei 12 mesi seguenti l'intervento chirurgico d'asportazione del tumore. Secondo l'analisi ITT, nei pazienti del gruppo no MMC è stato osservato tumore della vescica nel 27% dei casi (32 dei 119 pazienti) e in quelli MMC è stato osservato tumore della vescica nel 17% dei casi (21 dei 120 pazienti). La differenza si avvicina alla significatività ma non è significativa ($p=0.055$). Mentre la differenza di incidenza nell'analisi "per protocol" risulta significativa ($p=0.03$, 27% vs 16%). Prescindendo dal trattamento, l'incidenza di tumore alla vescica è molto più alta nei pazienti con tumori moderatamente differenziati o poco differenziati (25% e 22% rispettivamente) che non nei tumori ben differenziati (6%). Nessun evento avverso grave è stato segnalato e, in generale, il trattamento è stato ben tollerato, tuttavia 5 pazienti hanno richiesto di interrompere il trattamento con mitomicina prima dell'ora prevista.

Lo studio presentato è il trial randomizzato più numeroso relativo al trattamento chemioterapico post-operatorio del paziente affetto da UUTUC. I dati presentati suggeriscono che il trattamento con mitomicina C riduce del 40% il rischio di insorgenza di un tumore vescicale nell'anno successivo all'intervento chirurgico, anche se la significatività è al limite, a causa del numero di pazienti relativamente piccolo. Questi dati sono in accordo con pubblicazioni precedenti, che hanno dimostrato la riduzione di insorgenza del tumore vescicale del 40% dopo trattamento chemioterapico endovesicale in pazienti che subiscono una resezione transureterale di un tumore vescicale (TURBT), confermando l'efficacia di un trattamento chemioterapico locale nella prevenzione della disseminazione tumorale.

Un punto importante in questo studio è la scelta del momento della somministrazione del chemioterapico: gli autori sottolineano che, a differenza delle pubblicazioni precedenti, nelle quali veniva somministrato il chemioterapico entro poche ore dall'intervento, la scelta di attendere 7-10 giorni permette l'utilizzo della mitomicina. Questa scelta è stata fatta ritenendo che verosimilmente la vescica cicatrizza in una settimana e, quindi, il farmaco non viene a contatto con la lesione chirurgica e non rischia di raggiungere tessuti extraperitoneali o il peritoneo. Nel caso la mitomicina raggiunga il peritoneo, gli effetti, infatti, sono potenzialmente letali. Una criticità a questo proposito è che se il tumore della vescica derivasse dalla disseminazione delle cellule durante l'intervento, l'attesa di 7-10 giorni non prevenirebbe la

disseminazione delle cellule tumorali. I ricercatori hanno tuttavia ritenuto che la sicurezza del paziente fosse un obiettivo cruciale e dunque si sono assunti il rischio potenziale di una diminuita efficacia rispetto al trattamento anticipato, effettuato, ad esempio, dopo TURBT.

Il trattamento dei pazienti affetti da UUTUC moderatamente o poco differenziati con una singola dose intravesicale di mitomicina C riduce l'incidenza di insorgenza di tumore della vescica di circa il 40%, con il "number needed to treat" di 9 a 1. Al contrario, i pazienti affetti da UUTUC ben differenziato non devono essere trattati, fatta eccezione per i tumori multifocali, dal momento che l'incidenza di tumore alla vescica è molto bassa in questo gruppo.

Parole chiave: Mitomicina C, carcinoma uroteliale primitivo delle vie urinarie superiori, RCT

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Riferimenti bibliografici

O'Brien T et al. Prevention of Bladder Tumours after Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Prospective, Multicentre, Randomised Clinical Trial of a Single Postoperative Intravesical Dose of Mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol.* 2011 Jun 12. [Epub ahead of print].

Gli effetti della riduzione del colesterolo LDL con simvastatina più ezetimibe nei pazienti con nefropatia cronica (Study of Heart and Renal Protection, SHARP): uno studio randomizzato controllato contro placebo

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La nefropatia cronica è associata ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari, tuttavia, sono poco conosciuti gli approcci di prevenzione di queste malattie nei pazienti nefropatici.

Il trial SHARP ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della riduzione di colesterolo LDL in più di 9000 pazienti con nefropatia. Per ottenere una riduzione media del colesterolo LDL di circa 1 mmol/L senza l'uso di alte dosi di statine (che sono associate ad un aumentato rischio di miopatia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale), è stata combinata una bassa dose di una statina (simvastatina 20 mg/die) con un inibitore dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe 10 mg/die).

Lo studio SHARP è uno studio clinico randomizzato in doppio cieco che ha incluso 9270 pazienti con nefropatia cronica (3023 pazienti in dialisi), senza anamnesi positiva per infarto del miocardio o rivascolarizzazione coronarica. Sono stati ammessi allo studio pazienti di età ≥ 40 anni, che presentavano nefropatia cronica con più di una precedente valutazione della creatinina sierica o plasmatica di almeno 150 $\mu\text{mol/L}$ (1,7 mg/dL) negli uomini o 130 $\mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/dl) nelle donne, sia in dialisi che non. Sei settimane prima della randomizzazione è stato condotto uno studio in singolo cieco per identificare i potenziali pazienti che avrebbero potuto essere esclusi prima della randomizzazione, con un conseguente miglioramento della sensibilità statistica.

Al termine di questo periodo di run-in, i pazienti (n=9438) sono stati randomizzati a: simvastatina 20 mg/die più ezetimibe 10 mg/die (n=4193); simvastatina 20 mg/die (n=1054); placebo (n=4191). Questa suddivisione è stata svolta per valutare la sicurezza dell'aggiunta di ezetimibe alla simvastatina durante il primo anno di trattamento. I pazienti a cui era stata assegnata inizialmente solo simvastatina sono stati poi ri-randomizzati dopo 1 anno a simvastatina 20 mg/die + ezetimibe 10 mg/die verso placebo (n=886, 168 pazienti sono usciti dallo studio). Al momento dell'inizio dell'analisi, quindi, i pazienti nel braccio simvastatina più ezetimibe sono diventati 4650, mentre il braccio placebo comprendeva 4620 pazienti. Tra i gruppi randomizzati tutte le variabili erano ben bilanciate. L'età media era di 62 anni (SD 12), 5800 (63%) erano di sesso maschile, la pressione sanguigna media era di 139/79 mmHg,

l'indice di massa corporea medio era di 27 (SD 6) kg/m², 2.094 (23%) avevano diagnosi di diabete e 1393 (15%) avevano una storia di malattia vascolare (angina, ictus o malattia vascolare periferica). Le concentrazioni plasmatiche medie totali di colesterolo non a digiuno sono state pari a 4,9 (SD 1,2) mmol/L per il colesterolo totale, 2,8 (SD 0,9) mmol/L per il colesterolo LDL, 1,1 (SD 0,3) mmol/L per il colesterolo HDL e 2.3 (SD 1.7, IQR 1,3 -2 8) mmol/L per i trigliceridi. Nell'analisi intention-to-treat sono stati confronti gli effetti di circa i due terzi dei partecipanti che avevano avuto un trattamento quotidiano per la riduzione del colesterolo-LDL, che ha determinato una differenza media di colesterolo LDL pari a 0,85 mmol/L (SE 0,02). Durante il periodo di cure programmate, sono stati rilevati 526 (11,3%) eventi aterosclerotici maggiori (infarto del miocardico non fatale o morte coronarica, ictus non emorragico o rivascolarizzazione arteriosa) tra i 4650 pazienti del braccio simvastatina più ezetimibe rispetto ai 619 (13,4%) tra i 4620 del braccio placebo placebo, corrispondente ad una riduzione proporzionale significativa del 17% (RR 0,83, IC 95% 0,74 -0 94; log-rank p = 0,0021).

Un minor numero di pazienti, tuttavia non significativo, del braccio simvastatina più ezetimibe ha avuto un infarto non fatale del miocardio o è morto per malattia coronarica (213 [4,6%] vs 230 [5,0%]; RR 0,92, IC 95% 0,76 -1 11, p = 0,37). Vi è stata una significativa riduzione dell'infarto non-emorragico (131 [2,8%] vs 174 [3,8%]; RR 0,75, 95% CI 0.60 -0 94, p = 0,01) e delle procedure di rivascolarizzazione arteriosa (284 [6.1%] vs 352 [7,6%]; RR 0,79, IC 95% 0,68 -0 ° 93; p =0,0036). Dopo ponderazione per riduzioni sottogruppo specifiche del colesterolo LDL, non è stata rilevata chiara evidenza di una differenza nei principali eventi aterosclerotici rispetto ai valori medi in nessuno dei sottogruppi esaminati ed in particolare i valori erano simili nei pazienti dializzati e non.. Il rischio di miopatia è stato rilevato solo su 2 per 10000 pazienti all'anno di trattamento con questa associazione (9 [0.2%] vs 5 [0.1%]). Non sono state rilevate delle evidenze sul rischio di aumento di epatite (21 [0,5%] vs 18 [0.4%]), calcoli biliari (106 [2,3%] vs 106 [2,3%]), cancro (438 [9,4%] vs 439 [9,5%]), p = 0,89) e per una qualsiasi causa non vascolare (668 [14,4%] vs 612 [13,2%]), p = 0,13).

I risultati dello studio SHARP mostrano che la riduzione del colesterolo LDL con la combinazione di simvastatina più ezetimibe riduce il rischio di eventi aterosclerotici in una vasta gamma di pazienti con nefropatia cronica. Considerando le persone senza malattie renale, la riduzione proporzionale degli eventi aterosclerotici importanti causata da una riduzione assoluta del colesterolo LDL è stata rilevata ampiamente simile, a prescindere da età, sesso, diabete, storia di malattia vascolare, e profilo lipidico. I risultati dello studio SHARP sono stati rilevanti nella maggior parte dei pazienti con nefropatia cronica.

Confrontando i risultati di questo studio con quelli dei precedenti studi sulle statine nei pazienti con disturbi renali, gli autori ipotizzano che l'assenza di riduzione significativa nelle prime sperimentazioni possa essere dovuta al numero limitato di pazienti e alla percentuale più bassa di eventi vascolari negli *outcome* primari che erano correlati all' aterosclerosi e, quindi, prevenibili con la riduzione del colesterolo LDL.

Lo studio SHARP non ha avuto il potere sufficiente di valutare gli effetti degli eventi aterosclerotici importanti separatamente in pazienti in dialisi e non-dialisi.

Inoltre, dal momento che circa un terzo dei pazienti che non erano in dialisi a livello basale ha iniziato la dialisi durante il trial, gli effetti di simvastatina più ezetimibe nel sottogruppo in dialisi sono stati rinforzati dai risultati favorevoli nel sottogruppo non in dialisi.

La riduzione del colesterolo LDL con simvastatina 20 mg/die + ezetimibe 10 mg/die riduce l'incidenza di eventi aterosclerotici in pazienti con nefropatia cronica, senza aumento di incidenza di effetti collaterali quali miopatie.

Parole chiave: Ezetimibe+simvastatina, colesterolo LDL, RCT

Conflitti d'interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, dall'Australian National Health and Medical Research Council, dal British Heart Foundation e dal UK Medical Research Council. Lo studio è stato tuttavia iniziato, condotto ed interpretato in modo indipendente rispetto al principale finanziatore.

Riferimento bibliografico

Baigent C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with

chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.

Studio nazionale di coorte relativo all'uso orale o depot di antipsicotici dopo la prima ospedalizzazione per schizofrenia

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

I dati presenti in letteratura sull'efficacia degli antipsicotici nelle fasi precoci della schizofrenia sono scarsi: dopo il trattamento della fase acuta del primo episodio psicotico le linee guida suggeriscono la prosecuzione della terapia di mantenimento sino ad un anno dall'evento; i pareri relativi alla durata totale del trattamento in pazienti asintomatici sono, invece, discordanti.

Nel presente lavoro gli autori hanno valutato, in pazienti ricoverati per il primo episodio psicotico e dimessi con la diagnosi di schizofrenia, il rischio di riospedalizzazione, la compliance terapeutica e le cause che hanno portato all'interruzione del trattamento, la mortalità in pazienti che hanno assunto o meno antipsicotici e nei pazienti a cui erano state prescritte formulazioni depot o orali equivalenti. Si è, inoltre, comparata l'efficacia degli antipsicotici più comunemente impiegati in clinica.

Si tratta di uno studio di coorte caso controllo basato su registro finlandese su soggetti d'età compresa fra 16 e 65 anni, con prima diagnosi di schizofrenia (ICD-10 codice F20), a seguito di ospedalizzazione, nel periodo 2000-2007 e con prescrizione di antipsicotici (ATC codice N05A) nei sei mesi precedenti il ricovero. Il registro da cui sono stati estrapolati i dati è il *Finnish National Hospital Discharge Register* amministrato dal *National Institute for Health and Welfare*. Il *follow-up* ha avuto inizio per ciascun paziente al momento della dimissione (il ricovero ospedaliero considerato è quello in cui è stata posta per la prima volta diagnosi di schizofrenia) ed è terminato il 31 dicembre 2007.

Gli *outcome* sono stati: il rischio di interruzione per tutte le cause del trattamento antipsicotico prescritto alla prima diagnosi di schizofrenia; il rischio di riospedalizzazione per schizofrenia; il rischio di morte.

Dei 2.588 pazienti (età media 37,8 anni; 62% di sesso maschile), a 1.507 pazienti (58,2%) è stato prescritto un antipsicotico nei primi 30 giorni successivi alla dimissione e 1.182 (45,7%; 95% CI 43,7-47,6) hanno proseguito il trattamento 30 o più giorni dopo il ricovero; per i rimanenti soggetti della coorte non si è ritenuta opportuna la prescrizione di alcun antipsicotico alla dimissione oppure l'assunzione non è stata protratta per più di 30 giorni. Durante il *follow-up*, 1.394 pazienti hanno interrotto la terapia (si sono considerati i farmaci assunti per la prima volta dai paziente lungo tutto il corso del *follow-up*) per le seguenti ragioni: il 50,6% (n=705) per modifiche della terapia con un altro antipsicotico, il 34,3% (n=478) per scarsa compliance, il 14,8% (n=207) per riospedalizzazione e lo 0,3% (n=4) perché deceduti. Il confronto fra somministrazione depot (età media 46,4 anni; durata media della prima ospedalizzazione 95,9 giorni) e corrispondenti orali (età media 39,8 anni; durata media della prima ospedalizzazione 63,5 giorni) ha evidenziato che il rischio di interrompere il trattamento (HR 0,41; 95% CI 0,27-0,61) e di riospedalizzazione (HR aggiustato 0,36; 95% CI 0,17-0,75; p=0,007) sono inferiori per i pazienti trattati con formulazioni depot rispetto a quelli che ricevono lo stesso farmaco per via orale. In particolare, per l'aloiperidolo, la perfenazina e il risperidone, la formulazione depot è associata ad un minor rischio statisticamente significativo di riospedalizzazione rispetto alla formulazione orale ad un rischio di interruzione della terapia che è del 59% inferiore rispetto alla formulazione orale (HR=0.41, 95% CI 0,27-0,61, p < 0,0001). Fra i farmaci assunti per via orale, clozapina (HR aggiustato 0,48; 95% CI 0,31-0,76) ed olanzapina (HR aggiustato 0,54; 95% CI 0,40-0,73) sono gli antipsicotici associati al minor rischio di riospedalizzazione rispetto al risperidone. L'impiego cronico in terapia di un antipsicotico risulta essere associato ad un minor rischio di mortalità (HR aggiustato 0,45; 95% CI 0,31-0,67) rispetto al mancato impiego di qualsiasi terapia. A causa del ridotto numero di decessi (160 durante l'intero periodo di *follow-up*) non è stato possibile dimostrare una differenza

statisticamente significativa in termini di mortalità fra i diversi antipsicotici impiegati in clinica. Gli HR sono stati aggiustati per gli effetti delle variabili sociodemografiche e cliniche. Questo è il primo studio di aderenza e comparazione d'efficacia di specifici trattamenti antipsicotici in una popolazione non selezionata di pazienti ricoverati per il primo episodio psicotico e dimessi con la diagnosi di schizofrenia. Il fatto che i dati elaborati abbiano evidenziato che per più della metà dei soggetti non si sia ritenuta opportuna la prescrizione di alcun antipsicotico alla dimissione o che l'assunzione non sia stata protratta per più di 30 giorni, non si ritiene sia dovuto ad un *bias* nella selezione dei pazienti inclusi nella coorte: la popolazione dello studio comprende, infatti, tutti i pazienti in Finlandia con una prima ospedalizzazione per schizofrenia. Poiché non sono disponibili dati relativi al solo impiego ospedaliero di farmaci e, in Finlandia, la prescrizione ambulatoriale non è obbligatoria, i risultati del presente lavoro possono essere generalizzati solo a quei pazienti che hanno assunto un antipsicotico previa prescrizione medica. In due precedenti studi clinici, il tasso di interruzione del trattamento cronico per tutte le cause è stato stimato pari al 74% a 18 mesi (studio CATIE, Lieberman JA et al., NEJM 353: 1209-1223, 2005) ed al 42% a 12 mesi (studio EUFEST, Kahn R Set al., Lancet 371: 1085-1097, 2008); mentre a 2 mesi in entrambi i casi era sostanzialmente al di sotto del 50%, inferiore cioè a quella osservata dagli autori. Ciò potrebbe essere dovuto alla selezione ed al follow-up dei pazienti: nel mondo reale, al di fuori di uno studio, i pazienti possono essere meno motivati e collaboranti, oltre al fatto che il *follow-up* è necessariamente meno intensivo rispetto a quello di uno studio clinico. L'elevata età media dei pazienti della coorte è da attribuirsi al fatto che, verosimilmente, ciascuno di loro ha manifestato sintomi psicotici negli anni precedenti il ricovero, trattati per brevi periodi con psicofarmaci: l'esclusione di coloro i quali avessero ricevuto prescrizioni nei 6 mesi precedenti il ricovero non si è dimostrata, quindi, sufficiente. Riguardo al minor rischio di riospedalizzazione grazie all'impiego di formulazioni depot, i pareri in letteratura sono discordanti; molti studi clinici non hanno, infatti, evidenziato alcuna differenza in tali termini fra le due modalità di somministrazione: occorre però sottolineare, come già accennato sopra, che i pazienti di uno studio clinico hanno miglior compliance rispetto a quelli del mondo reale; in tal senso le formulazioni depot possono costituire un vantaggio. Una recente metanalisi⁺ non ha riscontrato, in disaccordo con quanto riferito dagli autori, differenze significative fra antipsicotici atipici e convenzionali; mentre gli studi CATIE ed EUFEST confermano che l'uso di clozapina ed olanzapina in formulazione orale è associato ad un miglior *outcome*.

Solo una piccola percentuale di pazienti dimostrano un'adeguata aderenza al trattamento cronico, prescritto in occasione del primo ricovero per schizofrenia, a 60 giorni dalla dimissione. L'impiego delle somministrazioni depot è stato correlato ad un minor rischio di riospedalizzazione rispetto ai corrispondenti orali. Fra gli antipsicotici somministrati per via orale, clozapina ed olanzapina sono risultati gli antipsicotici associati ad un miglior outcome. L'impiego di un qualsiasi antipsicotico diminuisce la mortalità.

⁺ Crossley NA et al. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 Jun; 196(6): 434-9.

Parole chiave: schizofrenia; antipsicotici orali/depot; studio di coorte.

Conflitti d'interesse: alcuni autori hanno avuto compensi e/o finanziamenti da case farmaceutiche, che comunque non hanno contribuito al finanziamento del presente lavoro.

Bibliografia:

Tiihonen J et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011 Jun; 168(6): 603-9. Epub 2011 Mar 1.

L'uso di farmaci soppressori della secrezione acida e il rischio di sanguinamento gastrointestinale in pazienti ricoverati

A cura del Dott. Gianluca Miglio

I farmaci soppressori della secrezione acida sono somministrati ai pazienti critici per prevenire i sanguinamenti del tratto gastrointestinale (GI) correlati allo stress. In questo contesto sono stati ben caratterizzati sia l'incidenza dei sanguinamenti GI sia l'effetto di questi farmaci su questa complicanza. Gli stessi farmaci sono altresì spesso somministrati, per il medesimo scopo, ai pazienti ricoverati, non in unità di terapia intensiva (UTI), nonostante siano scarsi i dati disponibili sia sull'incidenza dei sanguinamenti GI in questa popolazione di pazienti sia sull'eventuale beneficio di questi farmaci e le linee guida attuali sconsigliano il ricorso di *routine* alla soppressione della secrezione acida a scopo profilattico in questi pazienti.

Lo studio, farmacoepidemiologico di coorte, ha esaminato l'incidenza dei sanguinamenti GI e l'effetto dei farmaci soppressori della secrezione acida su questa complicanza in una popolazione di pazienti ricoverati non critici.

Sono stati esaminati i ricoveri avvenuti in un grande centro medico di Boston tra il 1 gennaio 2004 e il 31 dicembre 2007. Nell'analisi sono stati inclusi solo i ricoveri della durata di almeno 3 giorni, che hanno riguardato pazienti adulti (età ≥ 18 anni), mentre sono stati esclusi i ricoveri con diagnosi primaria di sanguinamento GI. L'esposizione ai farmaci soppressori della secrezione acida è stata definita in base alle dispensazioni dalla farmacia di inibitori della pompa protonica (IPP) o di antagonisti al recettore H_2 dell'istamina.

L'*outcome* primario è stato il verificarsi di sanguinamento GI in ospedale, ma non in UTI, definito come qualsiasi sanguinamento GI manifesto (ematemesi, aspirato nasogastrico contenente materiale "fondo di caffè", melena, o ematochezia) che si è verificato dopo oltre 24h dal ricovero. Per identificare i casi sono state esaminate le cartelle cliniche relative a tutti i ricoveri che riportavano diagnosi secondarie coerenti con la definizione dell'*outcome* (in base ai codici di dimissione ICD-9-CM). L'*outcome* secondario è stato il sanguinamento GI clinicamente significativo, definito come sanguinamento primario con la necessità aggiuntiva del ricorso a procedura endoscopica superiore o a trasfusione di almeno 2 unità di sacche di emazie (in base ai codici di procedura ICD-9-CM).

L'analisi ha inizialmente considerato 79287 ricoveri. L'età mediana dei pazienti è stata 56 anni (18-107 anni); i maschi sono stati il 41%. I farmaci soppressori della secrezione acida sono stati richiesti nel 59% dei ricoveri; l'81% ha ricevuto IPP, il 29% antagonisti al recettore H_2 dell'istamina (talvolta farmaci appartenenti alle due classi sono stati usati in associazione). 18983 ricoveri con esposizione a farmaci soppressori della secrezione acida sono stati confrontati ad altrettanti senza esposizione, ma simili per le caratteristiche al basale.

Dopo un'ulteriore revisione, la coorte è stata ristretta a 78394 ricoveri. L'*outcome* primario si è verificato in 224 ricoveri (0,29%), quello secondario in 176 (0,22%). L'incidenza non aggiustata per l'*outcome* primario è risultata più alta nel gruppo esposto ai farmaci soppressori della secrezione acida rispetto a quello non esposto (0,33% vs 0,22%; OR 1,53 IC 95% 1,15-2,03). Anche l'incidenza non aggiustata per l'*outcome* secondario è risultata più alta nel gruppo esposto ai farmaci soppressori della secrezione acida rispetto a quello non esposto (0,26% vs 0,18%; OR 1,44 IC 95% 1,05-1,98).

L'analisi dei ricoveri in base al *propensity score** non ha modificato l'incidenza per l'*outcome* primario (0,29%). Tuttavia, dopo l'ulteriore aggiustamento per gli sbilanciamenti residuali è emersa una significativa associazione tra l'esposizione ai farmaci soppressori della secrezione acida e il verificarsi dell'*outcome* primario, sebbene in direzione opposta rispetto all'analisi non aggiustata (OR 0,63; IC 95% 0,42-0,93). La stessa procedura applicata all'analisi dell'*outcome* secondario ha prodotto un risultato simile (OR 0,58; IC 95% 0,37-0,91). Sulla base di queste stime è stato possibile calcolare che 770 pazienti dovrebbero essere trattati con un farmaco soppressore della secrezione acida per prevenire un singolo episodio di sanguinamento GI in ambito ospedaliero; 834 nel caso di un episodio di sanguinamento GI clinicamente significativo.

L'esclusione dei pazienti esposti ad antagonisti al recettore H₂ dell'istamina ($n=13194$) non ha determinato un sostanziale cambiamento nell'associazione tra uso di IPP e sanguinamento GI (OR 0,58; IC 95% 0,41-0,84).

I risultati dimostrano che i sanguinamenti GI in ambito ospedaliero, comunque non in UTI, sono eventi rari e i farmaci soppressori della secrezione acida esercitano un effetto protettivo verso questa complicanza. Tuttavia, il valore relativamente alto del number needed to treat (NNT) per prevenire un singolo caso supporta l'attuale raccomandazione di evitare l'uso di routine a scopo profilattico di questi farmaci in pazienti non critici.

La studio presenta diversi limiti: (i) l'assenza di informazioni temporali per i codici ICD-9-CM di dimissione: questo limite è stato affrontato dagli autori assicurandosi che l'esposizione ai farmaci fosse iniziata almeno 24 h prima del verificarsi dell'*outcome* e non riguardasse i pazienti in UTI; (ii) l'impossibilità di valutare in modo indipendente gli antagonisti al recettore H₂ dell'istamina per potenza statistica insufficiente: data la loro minore efficacia nel ridurre la secrezione acida, è improbabile che essi possano essere stati più protettivi nei confronti delle complicanze considerate rispetto agli IPP; (iii) l'incapacità di accertare se i pazienti utilizzassero i farmaci già prima del ricovero, che ha impedito la specifica valutazione dell'effetto preventivo di questi farmaci in pazienti privi di indicazioni per il loro uso. È tuttavia improbabile che i pazienti con una malattia GI che richiede la terapia con farmaci soppressori della secrezione possano aver ottenuto un maggior beneficio dal proseguimento della terapia durante il ricovero e, nonostante l'eventuale inclusione di questi pazienti, il NNT è risultato comunque relativamente alto; (iv) la natura monocentrica dello studio, che limita la possibilità di generalizzare i risultati.

**Il propensity score viene utilizzato per analizzare l'effetto causale di un trattamento utilizzando dati osservati. I dati osservati sono dati non generati da un esperimento, ma sono dati raccolti attraverso ricerche quantitative, esperimenti, records amministrativi.*

Parole chiave: farmaci soppressori della secrezione acida, sanguinamenti gastrointestinali, studio farmacoepidemiologico di coorte.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Herzig S.J. et al. Acid-suppressive medication use and the risk for nosocomial gastrointestinal tract bleeding. Arch. Intern. Med. 2011;171:991-997.



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.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	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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 Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dr.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino)
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 (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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