



Newsletter numero 99 del 15.04.2012

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

- Correlazione tra uso di statine e riduzione del rischio di depressione in pazienti affetti da coronaropatie: risultati di uno studio longitudinale (*Heart and Soul Study*)
- Valutazione obiettiva della non-aderenza alla terapia e dell'assunzione sconosciuta di farmaci da auto-somministrazione in pazienti ospedalizzati
- Valutazione di costo-efficacia di dabigatran* in confronto a warfarin per la prevenzione dell'ictus ischemico in pazienti con fibrillazione atriale e precedente episodio di ictus o attacco ischemico transitorio
- Valutazione della funzione polmonare in pazienti diabetici in trattamento prandiale con insulina inalatoria Technosphere* o in trattamento antidiabetico tradizionale per 2 anni: uno studio randomizzato
- Relazione tra l'uso combinato di corticosteroidi inalatori e β -agonisti a lunga durata d'azione e le esacerbazioni gravi di asma in una popolazione di etnie differenti
- Epistassi e altri eventi emorragici associati con vareniclina: una serie di casi provenienti da 2 Centri Nazionali di Farmacovigilanza
- Associazione tra consumo di ipnotici e mortalità o incidenza di cancro: uno studio a coorti appaiate
- Ruxolitinib per la mielofibrosi: lo studio COMFORT-I (*Controlled Myelofibrosis Study with Oral Jak Inhibitor Treatment*)
- Inibizione delle Janus chinasi (JAK) con ruxolitinib vs la miglior terapia disponibile per il trattamento della mielofibrosi: studio COMFORT II (*Controlled Myelofibrosis Study with Oral Jak Inhibitor Treatment II*)

Correlazione tra uso di statine e riduzione del rischio di depressione in pazienti affetti da coronaropatie: risultati di uno studio longitudinale (*Heart and Soul Study*)*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Studi osservazionali precedenti hanno suggerito che l'uso di statine possa determinare una riduzione del rischio di sintomi depressivi. Pertanto, un potenziale effetto preventivo delle statine sul rischio di depressione in pazienti con patologie cardiovascolari potrebbe essere di grande importanza in termini di salute pubblica.

Lo studio ha esaminato l'associazione tra l'uso di statine e l'insorgenza di sintomi depressivi in pazienti affetti da coronaropatie durante un periodo di *follow-up* di 6 anni.

Lo studio prospettico di coorte è stato condotto estrapolando i dati dai registri amministrativi di 2 *Veterans Affairs Medical Centers*, 1 unità medica universitaria e 9 cliniche pubbliche di San Francisco, nel biennio 2000-2002. I pazienti eleggibili dovevano presentare almeno uno delle seguenti condizioni: anamnesi positiva per l'infarto miocardico, stenosi $\geq 50\%$ in uno o più coronarie, presenza d'ischemia al test da sforzo e anamnesi positiva per rivascolarizzazione. Nel periodo considerato, sono stati arruolati 1024 soggetti utilizzatori e non di statine (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina). Di questi, 59 (5,8%) sono deceduti durante il primo anno di *follow-up*. I sintomi depressivi sono stati valutati annualmente per 6 anni mediante l'utilizzo di uno specifico questionario (*Patient Health Questionnaire*, PHQ). Ad ogni valutazione, ai partecipanti è stata chiesta la frequenza dei sintomi depressivi durante le ultime 2 settimane.

Dei 965 pazienti inclusi nello studio, 137 sono morti durante il *follow-up*. Un totale di 756 pazienti ha completato 5 o più valutazioni annuali, mentre 99, 70 e 40 individui hanno completato rispettivamente solo 4, 3 e 2 valutazioni. I partecipanti, che hanno completato almeno l'80% delle valutazioni possibili (816), non differivano in termini di severità di depressione, uso di statine o antidepressivi rispetto a quelli che avevano completato meno dell'80% delle valutazioni (146). Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a ecocardiografia. Le caratteristiche degli utilizzatori e non utilizzatori di statine sono state confrontate mediante analisi della varianza univariata per variabili continue e χ^2 test per variabili dicotomiche. È stata, inoltre, eseguita un'analisi di regressione logistica per valutare l'associazione tra l'uso di statine e la presenza di sintomi depressivi (PHQ score ≥ 10), aggiustando per potenziali variabili di confondimento. All'arruolamento, 629 dei 965 partecipanti (65%) assumevano statine. In confronto ai non utilizzatori di statine, tra gli utilizzatori vi era una maggiore percentuale di anziani, di soggetti di sesso maschile e aderenti al trattamento farmacologico e una minore percentuale di fumatori. Vi era, inoltre, un maggior numero di pazienti con pregresso infarto del miocardio, ictus, diabete, ipertensione e scompenso cardiaco e più utilizzatori di ACE-inibitori e beta-bloccanti. Gli utilizzatori di statine avevano una migliore capacità di esercizio e più bassi livelli di colesterolo e proteina C reattiva. Dai risultati ottenuti è emerso che gli utilizzatori di statine manifestavano meno sintomi depressivi rispetto ai non utilizzatori ($4,8 \pm 0,2$ vs $5,9 \pm 0,3$; $p < 0,01$) e tale associazione rimaneva significativa anche aggiustando per età, sesso, fumo, istruzione scolastica, status economico, storia medica, uso di beta-bloccanti, uso di sartani, proteina C reattiva, colesterolo non-HDL, capacità di esercizio, non aderenza al trattamento e sede di arruolamento ($5,1 \pm 0,3$ vs $5,9 \pm 0,3$; $p < 0,01$). Analogamente, mediante analisi per variabile dicotomica (PHQ score ≥ 10), gli utilizzatori di statine presentavano meno sintomi depressivi rispetto ai non utilizzatori all'atto dell'arruolamento (17% vs 24%; $p = 0,02$) e durante il *follow-up* (28% vs 40%; $p < 0,01$). Dall'analisi aggiustata per le variabili di confondimento scelte, l'uso delle statine è risultato associato ad una riduzione del 33% dell'*Odds Ratio* per sintomi depressivi durante il *follow-up* (OR=0,67; 95% IC 0,48-0,92; $p = 0,015$). Inoltre, non vi erano differenze tra i pazienti deceduti (137) rispetto a quelli non deceduti durante il *follow-up* (828) in riferimento ai sintomi depressivi ($p > 0,30$) o all'uso di statine ($p > 0,015$) all'atto dell'arruolamento.

Tra i partecipanti non depressi, gli assuntori di statine hanno sviluppato meno sintomi depressivi (PHQ score ≥ 10) rispetto ai non assuntori (18% vs 28%; $p < 0,01$) durante il *follow-up*. Dopo aver corretto i dati per le molteplici variabili, l'uso delle statine è risultato associato ad una riduzione del 40% dell'OR per sintomi depressivi durante il *follow-up* (OR=0,62; 95%

IC 0,41-0,95; $p=0,026$).

I risultati ottenuti sono concordi con quelli di altri studi osservazionali presenti in letteratura, ma discordanti con i risultati di studi clinici randomizzati che non mettono in luce una correlazione tra assunzione di statine e riduzione dei sintomi depressivi in pazienti con o senza patologie coronariche. Tale differenza può essere spiegata in vari modi. Innanzitutto, i pazienti assuntori di statine nello studio in questione potrebbero aver assunto stili di vita più salutari tali da ridurre il rischio di depressione. Infatti, tra gli assuntori di statine vi era un maggior numero di pazienti non fumatori e con una migliore capacità di esercizio, con uso concomitante di farmaci cardioprotettivi e con migliori livelli di colesterolo e proteina C reattiva. Tuttavia, anche dopo aver aggiustato i dati per queste ed altre variabili, l'uso delle statine era associato ad una riduzione del rischio di depressione. Inoltre, tale associazione era ancora più evidente restringendo l'analisi ai soli pazienti inizialmente non depressi. Nessuno degli studi clinici randomizzati è stato specificamente designato per valutare gli effetti delle statine sulla componente depressiva e misure/valutazioni più accurate (piuttosto che un questionario generico) sono necessarie per valutare tale effetto. Inoltre, se il miglioramento dei sintomi depressivi deriva da un effetto a lungo termine delle statine, sarebbero necessari studi clinici di maggiore durata. Infine, è possibile che gli effetti delle statine sulla depressione dipendano dal gruppo di pazienti esaminati. Molti degli studi randomizzati sono stati, infatti, condotti su pazienti iperlipidemici senza patologie coronariche e, quindi, differenti dai pazienti (affetti da coronaropatie) inclusi nello studio in questione e in precedenti studi osservazionali. Tra i punti di forza è sottolineata anche la valutazione dettagliata della gravità della patologia cardiaca, la valutazione annuale della comparsa dei sintomi depressivi mediante una procedura prestabilita, l'aggiustamento dei dati per potenziali variabili di confondimento e un ampio campione in esame. Tra i limiti è stato osservato dagli autori stessi che la maggior parte dei pazienti era di sesso maschile e più anziana e quasi la metà è stata reclutata presso i Centri di Valutazione Alzheimer. Pertanto, i dati ottenuti non possono essere generalizzati alle donne o ad altre tipologie di pazienti. Inoltre, poiché all'atto del reclutamento non erano noti i livelli di colesterolo e la durata del trattamento con statine prima di cominciare lo studio, non è possibile stabilire se l'associazione tra statine e riduzione del rischio di depressione possa essere correlato a variazione dei parametri lipidici. Ad ogni modo, in precedenti studi osservazionali condotti in pazienti affetti da coronaropatie, i benefici del trattamento con statine sui sintomi depressivi sono risultati indipendenti dagli effetti ipocolesterolemizzanti.

Lo studio ha dimostrato che l'uso delle statine è associato ad una riduzione del rischio di sintomi depressivi durante il *follow-up* di 6 anni. Tali dati sottolineano, pertanto, la possibilità che l'uso di statine possa prevenire i sintomi depressivi in pazienti affetti da coronaropatie.

Il potenziale meccanismo d'azione delle statine nel ridurre i sintomi depressivi non è ancora stato chiarito, ma si può, secondo gli autori, ipotizzare una correlazione con gli effetti protettivi delle statine sui processi cerebrovascolari. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari al riguardo.

Parole chiave: statine, depressione, coronaropatie, studio prospettico di coorte.

Conflitti d'interesse: Un autore è consulente e/o ha ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Otte C, Zhao S, Whooley MA. Statin use and risk of depression in patients with coronary heart disease: longitudinal data from the heart and soul study. *J Clin Psychiatry*. 2012 Feb 21.

Valutazione obiettiva della non-aderenza alla terapia e dell'assunzione sconosciuta di farmaci da auto-somministrazione in pazienti ospedalizzati

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Un prerequisito fondamentale per un trattamento farmacologico personalizzato e sicuro è che le informazioni sull'uso concomitante dei farmaci siano complete. È noto che la storia

farmacologica di un paziente spesso risulta incompleta e che l'esposizione precedente all'ospedalizzazione a farmaci di rilievo molte volte non è riportata.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'esposizione non dichiarata a farmaci nei pazienti ospedalizzati tramite un'analisi eseguita sulle urine. E' stata inoltre valutata l'adesione alle terapie prescritte, come altro presupposto per il successo terapeutico.

I pazienti ricoverati presso il dipartimento di Medicina Interna dell'Ospedale Universitario di Heidelberg (Germania) sono stati invitati a partecipare allo studio dopo firma del consenso informato se rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: età ≥ 18 anni; padronanza della lingua tedesca o inglese; degenza per almeno 2 notti. Un farmacista addestrato ha condotto tre interviste strutturate con ciascuno di questi pazienti, in particolare rilevando il consumo sia dei farmaci prescritti, che di fitoterapici e farmaci Over-The-Counter (OTC), al fine di raccogliere informazioni complete sul trattamento/i farmacologico/i precedente e l'aderenza auto-riportata dai pazienti. Le interviste sono state programmate al giorno 1-2 (ricovero), 3-4, e al giorno 7-11 di ospedalizzazione. Dopo ogni intervista è stato raccolto un campione di urina, immediatamente congelato a -20°C . Tutte le prescrizioni dei farmaci durante il ricovero e la storia farmacologica rilevata dal medico al ricovero è stata ricavata dalla cartella clinica.

Due algoritmi sono stati definiti per valutare l'aderenza potenziale e i farmaci da auto-somministrazione non noti. I dati sono stati analizzati raggruppando i risultati delle urine ottenuti dal GC (gas cromatografia)/MS (spettrometria di massa) secondo questi due algoritmi. La potenziale non-aderenza è stata definita come un farmaco atteso ma mancante in un paziente in cui è stata stimata una ridotta *clearance* del farmaco, rilevabile al momento del campionamento delle urine. La non-aderenza, come *endpoint*, è stata definita come il rilevamento di un farmaco previsto, ma mancante, e l'aderenza, come *endpoint*, è stata definita come il rilevamento di un farmaco previsto. Per entrambi gli *endpoint* sono state considerate le modificazioni della *clearance*. Un potenziale farmaco da auto-somministrazione non noto è stata definito come un farmaco inaspettato la cui rilevazione potrebbe essere spiegata da un errore di documentazione. Il farmaco da auto-somministrazione non noto confermato è stata definito come il rilevamento di un farmaco o metabolita oltre il previsto intervallo di rilevamento o di un farmaco non riportato nella storia del paziente.

In totale, 152 pazienti (età media $60,1 \pm 13,5$ anni, 32% di sesso femminile) hanno accettato di partecipare ed erano eleggibili per lo studio. Su 150 pazienti, 146 (96,1%) hanno partecipato alla prima intervista (al ricovero), 49 (32,2%) alla seconda e 14 (9,2%) alla terza. Di tutti i farmaci rilevati nelle interviste o dall'anamnesi ($N = 977$), 16,9% sono stati identificati solo dal medico, 24,1% solo dal farmacista e 59% da entrambi. Il farmacista ha rilevato un numero maggiore di analgesici, integratori e vitamine, mentre i medici hanno rilevato soprattutto farmaci cardiovascolari. Complessivamente, 328 campioni di urine sono stati disponibili per le analisi qualitative mediante GC/MS. Un totale di 273 farmaci diversi o di loro metaboliti sono stati identificati in 118 (78%) dei 152 pazienti partecipanti. Una frazione considerevole di questi farmaci (166/273, 61%) presentava una stretta finestra terapeutica (farmaci con dosi critiche), come le benzodiazepine ($N = 30$), il tramadolo ($N = 11$), il paracetamolo ($N = 9$) o la morfina ($N = 9$). La maggior parte degli altri farmaci identificati apparteneva a classe ATC dei farmaci B01 [il composto più frequente: acido acetilsalicilico], C03 (idroclorotiazide, furosemide) e C09 (ramipril).

Durante le interviste, la non aderenza è stata riscontrata per l'assunzione di 11 farmaci, nessuno dei quali è stato rilevato nei campioni corrispondenti delle urine. Questi farmaci appartenevano principalmente alla classe dei diuretici (7 pazienti), dei bloccanti del canale del calcio, dei farmaci del sistema renina-angiotensina, degli immunosoppressori e dei farmaci antitrombotici.

La non aderenza complessiva ad almeno un farmaco è stata osservata nel 13,0% (19/146) dei pazienti al momento del ricovero e nel 23,3% (34/146) in qualsiasi momento durante il ricovero. La maggior parte dei pazienti ha aderito ad almeno alcuni dei farmaci rilevabili, in un solo paziente non è stato rilevabile nessun farmaco. Tuttavia, dei sei farmaci prescritti a questo paziente, solo uno, l'idroclorotiazide, sarebbe stato rilevabile. La non aderenza è stata meno frequente per i farmaci con una ristretta finestra terapeutica ($p < 0,001$), correlata con il numero dei farmaci prescritti ai pazienti ($p = 0,255$, $p < 0,002$) ed è risultata indipendente

dall'età e dal sesso. I pazienti non aderenti non avevano più probabilità di essere esposti a farmaci da auto-somministrazione ($p = -0,012$, $p = 0,89$).

Al momento del ricovero, farmaci non riportati nell'anamnesi farmacologica, ma identificati nelle urine sono stati rilevati in 83 dei 146 pazienti. Pertanto, il 57% dei pazienti è stato esposto a farmaci non noti al personale sanitario che aveva in carico il paziente.

Quando i risultati di tutti i campioni delle urine sono stati combinati, il 78% dei pazienti (118/152) ha avuto almeno un campione con un risultato positivo per farmaci non noti durante la degenza in ospedale. In media, i pazienti sono risultati positivi per $2,3 \pm 1,3$ farmaci (range 1-7 per paziente). L'esposizione non attesa ad un farmaco è stata rilevata in 20/118 pazienti (17%) immediatamente dopo il ricovero. Durante la degenza in ospedale, 35/118 pazienti (30%) sono stati esposti a farmaci non noti o che non erano stati documentati dal *team* responsabile della cura; 63/118 pazienti (53%) sono stati esposti a farmaci non prescritti e non comunicati. I farmaci da auto-somministrazione non noti sono stati debolmente correlati con il numero di farmaci prescritti ai pazienti ($p = 0,233$, $p < 0,004$) e indipendenti dal sesso e dall'età.

Potenziati farmaci da auto-somministrazione non noti erano presenti in 50/152 pazienti (30%): 14% prima del ricovero ospedaliero e 94% durante la degenza. Un totale di 66 farmaci sono stati rilevati nelle urine e classificati come potenziali farmaci da auto-somministrazione non noti: mepivacaina (43), lidocaina (20), e artocaina (3).

L'esposizione ai farmaci inappropriati è una delle cause principali di riduzione dell'efficacia terapeutica e dell'insorgenza di eventi avversi da farmaci, mentre la non aderenza è stata associata a scarsi risultati terapeutici, quali l'aumento della mortalità, dei ricoveri ospedalieri e degli eventi avversi da farmaci. Lo studio descritto ha cercato di valutare l'aderenza alla terapia descritta sia al momento del ricovero in ospedale che durante la degenza; inoltre ha cercato di trarre delle conclusioni circa la somministrazione dei farmaci a casa. Mentre l'aderenza in generale era buona, il 30% dei pazienti era aderente solo ad alcuni farmaci, mentre l'esposizione ad altri era assente. Come previsto, nello studio la non aderenza aumentava modestamente in base al numero di farmaci prescritti al paziente.

Mentre la non aderenza alla terapia è un ben noto fattore responsabile della risposta terapeutica, la co-assunzione di farmaci da auto-medicazione è meno studiata e quindi ampiamente trascurata. I risultati di questo studio dimostrano l'esistenza di un'elevata prevalenza d'uso di farmaci da auto-somministrazione non noti nonostante le interviste da parte del farmacista e che anche durante la degenza, vi è un'ampia devianza dell'aderenza del paziente al piano di trattamento. Quindi, un paziente su tre non riceve i farmaci prescritti e la maggior parte dei pazienti sono esposti a farmaci non prescritti o non riportati in cartella.

Sebbene il metodo adottato sia altamente specifico ed è stato ottimizzato mediante l'applicazione di diverse procedure di work-up, ha ancora i suoi limiti (ad esempio, manca la possibilità di rilevamento della maggior parte delle statine, penicilline e cefalosporine), suggerendo che i pazienti potrebbero essere stati esposti a un numero maggiore di farmaci rispetto a ciò che è stato rilevato dai nostri risultati.

Questo studio conferma che l'anamnesi di utilizzo di farmaci nei pazienti ospedalizzati è spesso incompleta. È stata rilevata un'allarmante frequenza di non-aderenza alla terapia e di assunzione di farmaci da auto-somministrazione nei pazienti ospedalizzati. Ciò suggerisce che questi fattori potrebbero influenzare il successo della terapia farmacologica impostata in ospedale.

Parole chiave: aderenza alla terapia, farmaci da auto-somministrazione, studio osservazionale

Riferimento bibliografico

Carow F, et al. Objective assessment of nonadherence and unknown co-medication in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol*. DOI 10.1007/s00228-012-1229-2, Epub ahead of print February 22, 2012.

Valutazione di costo-efficacia di dabigatran* in confronto a warfarin per la prevenzione dell'ictus ischemico in pazienti con fibrillazione atriale e precedente episodio di ictus o attacco ischemico transitorio

A cura del Dott. Vincenzo D'Urso

Warfarin risulta superiore agli antiaggreganti piastrinici ai fini della prevenzione dello stroke ischemico secondario alla fibrillazione atriale (FA), tuttavia tale terapia anticoagulante ha delle limitazioni che ne consentono l'attuazione solo in 2/3 dei pazienti eleggibili. Dabigatran esercita l'attività anticoagulante come potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina. L'effetto anticoagulante che si ottiene è meno variabile di quello prodotto dal warfarin e dagli altri inibitori della vitamina K, pertanto non necessita di monitoraggio periodico del tempo di protrombina né di aggiustamenti posologici. Dabigatran rappresenta la prima alternativa al warfarin approvata negli U.S.A. per la prevenzione del tromboembolismo in pazienti con FA, ma il suo utilizzo è limitato dal costo giornaliero del farmaco (6.75\$ al giorno). Sebbene il costo di warfarin risulti inferiore rispetto a dabigatran, la terapia con warfarin comporta costi aggiuntivi dovuti al monitoraggio e complicazioni.

Questo studio si propone di confrontare costo-efficacia di dabigatran in rapporto a warfarin nella prevenzione secondaria di episodi tromboembolici in pazienti affetti da FA con storia di ictus ischemici o attacchi ischemici transitori.

Utilizzando un processo stocastico di Markov, sono state paragonate 2 strategie: warfarin, con dose aggiustata in base all' INR (compreso tra 2 e 3) vs dabigatran 150 mg 2 volte al giorno. L'ipotesi di base si basava su una coorte di pazienti di 70 anni affetti da FA non valvolare, con precedente episodio di stroke o attacco ischemico transitorio (TIA) e senza controindicazioni alla terapia anticoagulante. Nell' ipotesi sono state incluse le seguenti condizioni: assenza di disabilità, di stroke ischemico, di emorragia cerebrale, di ricorrenza di stroke ed emorragia cerebrale. È stata calcolata l'aspettativa di vita combinata alla qualità, il rischio di eventi avversi ed il costo netto per un periodo di 20 anni o fino al decesso. Per entrambi i trattamenti i risultati ottenuti venivano espressi in *quality-adjusted life-years*** (QALY) ed in dollari statunitensi con valore di riferimento all'anno 2010. Tutte le indagini sono state effettuate utilizzando il software TreeAge Pro Suite 2011. Il rischio di eventi avversi si basava sui dati provenienti dallo studio clinico Randomized Evaluation of Long-Term Therapy (RE-LY)- secondary stroke prevention substudy, e da altri studi nei quali veniva utilizzato warfarin nella FA.

Per ottenere l'aspettativa di vita combinata alla qualità è stata moltiplicata la probabilità di eventi avversi per la loro utilità-attesa. Non esistendo dati che riguardavano l'utilità di dabigatran, veniva utilizzata una precedente analisi e veniva assegnata a dabigatran la stessa utilità di ximelagatran, un altro inibitore diretto della trombina.

Il costo del trattamento con dabigatran derivava dalla somma del prezzo del farmaco venduto all'ingrosso con quello dalle visite di monitoraggio. Il costo della terapia con warfarin includeva il rimborso delle cure mediche per 90 giorni di gestione di terapia anticoagulante ed il costo di 14 test di laboratorio di INR. I costi di ospedalizzazione per eventi avversi si basavano sulle tariffe pubblicate dall' *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* del sistema sanitario americano.

I risultati ottenuti in questa ipotesi sono stati i seguenti: l'aspettativa di vita combinata alla qualità è risultata di 4,27 QALYs con dabigatran contro 3,91 QALY con warfarin. Dabigatran forniva un valore di 0.36 QALYs in più al costo di \$9000 offrendo un incremento del rapporto costo-efficacia di \$25.000. Tale superiore rapporto costo-efficacia di dabigatran dipendeva dall'adeguatezza della gestione della terapia con warfarin, in particolare il rapporto risultava a favore di dabigatran in strutture sanitarie dove non veniva effettuato un adeguato controllo dell' INR. Le principali variabili capaci di influenzare lo studio erano: il costo mensile di stroke e/o emorragia ricorrenti o combinati, l'età iniziale della coorte in esame, il rischio relativo di stroke di dabigatran paragonato con warfarin, il costo di dabigatran, il tempo medio trascorso con **INR in range** terapeutico.

I nostri risultati devono essere interpretati alla luce di due precedenti analisi costo-efficacia di dabigatran nella popolazione generale di pazienti con FA. In uno studio è stato stimato un rapporto incrementale di costo-efficacia di circa \$12.000 per QALY, mentre

nell'altro studio, utilizzando una metodologia leggermente diversa, ha concluso che nei pazienti ad alto rischio di ictus, il rapporto costo-efficacia del dabigatran è \$ 50.000. In questo studio, gli autori sostengono di aver utilizzato una metodologia simile per garantire dei risultati paragonabili, aggiungendo tuttavia una serie di ipotesi che riflettono meglio la storia naturale dei pazienti con ictus e TIA. In combinazione con questi studi precedenti, i nostri risultati confermano che dabigatran appare conveniente per la prevenzione secondaria dell'ictus nei pazienti con FA.

Dabigatran rappresenta per costo efficacia una valida alternativa a warfarin in pazienti con FA e precedente episodio di stroke o TIA. Tali risultati non sono applicabili in strutture sanitarie con controllo ottimizzato dell'INR.

Parole chiave: anticoagulanti, fibrillazione atriale, costo-efficacia, stroke embolico

Riferimento bibliografico

Hooman Kamel et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke 2012;43:881-883

* In Italia le attuali indicazioni approvate sono: prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Lo scorso anno l'EMA ha approvato dabigatran per la prevenzione di ictus e embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Il farmaco non è ancora tuttavia autorizzato in Italia per tali indicazioni.

** Il QALY (acronimo di Quality Adjusted Life Years) è un'unità di misura impiegata nell'analisi costi utilità che combina insieme la durata della vita con la qualità della stessa. Un QALY pari ad 1 corrisponde all'aspettativa di vita di un anno in condizioni di buona salute; il valore 0 corrisponde alla morte. La scala di misurazione è continua e ad alcuni anni di vita possono essere attribuiti anche valori negativi (nel caso si abbiano condizioni gravi di immobilità e di sofferenza acuta). Viene utilizzato come indice di ponderazione nella valutazione degli incrementi nell'aspettativa di vita connessi agli interventi sanitari. Così, ad esempio, se l'introduzione di una nuova tecnica chirurgica permette al malato di sopravvivere in media 6 anni in più, ma le condizioni dopo l'operazione sono tali da venir giudicate pari a 0.2 QALY (ad es., per via di gravi deficienze motorie e dolori frequenti), l'effetto dell'intervento sull'aspettativa di vita ponderata per la qualità sarà solo di 1.2 anni.

Valutazione della funzione polmonare in pazienti diabetici in trattamento prandiale con insulina inalatoria Technosphere* o in trattamento antidiabetico tradizionale per 2 anni: uno studio randomizzato

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Lo sviluppo di una insulina inalatoria per il trattamento del diabete come alternativa alla formulazione sottocutanea, ha messo in luce la necessità di valutarne la sicurezza a livello polmonare. L'uso cronico potrebbe avere effetti a lungo termine sulla funzione polmonare, già riportati in pazienti trattati con altre formulazioni di insulina inalatoria. L'insulina Technosphere (TI) è una formulazione in polvere di insulina umana regolare ricombinante inserita in particelle dette Technosphere. Componente primario delle Technosphere è il fumaryl diketopiperazine (FDKP), un nuovo eccipiente altamente solubile che non viene metabolizzato ed è escreto invariato nelle urine. Dopo l'inalazione le Technosphere si dissolvono a livello polmonare con un rapido assorbimento di insulina. Tuttavia, gli effetti a lungo termine dell'insulina inalatoria Technosphere sulla funzione polmonare rimangono ancora da investigare.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare i cambiamenti della funzione polmonare in pazienti diabetici che hanno ricevuto un trattamento con insulina inalatoria Technosphere (TI) o con antidiabetici tradizionali per 2 anni.

In questo studio randomizzato, in aperto, sono stati reclutati soggetti di età compresa tra 18-80 anni con diabete di tipo 1 o 2 da almeno 2 anni e con una emoglobina glicosilata (HbA1c) $\geq 6,6\%$ e $\leq 12,0\%$. Lo studio è stato condotto da Luglio 2005 ad Agosto 2008. I criteri di inclusione sono stati: non fumatori da almeno 6 mesi, indice di massa corporea (BMI) $< 42 \text{ Kg/m}^2$, volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) e capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DL_{CO}) $\geq 70\%$, capacità polmonare totale (TLC) $\geq 80\%$. I criteri di esclusione sono stati: malattia polmonare, epatica, renale o cardiaca significativa; anomalie significative alla radiografia del torace; storia di neoplasie nei precedenti 5 anni; evidenze di complicanze severe dovute a diabete non controllato; 2 o più episodi ipoglicemici severi nei precedenti 6 mesi; uso di droghe o alcool; partecipazione a precedenti studi sull'insulina inalatoria. I pazienti con diabete di tipo 1 o 2 sono stati randomizzati 1:1 ad insulina prandiale TI o ad un trattamento tradizionale per 24 mesi. Una coorte di soggetti non diabetici (rapporto 10:1) è stata arruolata per paragonare i cambiamenti nella funzione polmonare dopo 2 anni. L'insulina TI è stata somministrata all'inizio di ciascun pasto e la dose è stata aggiustata in relazione alla glicemia con aumenti di 15 unità (U) fino ad un massimo di 90 U/pasto. I pazienti precedentemente trattati con insulina basale sottocutanea, hanno sostituito la loro insulina prandiale con la dose corrispondente di TI in relazione ad una biodisponibilità stimata del 24-28% circa. I pazienti trattati con altri regimi insulinici hanno sostituito il 50% della dose totale giornaliera di insulina sottocutanea con una dose corrispondente di TI, divisa tra i pasti, mentre il 50% rimasto è stato dato come insulina basale. Il trattamento con ipoglicemizzanti orali è rimasto invariato. I pazienti nel gruppo di trattamento tradizionale hanno continuato la terapia pre-arruolamento, inclusa l'insulina. Tutti i pazienti sono stati trattati secondo le linee guida, ma nessun obiettivo per HbA1c è stato specificato. I soggetti non diabetici non hanno ricevuto nessun trattamento di studio specifico. I test di funzione polmonare (*Pulmonary Function Tests*, PFT) sono stati eseguiti al basale e ai mesi 3, 6, 12, 18, 24, secondo le raccomandazioni dell' *American Thoracic Society* e dell' *European Respiratory Society* (ATS/ERS). Per i soggetti che sviluppavano un'infezione del tratto respiratorio, i PFT venivano posticipati da un minimo di 15 o 30 giorni dalla risoluzione dei sintomi. Obiettivo primario dello studio è stato paragonare i cambiamenti dal basale in FEV₁ a 24 mesi tra i gruppi di trattamento. Obiettivo secondario è stato valutare la differenza tra i gruppi nell'incidenza di alterazioni di FEV₁ (riduzione $\geq 15\%$) e nei cambiamenti in FVC, TLC, DL_{CO} e HbA1c. La sicurezza è stata valutata tramite il monitoraggio degli eventi avversi (EAs), dei test clinici di laboratorio, della radiografia al torace, dell'ECG a 12 derivazioni e della visita medica. Sono stati randomizzati 2053 pazienti, dei quali 1699 sono stati inclusi nella popolazione *Intention-To-Treat*. Le caratteristiche di base sono risultate simili nei 2 gruppi di trattamento per il diabete. I pazienti non diabetici erano in media più giovani e con BMI minore rispetto ai diabetici. Dei 789 (38,4%) soggetti che hanno interrotto lo studio, 463 (49,4%) avevano ricevuto TI, 289 (30,4%) avevano ricevuto il trattamento tradizionale e 37 (22,6%) non erano diabetici. La più comune causa di interruzione dello studio, in entrambi i gruppi, è stato il ritiro del consenso informato (23,2% con TI, 17,5% con trattamento tradizionale). PFT di base (FEV₁, FVC, TLC, DL_{CO}) sono stati comparati tra i gruppi di trattamento. Dopo 2 anni, in tutti i gruppi sono stati osservati piccoli decrementi in FEV₁; i cambiamenti minori sono stati osservati nei soggetti non diabetici. La media aggiustata (s.e.m.) della differenza tra i gruppi dei cambiamenti in FEV₁ dal basale al mese 24 è stata 0,037 (0,0119) l (95% IC, 0,014 a 0,060). I cambiamenti in FEV₁ al mese 24 sono stati inferiori rispetto al margine specifico di non inferiorità di 100 ml (50 ml/anno), dimostrando una non inferiorità con TI rispetto al trattamento tradizionale. Al mese 24, la differenza nei gruppi della FVC media è risultata piccola [0,034 l (s.e.m. 0,0135)]. Le differenze di TLC e DL_{CO} non sono risultate statisticamente significative. Dopo la riduzione iniziale alla prima visita di valutazione post-basale, il tasso annuale di riduzione in FEV₁, FVC e DL_{CO} dai mesi 3-24 non è stato statisticamente differente tra i gruppi, indicando che dopo la riduzione iniziale, i cambiamenti in PFT associati a TI non erano progressivi a 2 anni. Tuttavia, i cambiamenti al basale in FEV₁, FVC, TLC e DL_{CO} erano simili in pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2. Non è stata notata nessuna associazione tra i cambiamenti in questi parametri PFT e la dose giornaliera media di TI (<60 U, >60-120 U, >120-180 U, >180-240 U, >240-300 U e >300 U). In totale, 42 di 730 (5,75%) pazienti che hanno ricevuto TI e 27 di 824 (3,28%) che hanno ricevuto un trattamento tradizionale, hanno avuto un FEV₁ predefinito dal protocollo ($\geq 15\%$ di riduzione dal basale) all'ultima misurazione. La differenza nella percentuale di pazienti con riduzione di

FEV₁ ≥15% dal basale era -2,48% (95% IC, - 4,5578 a 0,3956). Solo 3 pazienti (tutti nel gruppo TI) hanno interrotto lo studio a causa di una riduzione ≥15% di ogni parametro PTF per tutta la durata dello studio (FEV₁, 1 di 81 pazienti; DL_{CO}, 2 di 238 pazienti). I cambiamenti medi in HbA1c dal basale a 24 mesi sono stati paragonabili tra i gruppi di trattamento: TI - 0,59% (1,40%), diabete di tipo 1 -0,29% (1,31%) e diabete tipo 2 -0,70% (1,41%); trattamento tradizionale -0,50% (1,37%), diabete tipo 1 -0,31% (1,20%) e diabete tipo 2 - 0,59% (1,43%). Sono stati riportati più *Treatment-Emergent AEs* (TEAEs) in pazienti che hanno ricevuto TI (n=729 [79,0%]) rispetto a quelli che hanno ricevuto il trattamento tradizionale (n=674 [71,0%]). Escludendo la tosse, l'incidenza di TEAEs è stata 673 (72,9%) con TI e 659 (69,4%) con il trattamento tradizionale. Il più comune TEAEs in entrambi i gruppi di trattamento è stata l'ipoglicemia, seguita dalla tosse che è stata più frequente con TI rispetto al trattamento tradizionale. La tosse è stata prevalentemente leggera, non produttiva e si è presentata meno di 10 minuti dopo l'inalazione. L'incidenza di TEAEs seri è stata simile nei 2 gruppi (TI 10,0%; trattamento tradizionale 9,6%). In nessun gruppo è stato riportato un TEAEs di neoplasia polmonare, ma sono stati riportati più casi di neoplasma nel gruppo TI. Durante lo studio sono morti 7 pazienti: 4 del gruppo TI (1 per arresto cardiaco, 1 per collasso circolatorio, 1 per accidente cerebrovascolare e 1 per *stroke*) e 3 del gruppo in trattamento tradizionale (arresto cardiaco, accidente cerebrovascolare e lesioni da incidente d'auto, rispettivamente). Nessuno dei decessi è stato attribuito ai farmaci in studio. Lo studio è stato interrotto a causa degli AEs in 104 (11,1%) pazienti nel gruppo TI e 6 (0,6%) pazienti nel gruppo in trattamento tradizionale. Il più comune AEs che ha determinato l'interruzione dello studio è stata la tosse (n=43 [4,7%] nel gruppo TI e n=0 nel gruppo in trattamento tradizionale).

Questo studio dimostra che dopo 2 anni il controllo glicemico è mantenuto e comparabile tra i 2 gruppi di trattamento. TI inalatoria è ben tollerata e non sono emersi eventi avversi seri. I più comuni TEAEs sono stati l'ipoglicemia e la lieve tosse secca transitoria, le cui caratteristiche sono simili a tosse riportata con altre formulazioni in polvere e probabilmente dovuta ad irritazione transitoria delle vie aeree durante l'inalazione. Inoltre, i cambiamenti medi dal basale delle funzioni polmonari erano simili sia nei soggetti con tosse che senza.

I cambiamenti osservati nella funzione polmonare con il trattamento con TI sono modesti, si sono verificati subito dopo l'inizio della terapia e non sono andati incontro a progressione nei 2 anni di trattamento. L'importanza ed il tipo di PFT permettono di affermare che le modificazioni osservate non dipendono da variazioni strutturali permanenti dei polmoni.

Parole chiave: insulina Technosphere, funzione polmonare, studio randomizzato in aperto

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato da MannKind Corporation. Diversi autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche

Riferimenti bibliografici

Raskin P, et al. Pulmonary function over 2 years in diabetic patients treated with prandial inhaled Technosphere Insulin or usual antidiabetes treatment: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Feb;14(2):163-73.

* *L'insulina inalatoria Technosphere (Afrezza) è in attesa di approvazione all'immissione in commercio da parte della Food and Drug Administration (FDA) che ha richiesto ulteriori trial clinici per valutarne la sicurezza a livello polmonare.*

Relazione tra l'uso combinato di corticosteroidi inalatori e β-agonisti a lunga durata d'azione e le esacerbazioni gravi di asma in una popolazione di etnie differenti

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La sicurezza d'uso dei β-agonisti a lunga durata d'azione (LABAs) nel trattamento dell'asma, anche in combinazione con corticosteroidi per via inalatoria (ICSs), è stata oggetto di grande attenzione fin dall'entrata in commercio di questi farmaci negli anni '90. Le preoccupazioni sulla sicurezza sono ulteriormente aumentate con la pubblicazione del *Salmeterol Multicenter*

Asthma Research Trial nel 2003, che ha dimostrato percentuali maggiori di morti ed eventi avversi gravi correlati all'asma in pazienti trattati con salmeterolo rispetto a placebo, in particolare negli AfroAmericani. Le attuali linee guida statunitensi raccomandano di aggiungere un LABA ad una dose medio-bassa di ICS piuttosto che aumentare la dose di ICS per raggiungere o mantenere il controllo dell'asma. L'FDA ha richiesto 5 studi di sicurezza postmarketing per valutare i benefici della terapia di combinazione vs corticosteroidi inalatori da soli. In attesa dei risultati degli studi (che non saranno disponibili prima del 2017), studi osservazionali ben disegnati possono aiutare i clinici a prendere la decisione corretta nel trattare i loro pazienti.

Lo scopo del presente studio è quello di stimare l'effetto della terapia con ICSs da soli e della combinazione a dosi fisse di ICSs e LABAs sulle esacerbazioni gravi di asma in una popolazione di varie etnie.

Per questo studio osservazionale sono stati valutati i pazienti asmatici facenti parte di un'ampia organizzazione sanitaria integrata del Michigan sud-orientale, di cui erano disponibili in formato elettronico i dati di visite mediche e prescrizioni di farmaci. I pazienti sono stati inclusi nello studio se avevano le seguenti caratteristiche: età compresa fra 12 e 56 anni; etnia Afroamericana o caucasica; almeno un contatto correlato all'asma nel periodo 1 gennaio 2003-31 dicembre 2010; almeno due prescrizioni di un ICS o una combinazione ICS/LABA nel suddetto intervallo temporale. I pazienti sono stati esclusi se avevano diagnosi precedente di scompenso cardiaco congestizio o BPCO e in caso fossero stati trattati per un periodo con LABA in monoterapia. I pazienti sono stati seguiti dalla data della prima prescrizione di ICS o ICS/LABA fino all'ultima prescrizione avvenuta entro il 31 dicembre 2010.

Per valutare separatamente gli effetti della terapia con soli ICSs e di quella combinata, i pazienti sono stati fatti uscire dallo studio in caso di sostituzione di una terapia con l'altra. Per assicurarsi che i partecipanti fossero esposti sufficientemente alla terapia, era richiesta almeno una prescrizione ogni 6 mesi per tutta la durata del *follow-up*. Per misurare l'esposizione agli ICSs, tenendo conto della loro potenza e delle variazioni d'utilizzo nel tempo, è stato moltiplicato il numero di somministrazioni contenute in ogni inalatore prescritto per la proporzione fra la dose contenuta in una somministrazione e la dose minima raccomandata secondo le linee guida. La misura è stata poi divisa per il numero di giorni fra una prescrizione e la successiva, per calcolare una media giornaliera di esposizione al farmaco. Per ogni giorno del *follow-up* è stata calcolata una finestra di esposizione media a ICSs, che rappresentasse i 180 giorni precedenti. È stata inoltre fatta un'altra misura dell'esposizione ai farmaci che non teneva conto della potenza dell'ICSs. La classificazione della gravità dell'asma è stata fatta su una scala da 1 a 4 in base al numero di prescrizioni di β -agonisti a breve durata d'azione (SABA) e corticosteroidi orali nell'anno dell'arruolamento. Per tener conto delle variazioni della gravità della malattia, la misura dell'uso di SABA è stata aggiornata durante lo studio.

L'obiettivo primario era un'esacerbazione grave di asma, definita come il verificarsi di uno dei seguenti eventi: la necessità di un trattamento con corticosteroidi orali, una visita in pronto soccorso o un ricovero ospedaliero per cause correlate all'asma.

Sono stati individuati 1828 pazienti che rispondevano ai criteri d'inclusione e che avevano ricevuto almeno 2 prescrizioni per un ICS (n=846, 46%) o per la combinazione ICS/LABA (n=982, 54%) nel periodo indicato, 37% dei quali erano Afroamericani. Il *follow-up* medio è stato di $1,6 \pm 1,7$ anni per il gruppo che assumeva solo ICS e $2,5 \pm 2,1$ anni per il gruppo ICS/LABA. I pazienti che assumevano la terapia di combinazione avevano un'età media significativamente maggiore (37,4 anni vs 33,7) e assumevano più frequentemente altri farmaci per controllare l'asma (20,5% vs 12,9%) rispetto al gruppo con solo ICS. L'analisi multivariata del tempo al verificarsi dell'esacerbazione, corretta per età dei pazienti, sesso, etnia, gravità dell'asma all'arruolamento, utilizzo di altri farmaci per controllare la malattia e uso contemporaneo di SABA, ha mostrato che l'effetto protettivo complessivo era maggiore con ICS/LABA vs ICS da soli: *adjusted hazard ratio* [aHR], 0,41 (IC 95%: 0,29-0,60) vs 0,56 (IC 95%: 0,42-0,76), e aHR, 0,65 (IC 95%: 0,47-0,90) vs 0,72 (IC 95%: 0,53-0,98), rispettivamente nell'analisi non pesata e pesata per la potenza del corticosteroide. Lo stesso tipo di analisi è stato eseguito considerando solo l'ospedalizzazione correlata all'asma per valutare se l'effetto della terapia di combinazione rispetto ICS da soli fosse valido per l'*outcome* più grave. L'effetto protettivo complessivo è risultato molto simile nei due gruppi

ICS/LABA e ICS: HR, 0,82 (IC 95%: 0,16-4,18) vs 0,81 (IC 95%:0,18-3,65) nell'analisi pesata per la potenza del corticosteroide. Si è osservato che l'effetto protettivo relativo della terapia di combinazione era migliore con livelli bassi di corticosteroidi. Il beneficio ottenuto aumentando l'esposizione ai ICS sembra ridotto dall'uso concomitante di LABA. Per valutare l'effetto dell'esposizione a ICS di potenza maggiore, escludendo l'effetto di LABA somministrati a dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate, è stata eseguita un'analisi prendendo in considerazione solo i pazienti che in media usavano non più di 2 puff al giorno dei due farmaci in combinazione (n=972), includendo invece tutti i pazienti del gruppo ICS (n=846). L'analisi multivariata pesata del tempo all'esacerbazione della malattia in questo sottogruppo ha mostrato risultati simili a quelli visti in precedenza: HR, 0,65 (IC 95%: 0,47-0,89) vs HR, 0,72 (IC 95%: 0,53-0,98) nel gruppo ICS/LABA vs ICS. Entrambe le terapie hanno dimostrato di essere protettive in tutti i sottogruppi di pazienti (distinti per età, sesso, etnia, gravità dell'asma), tranne che nei minori di 18 anni, ma quest'ultimo risultato non era statisticamente significativo. Nelle analisi dei singoli sottogruppi, l'effetto della terapia di combinazione era altrettanto buono o migliore di quello della terapia con soli ICS. L'effetto era più pronunciato e statisticamente significativo in pazienti ≥ 18 anni, (HR, 0,58; IC 95%: 0,41-0,83), maschi (HR,0,46; IC 95%:0,25-0,83), Afroamericani (HR, 0,59; IC 95%: 0,36-0,98), con asma moderata-grave o grave all'arruolamento (HR, 0,39; IC 95%: 0,23-0,68). L'effetto protettivo della terapia ICS/LABA è stato addirittura maggiore quando l'analisi è stata ripetuta escludendo i pazienti che assumevano altri farmaci per il controllo dell'asma: HR, 0,59 (IC 95% 0,42-0,84).

Il presente ampio studio osservazionale è stato il primo a cercare di misurare l'esposizione e la variazione di esposizione nel tempo alla terapia con ICS e ICS/LABA, correlandole all'esacerbazione dell'asma. L'effetto protettivo dell'associazione ICS/LABA sui pazienti con asma moderato-grave è coerente con le linee guida per il trattamento dell'asma. Inoltre, non era mai stato dimostrato in precedenza lo stesso effetto statisticamente significativo su una popolazione Afroamericana: non viene quindi confermata l'aumentata suscettibilità all'esacerbazione dell'asma in questa etnia quando si associano LABA e ICS. I risultati sono simili a quelli di RCT precedentemente pubblicati. Nello studio, come sottolineano gli autori, non è stata fatta un'analisi *intention-to-treat* come si fa di solito, bensì una misurazione dell'uso dei farmaci che approssimasse l'esposizione effettiva. Questo è importante perché solitamente l'aderenza alla terapia nei soggetti asmatici è bassa. Si è inoltre tenuto conto della variazione della terapia nel tempo, che si è vista essere consistente, in particolare in occasione di esacerbazioni. Lo studio sembra dimostrare un effetto sfavorevole dell'uso della terapia ICS/LABA a dosi maggiori di quelle raccomandate. Ci sono tuttavia delle limitazioni: tutti i pazienti arruolati facevano parte di un unico grande sistema sanitario integrato, quindi i risultati non sono generalizzabili. Infine lo studio non è stato sufficientemente ampio per valutare eventi rari associati all'asma, quali intubazione o morte.

Il trattamento con una combinazione a dose fissa di ICSs e LABAs riduce le esacerbazioni di asma grave in modo paragonabile o migliore ai soli ICSs, anche nei sottogruppi considerati ad alto rischio.

Parole chiave: asma, β -agonisti a lunga durata d'azione, corticosteroidi inalatori.

Riferimento Bibliografico

Wells KE et al. The relationship between combination inhaled corticosteroid and long-acting β -agonist use and severe asthma exacerbations in a diverse population. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jan 25. [Epub ahead of print]

Epistassi e altri eventi emorragici associati con vareniclina: una serie di casi provenienti da 2 Centri Nazionali di Farmacovigilanza

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La vareniclina è approvata in numerosi Paesi come adiuvante nell'interruzione dal fumo. Nelle valutazioni post-marketing sulla sicurezza sono emersi rischi di reazioni avverse di tipo

psichiatrico che sono state riportate nel foglietto illustrativo: nonostante ciò è ampiamente utilizzata nel trattamento per la cessazione dell'abitudine al fumo. In Nuova Zelanda, la vareniclina è stata seguita nel periodo post-marketing dall' *Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP)* del Centro Nazionale di Farmacovigilanza. Nei Paesi Bassi, la vareniclina è stata monitorata dal dicembre 2008 attraverso il sistema di segnalazione spontanea dall'inizio della commercializzazione e dal monitoraggio intensivo del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza olandese (Lareb).

Questo studio riporta segnalazioni di episodi emorragici associati con l'assunzione di vareniclina identificati dai Centri di Farmacovigilanza Neozelandesi e Olandesi, e propone un possibile meccanismo alla base di questi eventi avversi.

Dai report sono stati esclusi i casi di emorragia ginecologica in quanto i meccanismi di regolazione del sanguinamento mestruale sono diversi da quelli delle altre emorragie. Attraverso il WHO *Uppsala Monitoring Center (OMS-UMC)* sono state inoltre raccolte ulteriori segnalazioni di epistassi, emottisi e trombocitopenia. Il Servizio di Farmacovigilanza della Nuova Zelanda esegue studi osservazionali prospettici di coorte sui farmaci selezionati, mediante il sistema di monitoraggio di eventi conseguenti a prescrizione di farmaci (PEM): attraverso i dati raccolti direttamente dalle farmacie viene stabilita una coorte di pazienti per ciascun farmaco monitorato. I questionari con le informazioni su tutti i nuovi eventi clinici vengono poi inviati ai medici. Il IMMP raccoglie, inoltre, i dati nazionali su eventi avversi gravi quali morte o ospedalizzazione. Ulteriori informazioni sono ricevute da segnalazioni spontanee inviate dagli operatori sanitari, dalle aziende farmaceutiche e dai pazienti. Sulla base di queste procedure, il IMMP è in grado di identificare le segnalazioni di eventi avversi provenienti da più fonti, permettendo anche l'eventuale individuazione di report duplicati.

Il monitoraggio della vareniclina è stato eseguito tra il 1 Aprile 2007 e il 30 Novembre 2010: i medici hanno registrato gli eventi clinici in un sistema aperto (senza un elenco di eventi avversi), nel quale venivano riportati la data dell'evento e il decorso clinico. Il IMMP ha poi analizzato i questionari e gli eventi avversi avvenuti mentre il paziente assumeva il farmaco e entro un mese dopo l'ultima assunzione e questi eventi sono stati codificati utilizzando la terminologia sulle reazioni avverse indicata dalla WHO (WHO-ART). Una volta codificati, gli eventi avversi sono stati raggruppati nelle diverse classi d'organo. Un evento emorragico è stato definito come qualsiasi sanguinamento (epistassi, sanguinamento gengivale o emottisi) o come evento clinico considerato come fattore di rischio per il sanguinamento (trombocitopenia).

Il centro Lareb è responsabile della raccolta e l'analisi dei report inviati al sistema di segnalazione spontanea nei Paesi Bassi. Possono presentare delle segnalazioni spontanee medici, farmacisti e pazienti. Il Lareb esamina anche i rapporti dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco. I pazienti eleggibili per l'inclusione nello studio sulla vareniclina sono stati identificati nelle farmacie alla prima prescrizione di vareniclina. Al paziente viene chiesto di fornire informazioni personali, come il sesso, data di nascita, altezza e peso, nonché informazioni sull'uso del farmaco in studio, compresa la data di inizio, il codice prodotto, la posologia, la forma di somministrazione e l'indicazione per l'uso. Dopo la registrazione viene fornito al paziente, a tempi determinati, un questionario con domande su possibili reazioni avverse, la gravità e l'inizio degli eventi, le azioni intraprese (interruzione/riduzione della dose/nessun cambiamento di dose) e l'*outcome* dell'evento. Le indicazioni di reazioni avverse sono state codificate con il *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*.

L'OMS-UMC (*Uppsala Monitoring Center*) raccoglie le segnalazioni spontanee ricevute da tutti i Centri Nazionali di Farmacovigilanza nel *dataset Vigibase**. Fino ad oggi, questo database contiene più di 6 milioni di report provenienti da oltre 100 paesi. Vigibase è stato utilizzato per valutare i report di epistassi, emottisi e trombocitopenia. I report sono stati analizzati al fine di verificare se contenessero informazioni sufficienti che riconducessero l'episodio emorragico al trattamento con vareniclina.

Attraverso il IMMP sono stati identificati 18 casi di eventi avversi in pazienti che assumevano vareniclina al momento dell'evento o che avevano interrotto da meno di 1 mese. Dodici di questi casi sono stati classificati come eventi emorragici e includevano 3 casi di epistassi, 2 di sanguinamento gengivale, 2 report di emottisi, 1 caso di ematoma subungueale, 1 di ematoma

scrotale, 1 sanguinamento intestinale, 1 caso di trombocitopenia e 1 di rottura della milza. È stato inoltre riportato un ulteriore caso di emorragia sub-aracnoidea acuta, 2 report di sanguinamento rettale e 1 caso di emorragia sub-congiuntivale. Per 9 casi è stata identificata una relazione causale con la vareniclina. Un caso chiave è stato quello di una donna asmatica di 44 anni che ha riportato spontaneamente emottisi e disfonia. Questa paziente aveva iniziato a manifestare emottisi 10 giorni dopo l'inizio del trattamento con vareniclina. L'emottisi e la disfonia sono scomparsi dopo interruzione del trattamento per ripresentarsi in seguito a ripresa dell'assunzione. Due casi hanno avuto *outcome* fatali: 1 riguardava una donna di 65 anni morta per un'emorragia subaracnoidea acuta nei 7 giorni seguenti l'interruzione di vareniclina (questa paziente aveva un tumore cerebrale benigno ed era stata sottoposta a radioterapia negli 11 anni precedenti); il secondo caso riguardava un uomo di 46 anni con leucemia linfatica cronica, deceduto per rottura della milza dopo 3 settimane di trattamento. Il paziente aveva anche riportato trombocitopenia.

Il Lareb ha registrato 11 report di epistassi ed altri eventi emorragici associati al trattamento con vareniclina: 3 casi di epistassi, 3 report di sanguinamento gengivale, 3 di ematochezia, 2 casi di eventi cerebrovascolari e 1 report di porpora trombotica trombocitopenica, 1 caso di vesciche ematiche orali e 1 di sanguinamento orale. Attraverso l'OMS-UMC sono stati identificati ulteriori 49 casi di epistassi associati all'uso di vareniclina: 21 di questi contenevano dati sufficienti per affermare che l'evento si fosse verificato dopo l'inizio dell'assunzione. Nove report provenivano dagli USA, 7 dalla Gran Bretagna, 2 dall'Australia e 1 ciascuna da Messico, Svizzera e Finlandia. L'intervallo di tempo per la comparsa dei fenomeni di epistassi variava da 1 a 85 giorni di trattamento, con un intervallo medio di 20,4 giorni. Il trattamento è stato interrotto da 14 pazienti e non è noto l'*outcome* per 12 di questi soggetti. Per i 2 casi rimanenti l'epistassi è stata risolta in seguito ad interruzione della terapia con vareniclina.

Il *database* dell'OMS-UMC conteneva inoltre 39 report di emottisi associati con vareniclina e di questi solo 4 presentavano dati sufficienti da poter sostenere una possibile relazione con l'assunzione di vareniclina. Sono stati inoltre identificati 24 casi di trombocitopenia, 8 dei quali si sono sviluppati in seguito all'utilizzo di vareniclina. Due di questi pazienti erano deceduti e due assumevano anche altri farmaci (spironolattone, metoprololo e imiquinod).

Il possibile meccanismo alla base di questi eventi potrebbe essere dovuto al fatto che la vareniclina è un inibitore del *reuptake* della serotonina. Le piastrine contengono circa il 99% della serotonina circolante, che viene rilasciata in seguito a danno vasale, per promuovere l'aggregazione piastrinica ed attivare il sistema dell'emostasi. Bassi livelli di serotonina piastrinica possono perciò alterare l'aggregazione piastrinica stessa e, di conseguenza, i meccanismi di emostasi. A sostegno di questa ipotesi, sono stati riportati casi di trombocitopenia in seguito all'assunzione di vareniclina, suggerendo quindi che questo possa essere il meccanismo alla base della comparsa di sanguinamento in seguito all'assunzione di vareniclina.

Questa analisi ha identificato una serie di casi di eventi emorragici associati all'assunzione di vareniclina per la cessazione dal fumo suggerendo che possa esserci una relazione causale tra l'assunzione di vareniclina e questi eventi avversi.

L'analisi presenta alcuni limiti, per esempio, in molti casi le informazioni cliniche sono molto scarse e non hanno permesso una reale valutazione clinica. Inoltre, ci sono degli effetti confondenti: il fumo è associato ad un aumento del fibrinogeno, che decresce nell'arco di alcuni anni in seguito a cessazione; il fumo è associato a riduzione del sanguinamento gengivale e quindi questa osservazione può implicare una maggiore comparsa di sanguinamento gengivale in seguito a cessazione.

Parole chiave: vareniclina, eventi emorragici, farmacovigilanza

Riferimento bibliografico

Harrison-Woolrych M. et al. Epistaxis and other haemorrhagic events associated with the smoking cessation medicine varenicline: a case series from two national pharmacovigilance centres. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, DOI 10.1007/s00228-012-1220-y, Epub ahead of print February 8, 2012.

Note:

* *Vigibase™* è il più grande e completo database di farmacovigilanza del mondo, che è stato sviluppato e mantenuto dalla UMC per conto dell'OMS. È un sistema di farmacovigilanza computerizzato e rappresenta il database globale ICSR (Individual Case Safety Report) dell'OMS. Creato nel 1968, si compone di segnalazioni di reazioni avverse ricevute dai Paesi membri. *Vigibase* viene aggiornato con ICSRs in arrivo su base continuativa.

Associazione tra consumo di ipnotici e mortalità o incidenza di cancro: uno studio a coorti appaiate

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Ad oggi sono stati pubblicati almeno 24 studi che hanno esaminato l'associazione tra consumo di ipnotici e mortalità: 18 hanno riportato un'associazione statisticamente significativa tra il consumo di questi farmaci e l'aumento della mortalità.

Questo studio è stato condotto per approfondire il rischio di morte o di cancro associato all'uso dello zolpidem e di altri nuovi ipnotici a breve durata d'azione.

Sono stati analizzati i dati relativi ai pazienti (età ≥ 18 anni) che dal 1 gennaio 2002 e il 30 settembre 2006 si sono sottoposti a visite nell'ambito del *Geisinger Health System* (n=224757), un sistema rurale integrato di assistenza sanitaria disponibile in 41 contee della Pennsylvania (USA). Nel 1996 il *Geisinger* ha implementato l'*Electronic Health Record* (EHR) e dal 2001 è la sola risorsa delle registrazioni ambulatoriali. I dati sulla mortalità sono stati aggiornati mensilmente interrogando il *Social Security Death Index*, che fornisce informazioni certe ma non le cause di morte. Nella coorte sono stati identificati 12.465 pazienti che hanno avuto ≥ 1 prescrizione di ipnotici e che sono stati seguiti per ≥ 3 mesi dalla data della prescrizione. A ciascun utilizzatore di ipnotici sono stati appaiati 2 non utilizzatori (controlli), selezionati tra i 212.292 pazienti senza prescrizioni per questi farmaci. L'appaiamento tra utilizzatori e controlli è stato fatto in base al genere, all'età, allo *status* di fumatore, al periodo di inizio dell'osservazione, alla data del calendario o alla durata dell'osservazione. Dalle registrazioni sono stati ricavati i dati demografici, antropometrici, relativi alle diagnosi, le registrazioni dei tumori e le prescrizioni di tutti i farmaci con le relative indicazioni. Nell'analisi sono stati inclusi solo gli ipnotici frequentemente prescritti e registrati nell'EHR, indicati dalla FDA per il trattamento dell'insonnia e somministrati al momento di mettersi a letto. Dopo l'esclusione dei pazienti senza diagnosi di cancro (ad eccezione dei tumori della pelle diversi dal melanoma) prima del periodo di osservazione o entro i primi 0,05 anni del *follow-up*, il numero degli utilizzatori è sceso a 10.531 e quello dei controlli a 23.674. L'associazione tra le prescrizioni di ipnotici e la mortalità è stata analizzata tramite modelli dei rischi proporzionali Cox. I modelli sono stati aggiustati per le covariabili età, genere, etnia, *status* coniugale, BMI, uso di alcool e *status* di fumatore. Per minimizzare il confondimento legato alle indicazioni (i medici potrebbero aver prescritto ipnotici per trattare condizioni con sonno disturbato non classificate come un disturbo del sonno), le diagnosi delle comorbidità sono state stratificate in modo da confrontare gli utilizzatori e i controlli con specifiche classi di comorbidità. In particolare, i modelli dei rischi sono stati aggiustati per incorporare le 12 classi di comorbidità ricavate dalle 116 combinazioni delle comorbidità.

Nel periodo di osservazione, lo zolpidem e il temazepam sono stati i due ipnotici prescritti al maggior numero di pazienti (rispettivamente, a 4.338 e a 2.076 pazienti). Le caratteristiche dei controlli, degli utilizzatori di qualsiasi ipnotico, di zolpidem o di temazepam sono risultate simili: percentuale di donne circa 62%; età 53 ± 16 anni; durata del periodo di osservazione $2,5 \pm 1,4$ anni; bianchi $>93\%$; fumatori circa 43%; utilizzatori di alcool circa 40%. Rispetto ai controlli, gli utilizzatori di qualsiasi ipnotico, di zolpidem o di temazepam hanno mostrato percentuali significativamente maggiori ($p < 0,001$) di diagnosi di varie comorbidità (Tabella 1). L'analisi dell'associazione tra prescrizione di ipnotici e mortalità ha dimostrato che, rispetto ai pazienti di controllo, quelli ai quali sono stati prescritti ipnotici hanno avuto un rischio di morte sostanzialmente maggiore ($p < 0,001$). Per i pazienti ai quali sono state prescritte 1-18 unità posologiche di qualsiasi ipnotico/anno (media 8; n=3491) è stato calcolato un valore di HR per

la morte di 3,60 (IC 95% 2,92-4,44). Il valore di HR è aumentato a 4,43 (3,67-5,36) e a 5,32 (4,50-6,30) per quelli ai quali sono state prescritte, rispettivamente, 18-132 unità posologiche/anno (media 57; n=3548) e >132 unità posologiche/anno (media 469; n=3490). Risultati simili sono stati ricavati quando sono stati analizzati i dati relativi alle prescrizioni dello zolpidem [5-130 mg/anno (media 60; n=1453), HR 3,93 (2,98-5,17); 130-800 mg/anno (media 360; n=1456), HR 4,54 (3,46-5,95); >800 mg/anno (media 3600; n=1427), HR 5,69 (4,58-7,07)] e del temazepam [1-240 mg/anno (media 98; n=798), HR 3,71 (2,55-5,38); 240-1640 mg/anno (media 683; n=613), HR 4,15 (2,88-5,99); >1640 mg/anno (media 7777; n=665), HR 6,56 (5,03-8,55)].

Tabella 1. Percentuali di diagnosi di comorbidità significativamente diverse ($p < 0,001$) tra la coorte dei controlli e quelle degli utilizzatori di ipnotici

Comorbidità	Non utilizzatori	Utilizzatori di qualsiasi ipnotico	Zolpidem	Temazepam
Asma	6,6	11,3	10,9	11,3
Malattia cerebrovascolare	3,8	6,2	5,9	6,1
Coronaropatia	9,4	14,5	14,1	15,8
Nefropatia cronica	0,9	1,7	1,5	1,9
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	5,5	9,1	8,8	8,8
Malattia cardiovascolare (tutte)	14,1	21,4	21,1	22,3
Diabete	14,6	17,9	17,8	18,5
Insufficienza cardiaca	3,2	6,6	6,6	6,6
Ipertensione	37,5	42,8	41,9	43,9
Obesità	6,7	10,5	9,6	10,0
Malattia da reflusso gastrico	15,0	27,9	26,9	26,3
Vasculopatia periferica	2,1	3,9	4,0	3,7

I valori di HR per la morte relativi agli ipnotici meno comunemente prescritti (comprese altre benzodiazepine, lo zaleplon, i barbiturici e gli antistaminici sedativi) sono stati ugualmente elevati, e i limiti di confidenza per il rischio di morte sono risultati sovrapponibili a quelli dello zolpidem, ad eccezione di quelli dell'eszopiclone (non in commercio in Italia), che è risultato l'ipnotico associato alla più alta mortalità. La dimensione assoluta del rischio addizionale associato alla prescrizione degli ipnotici è risultata crescere con l'età del paziente. Tuttavia, il rapporto tra i rischi di morte degli utilizzatori di ipnotici e quelli dei controlli è risultato più alto nel sottogruppo 18-55 anni. Il rischio per i sottogruppi di pazienti con specifiche malattie è stato generalmente coerente ai risultati complessivi. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nei valori di HR per la morte nei sottogruppi creati per esaminare il "carico" complessivo di malattia e nessuna sostanziale differenza è stata rilevata neanche quando i valori di HR sono stati confrontati tra gruppi di pazienti con un diverso numero di classi di comorbidità. Il confronto delle percentuali grezze dei decessi nella coorte dei controlli e in quella degli utilizzatori di qualsiasi ipnotico ha consentito di stimare un valore di HR di 4,86. L'aggiustamento per le covariabili e le stratificazioni delle comorbidità ha diminuito questa differenza, ma solo in misura modesta (4,56; 3,95-5,26).

I valori di HR per il cancro sono risultati significativamente aumentati per gli utilizzatori di ipnotici. I pazienti ai quali sono state prescritte 18-132 unità posologiche di qualsiasi ipnotico/anno o >132 unità posologiche/anno hanno avuto valori di HR per il cancro, rispettivamente, di 1,20 (1,03-1,40; $p=0,022$) e 1,35 (1,18-1,55; $p < 0,001$). Risultati simili sono stati ricavati per lo zolpidem [>800 mg/anno, HR 1,28 (1,03-1,59; $p=0,023$)] e il temazepam [240-1640 mg/anno, HR 1,44 (1,05-1,98; $p=0,024$); >1640 mg/anno, HR 1,99 (1,57-2,52; $p < 0,001$)].

L'aver ricevuto prescrizioni di ipnotici è stato associato a un aumento di oltre 3 volte del rischio di morte, anche quando il numero di unità posologiche prescritte/anno è stato <18. Questa associazione è stata rilevata in analisi separate che hanno riguardato gli ipnotici comunemente prescritti, compresi i nuovi farmaci a breve durata d'azione. La selettiva prescrizione degli ipnotici ai pazienti con uno stato di salute peggiore non spiega l'eccesso di mortalità osservato.

Punto di forza dello studio è il disegno, che ha compreso non solo l'appaiamento dei pazienti utilizzatori di ipnotici ai controlli in base a una serie di covariabili, ma anche il controllo per 12 classi di stratificazione che sono emerse dalle 116 combinazioni delle comorbidità. Il limite principale consiste nel fatto che non è possibile escludere completamente ulteriori fattori di

confondimento a causa dei *bias* legati sia al fatto di aver analizzato dati di prescrizione sia a una sorveglianza sanitaria non equilibrata tra utilizzatori e controlli. Un ulteriore limite consiste nel non aver potuto considerare tra le covariabili la depressione, l'ansia e gli altri fattori emotivi, dato che le leggi della Pennsylvania proteggono la confidenzialità di queste diagnosi. Infine, occorre sottolineare che la dimostrazione dell'associazione tra la prescrizione di ipnotici e l'aumento di mortalità o di incidenza di cancro non implica un nesso causale tra le variabili. Tuttavia, questi risultati, coerenti con quelli di studi precedenti, suggeriscono la necessità di rivalutare non solo l'utilizzo a lungo termine degli ipnotici, ma anche quello a breve termine.

Parole chiave: farmaci ipnotici, rischio di morte e di cancro, studio a coorti appaiate.

Conflitto d'interesse:

Un autore ha dichiarato di aver assunto da lungo tempo una posizione critica nei confronti degli ipnotici e di avere interessi economici relativi ad alcune aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Kripke, et al., Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000850.

Ruxolitinib per la mielofibrosi: lo studio COMFORT-I (Controlled Myelofibrosis Study with Oral Jak Inhibitor Treatment)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Ruxolitinib, un inibitore selettivo della Janus chinasi (JAK) 1 e 2* approvato dalla FDA per il trattamento della mielofibrosi, si è dimostrato efficace nel ridurre la splenomegalia e nel migliorare la sintomatologia clinica dei soggetti affetti.

Nel 2005, la mutazione JAK2 V617F è stata identificata come la più comune anomalia molecolare nelle neoplasie mieloproliferative, anche se sono state identificate anche altre differenti mutazioni a carico del pathway di JAK. Ruxolitinib è un inibitore potente e selettivo di JAK1 e JAK2, disponibile per via orale, approvato per il trattamento della mielofibrosi nei gruppi di rischio intermedio e alto; inibisce selettivamente la proliferazione delle cellule JAK2 V617F Ba/F3, e questi effetti sono correlati ad una diminuzione dei livelli di JAK2 fosforilata e di proteina trasduttrice del segnale ed attivatore della trascrizione 5 (STAT5).

Lo studio COMFORT-I è un trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, realizzato al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del ruxolitinib nei soggetti con mielofibrosi a rischio intermedio-2 o alto.

Lo studio è stato condotto in 89 centri distribuiti tra Stati Uniti, Australia e Canada. I criteri d'inclusione sono stati: età >18 anni, diagnosi di mielofibrosi primaria, post-policitemia vera o post-trombocitemia essenziale, secondo i criteri 2008 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, aspettativa di vita ≥ 6 mesi, punteggio dell'*International Prognostic Scoring System* – IPSS- (una scala per la stratificazione prognostica dei pazienti con mielofibrosi) =2 (rischio intermedio) o >3 (alto rischio), indice della qualità della vita secondo la *Eastern Cooperative Oncology Group* (una scala di valutazione del performance status, che va da 0 a 5 dove 5 è il valore di maggiore disabilità) ≤ 3 , blasti nel sangue periferico $\leq 10\%$, conta assoluta dei CD34+ nel sangue periferico $> 20 \times 10^6/l$, conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$, splenomegalia palpabile (≥ 5 cm al di sotto del margine costale sinistro). Inoltre, sono stati inclusi i pazienti refrattari ad altre terapie, che avevano manifestato effetti collaterali tali da interrompere il trattamento farmacologico in atto o che non erano candidati alle opzioni terapeutiche disponibili, ma che necessitavano di un trattamento farmacologico.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con ruxolitinib fosfato per os o placebo per 24 settimane. La dose di ruxolitinib è stata stabilita in base alla conta piastrinica: 15 mg due volte al giorno per una conta piastrinica da 100×10^9 a $200 \times 10^9/l$ e 20 mg due volte al giorno per una conta piastrinica $> 200 \times 10^9/l$. La dose è stata modificata in caso di mancata efficacia o per comparsa di tossicità.

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare la proporzione di pazienti con una riduzione $\geq 35\%$ del volume splenico dopo 24 settimane di trattamento. L'obiettivo secondario è stato valutare: *a)* la durata della riduzione del volume splenico; *b)* la proporzione di pazienti con una riduzione del 50% dei sintomi dopo 24 settimane di trattamento (secondo il punteggio della scala MFSAF - Myelofibrosis Symptom Assessment Form, una scala di valutazione della sintomatologia clinica nei soggetti con mielofibrosi); *c)* la variazione totale della sintomatologia clinica dopo 24 settimane e la sopravvivenza generale.

Da Settembre 2009 ad Aprile 2010, sono stati arruolati 309 pazienti, 155 trattati con ruxolitinib e 154 con placebo. Le caratteristiche cliniche al momento dell'arruolamento sono risultate simili tra i due gruppi; il volume splenico medio è stato $>2500 \text{ cm}^3$ (più di 10 volte superiore al valore normale di 200 cm^3). Per il 38,2% dei pazienti è stato calcolato un rischio IPSS di grado intermedio-2 e per il 61,2% un rischio alto.

La proporzione di pazienti con una riduzione del 35% del volume splenico dopo 24 settimane di terapia è stata del 41,9% nel gruppo ruxolitinib e dello 0,7% nel gruppo placebo (OR, 134,4; 95%CI, 18,0-1004,9; $p < 0,001$). La maggior parte dei pazienti in trattamento con ruxolitinib ha manifestato una riduzione del volume splenico, mentre la maggior parte dei pazienti del gruppo placebo, invece, ha manifestato un aumento di volume. La riduzione del volume splenico è stata a lungo termine; tra i pazienti con una riduzione del 35% del volume splenico, il 67% (95%IC, 46,4-81,1) ha manifestato tale riduzione per più di 48 settimane.

La proporzione di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ dei sintomi dopo 24 settimane di trattamento, è stata significativamente maggiore nel gruppo ruxolitinib rispetto al gruppo placebo (45,9% vs 5,3%; OR 15,3; 95%IC, 6,9-33,7; $p < 0,001$). La maggior parte dei pazienti trattati con ruxolitinib ha manifestato un miglioramento della sintomatologia; mentre la maggior parte dei pazienti del gruppo placebo un peggioramento della stessa. Il miglioramento della sintomatologia è stato rapido e si è mantenuto oltre 24 settimane.

Un'analisi per sottogruppi ha evidenziato che nei pazienti con mutazione JAK2 V617F si è osservata una riduzione del volume splenico del 34,6% e dell'8,1% rispettivamente nel gruppo ruxolitinib e placebo; nei soggetti senza mutazione, la riduzione è stata rispettivamente del 23,8% e dell'8,4%. Nei soggetti con mutazione, inoltre, il punteggio totale circa la sintomatologia clinica si è ridotto del 52,6% nel gruppo ruxolitinib, mentre è aumentata del 42,8% nel gruppo placebo; nei soggetti senza mutazione, la riduzione è stata del 28,1% nel gruppo ruxolitinib, mentre il peggioramento è stato del 37,2% nel gruppo placebo ($p = 0,11$). Anche l'analisi per sottotipo di mielofibrosi (primaria, post-policitemia vera o post-trombocitemia essenziale) ha evidenziato una riduzione del volume splenico ed un miglioramento dei sintomi nei pazienti trattati con ruxolitinib a fronte di un aumento del volume splenico con peggioramento dei sintomi nei trattati con placebo.

Relativamente alla sopravvivenza generale, dopo 24 settimane di trattamento sono stati registrati 10 decessi nel gruppo ruxolitinib (6,5%) e 14 nel gruppo placebo (9,1%) (HR, 0,67; 95%IC, 0,30-1,50; $P = 0,33$). Prolungando il tempo di osservazione di altri 4 mesi, i decessi sono aumentati a 13 nel gruppo ruxolitinib (8,4%) e a 24 nel gruppo placebo (15,6%) (HR, 0,50; 95%IC, 0,25-0,98; $P = 0,04$).

Nell'analisi sulla sicurezza sono stati inclusi i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio (155 del braccio ruxolitinib e 151 del braccio placebo). Diciassette pazienti che avevano ricevuto ruxolitinib (11,0%) e 16 placebo (10,6%) hanno interrotto il trattamento a causa di un evento avverso (di qualsiasi grado). Gli eventi avversi di tipo non ematologico (dolore addominale, fatica e dispnea) si sono manifestati raramente e con frequenza simile in entrambi i gruppi. Gli eventi avversi più frequenti sono stati anemia e trombocitopenia (di ogni grado e di grado 3-4). Tuttavia, tali eventi sono stati raramente causa d'interruzione del trattamento (un paziente per ciascun gruppo). La trombocitopenia raramente ha raggiunto un grado di 3-4 dopo riduzione del dosaggio e non è stata associata ad aumento del sanguinamento, sebbene nel gruppo ruxolitinib fossero più frequenti gli ematomi. Nel braccio ruxolitinib la massima prevalenza di anemia di grado 3-4 si è avuta tra l'ottava e la dodicesima settimana di trattamento, per poi scendere a livelli simili a quelli del braccio placebo. Tra i trattati con ruxolitinib, i pazienti con nuova insorgenza di anemia di grado 3-4 hanno manifestato un miglioramento della sintomatologia simile a quello dei pazienti senza anemia. Nel braccio placebo, i pazienti hanno manifestato un peggioramento dei sintomi, indipendentemente dalla presenza di anemia di grado 3-4.

Due pazienti del braccio ruxolitinib hanno sviluppato leucemia mieloide acuta durante lo studio, ma già all'arruolamento presentavano fattori di rischio.

I risultati dello studio dimostrano che il trattamento con ruxolitinib ha un'efficacia significativamente più alta rispetto al placebo nel ridurre la splenomegalia e la sintomatologia clinica della mielofibrosi, nonché nel migliorare la sopravvivenza generale. Gli effetti tossici del farmaco sono generalmente gestibili con aggiustamenti posologici.

In conclusione, gli autori dello studio, affermano che il ruxolitinib rappresenta una valida alternativa terapeutica per il trattamento della mielofibrosi.

Parole chiave: ruxolitinib, mielofibrosi, studio randomizzato di fase III

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato da Incyte. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Verstovsek S et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:799-807

Note:

**Le Janus chinasi (JAK) sono una famiglia di tirosin-chinasi comprendente JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Tutti questi enzimi sono tirosin-chinasi non recettoriali coinvolte nella trasduzione del segnale mediato da numerose citochine, implicate a vario titolo nella maturazione e differenziazione delle cellule ematopoietiche e nella regolazione del sistema immunitario. Il difetto delle JAK può portare sia a malattie ematologiche sia ad immunodeficienze, in modo variabile a seconda della proteina interessata e del difetto genetico in questione.*

Per quanto riguarda le neoplasie ematologiche, nel 2005 è stata identificata la mutazione somatica V617F a carico del gene JAK2 dando un enorme contributo alla comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle patologie mieloproliferative croniche Philadelphia negative: si tratta della sostituzione di un singolo aminoacido, una valina con una fenilalanina, in posizione 617 che configura la mutazione V617F. Questa mutazione coinvolge in particolare il dominio JH2 della proteina JAK2 che è fondamentale per la funzione della proteina stessa e si traduce in un aumento dell'attività tirosin-kinasica di JAK2.

Inibizione delle Janus chinasi (JAK) con ruxolitinib vs la miglior terapia disponibile per il trattamento della mielofibrosi: studio COMFORT II (Controlled Myelofibrosis Study with Oral Jak Inhibitor Treatment II)

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

La mielofibrosi è caratterizzata da fibrosi midollare, anemia progressiva ed ematopoiesi extramidollare; si manifesta principalmente con splenomegalia ed è frequentemente accompagnata da sintomi costituzionali (sudorazioni notturne perdita di peso), prurito, astenia, oltre alle conseguenze della splenomegalia. La sopravvivenza mediana dal momento della diagnosi è di 4 anni per i pazienti con rischio intermedio 2 di malattia all'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) e di 2 anni per i pazienti ad alto rischio. Oltre al trapianto di cellule staminali, i trattamenti fino ad ora disponibili sono palliativi e non agiscono sui fattori causali della malattia, cioè la disregolazione della trasduzione del segnale di citochine e fattori di crescita regolati dalla). Ruxolitinib è un inibitore potente e selettivo di JAK1 e JAK2, biodisponibile per via orale, approvato per il trattamento della mielofibrosi nei gruppi con rischio intermedio e alto.

Lo studio è un trial randomizzato di fase 3 di confronto tra ruxolitinib e la migliore disponibile in pazienti affetti da mielofibrosi primaria, post-policitemia vera, o post-trombocitemia essenziale.

Sono stati inclusi pazienti di età ≥ 18 anni con mielofibrosi primaria, post-policitemia vera, o post-trombocitemia essenziale, milza palpabile a 5 cm o più sotto l'arcata costale,

indipendentemente dal loro *status* di mutazione JAK2. Dovevano rientrare nei gruppi di rischio intermedio 2 o alto all'IPSS, avere una conta dei blasti periferici <10%, una conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$, un *performance status* all'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 3 (scala da 0 a 5, dove 0 indica un paziente completamente attivo, il crescere del punteggio indica una crescente disabilità, e 5 indica la morte), non dovevano aver subito precedenti trattamenti con un inibitore di JAK. Inoltre i pazienti eleggibili non dovevano essere considerati candidati idonei per il trapianto allogenico di cellule staminali al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio di prognosi al momento dell'arruolamento e sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 2:1, a ricevere ruxolitinib oppure la migliore terapia disponibile, che comprendeva uno qualsiasi dei farmaci in commercio (sia in monoterapia o in associazione) o nessuna terapia poteva essere modificata durante la fase di trattamento. La dose di partenza di ruxolitinib era 15 mg 2 volte al giorno (BID) se la conta piastrinica al basale era $\leq 200 \times 10^9/l$ e 20 mg BID se la conta basale piastrinica era $>200 \times 10^9/l$. Il protocollo prevedeva riduzioni posologiche per motivi di sicurezza (nel caso di insorgenza di neutropenia o trombocitopenia) e consentiva incrementi della dose, non oltre i 25 mg BID. In qualsiasi momento, se i pazienti corrispondevano a criteri specificati nel protocollo (splenectomia, o aumento di volume della milza >25%) si interrompeva la fase randomizzata del trattamento e potevano entrare nella fase di estensione. Nella fase di estensione, i pazienti che erano stati randomizzati alla miglior terapia disponibile potevano ricevere ruxolitinib, se esistevano i criteri di sicurezza del protocollo ed i pazienti che erano stati randomizzati a ruxolitinib potevano continuare a riceverlo se sussisteva un beneficio clinico. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla riduzione $\geq 35\%^{**}$ del volume della milza dal basale alla settimana 48. L'*endpoint* secondario era una riduzione del volume della milza $\geq 35\%$ dal basale alla settimana 24. Gli *endpoint* secondari accessori comprendevano: la durata temporale della riduzione del volume splenico del 35% o più; il tempo necessario per ottenere tale riduzione, la sopravvivenza libera da progressione; la sopravvivenza leucemia-free; la sopravvivenza globale e il cambiamento delle caratteristiche istomorfologiche del midollo.

Da luglio 2009 a gennaio 2010, sono stati randomizzati 219 pazienti: 146 sono stati assegnati a ricevere ruxolitinib e 73 alla migliore terapia disponibile. Le caratteristiche di base erano ben bilanciate tra i due gruppi. Il trattamento con ruxolitinib è stato avviato ad una dose di 15 mg BID nel 38% dei pazienti e ad una dose di 20 mg BID nel 62%. Tra i pazienti randomizzati alla migliore terapia disponibile, le terapie più comuni erano: farmaci antineoplastici [51%, soprattutto idrossiurea (47%)] e glucocorticoidi (16%); il 33% dei pazienti non ha ricevuto alcuna terapia. Una percentuale minore di pazienti nel gruppo ruxolitinib, rispetto a quelli del gruppo miglior terapia disponibile, ha interrotto la fase di trattamento dello studio (38% vs 58%). Dei 55 pazienti del gruppo ruxolitinib che hanno interrotto la randomizzazione, 29 (53%) sono entrati nella fase di estensione e hanno continuato a ricevere ruxolitinib perché mostravano ancora benefici clinici; dei 42 pazienti inizialmente assegnati a ricevere la migliore terapia disponibile e che hanno interrotto la randomizzazione, 18 (43%) sono entrati nella fase di estensione a ricevere ruxolitinib. Alla settimana 48, la maggior parte dei pazienti nel gruppo ruxolitinib ha avuto una riduzione del volume della milza. Solo i pazienti nel gruppo ruxolitinib hanno soddisfatto l'*endpoint* primario (28% vs 0%, $p < 0,001$). Analogamente, solo i pazienti del gruppo ruxolitinib hanno soddisfatto l'*endpoint* secondario (32% vs 0%, $p < 0,001$). Le analisi degli *endpoint* prespecificati hanno mostrato differenze significative nella variazione percentuale media del volume della milza dal basale tra il gruppo ruxolitinib e il gruppo della migliore terapia disponibile: alla settimana 24 (-29,2% vs 2,7%, $p < 0,001$) e 48 (-30,1% vs 7,3%, $p < 0,001$). Durante le 48 settimane, quasi tutti i pazienti trattati con ruxolitinib (97%), rispetto al 56% di quelli trattati con la miglior terapia disponibile, hanno avuto una riduzione stimabile del volume della milza. Tra i 136 pazienti del gruppo ruxolitinib e i 63 del gruppo di controllo che hanno avuto una misurazione del volume splenico al basale e almeno un'altra misurazione successiva, solo 4 pazienti (3%) del gruppo ruxolitinib - 3 dei quali erano positivi per la mutazione V617F - rispetto a 28 (44%) del gruppo la migliore terapia disponibile, hanno avuto un aumento volumetrico della milza. Nelle analisi secondarie, la riduzione di volume della milza si è osservata in tutti i sottogruppi di pazienti trattati con ruxolitinib (definiti in base al sesso, al sottotipo di mielofibrosi, alle categorie prognostiche di rischio e alla mutazione V617F). I tassi di risposta nel sottogruppo V617F positivo erano del 33% (IC 95%: 25-43) con ruxolitinib e dello 0% (95% IC, 0-7) con la migliore terapia disponibile; i tassi corrispondenti

nei 2 gruppi di trattamento per il sottogruppo V617F negativo sono stati del 14% (IC 95%, 5-30) e dello 0% (IC 95%, 0-17). Analisi secondarie prespecificate hanno mostrato che ruxolitinib ha determinato una riduzione rapida e durevole del volume della milza. Tra i 69 pazienti che avevano una riduzione del volume della milza $\geq 35\%$ in qualsiasi momento durante lo studio, la riduzione era stata osservata alla prima valutazione (cioè alla settimana 12) in 44 pazienti (64%). La durata mediana di risposta tra i pazienti trattati con ruxolitinib non è stata calcolata, ma l'80% dei pazienti continuava ad avere una risposta a 12 mesi di *follow-up*. Alla settimana 48, i pazienti trattati con ruxolitinib avevano registrato una diminuzione media in lunghezza del 56% dal basale, contro un aumento medio del 4% nei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile. Dalla data del *cut-off* a una mediana di 12 mesi di *follow-up*, 124 pazienti del gruppo ruxolitinib e 50 del gruppo miglior terapia disponibile erano ancora in vita e seguiti per altre 48 settimane per gli *endpoint* di sopravvivenza secondari prespecificati. In un'analisi *time-to-event*, condotta alla settimana 48, 44 pazienti del gruppo ruxolitinib (30%) avevano evidenziato una progressione, rispetto a 19 (26%) nel gruppo migliore terapia disponibile (HR per la progressione con ruxolitinib: 0,81, IC 95%, 0,47-1,39). Nelle analisi di sopravvivenza libera da leucemia e sopravvivenza globale, ci sono stati 10 eventi in totale (tutti poi deceduti): 6 (4%) nel gruppo ruxolitinib e 4 (5%) nel gruppo migliore terapia disponibile (HR per la sopravvivenza libera da leucemia con ruxolitinib: 0,65, IC 95% IC, 0,18-2,31; HR per la sopravvivenza globale: 0,70, IC 95%, 0,20-2,49). In un'analisi ulteriore di sicurezza con 2 mesi di ulteriore *follow-up* (mediana 61,1 settimane), sono stati riportati 11 decessi (8%) nel gruppo ruxolitinib e 4 (5%) nel gruppo migliore terapia disponibile (HR: 1,01, 95%IC 0,32-3,24). Le cause di morte nel gruppo ruxolitinib sono state: insufficienza epatica, emorragia cerebrale, trombosi venosa portale dopo intervento chirurgico per carcinoma a cellule squamose metastatico di testa e collo; edema polmonare e aritmia cardiaca; emorragia retroperitoneale in seguito a procedura ortopedica; perforazione intestinale associata ad ileite terminale; infezione respiratoria; arresto cardiaco e mielofibrosi; insufficienza cardiaca; ematopoiesi extramidollare ed insufficienza respiratoria; malattia linfoproliferativa post-trapianto e insufficienza multi organo; mielofibrosi (2 casi). Nel gruppo miglior terapia disponibile le cause di morte sono state: polmonite e shock settico; insufficienza multiorgano e leucemia mieloide acuta; sepsi da *Klebsiella pneumoniae* e post-splenectomia; splenectomia, emorragia peritoneale e insufficienza respiratoria; insufficienza renale e leucemia mieloide acuta. Non si sono osservati cambiamenti significativi nell'istomorfologia del midollo in nessuno dei gruppi di trattamento; per quanto riguarda i biomarcatori, invece, il gruppo ruxolitinib ha mostrato la riduzione dei livelli plasmatici di diverse citochine pro-infiammatorie tra cui IL-6 e TNFalfa, e della proteina C-reattiva, mentre sono risultati aumentati i livelli di eritropoietina e di leptina. Per quanto riguarda la sicurezza, la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata bassa in entrambi i gruppi (ruxolitinib: 8%; migliore terapia disponibile: 5%). Il più frequente evento avverso non ematologico nel gruppo ruxolitinib è stata la diarrea (23% dei pazienti), ed era anche l'unico evento avverso con una differenza di incidenza $>10\%$ tra i 2 gruppi. L'edema periferico era invece l'evento avverso più frequentemente riportato nel gruppo migliore terapia disponibile. Gli eventi avversi non ematologici di grado 3 o 4 più frequentemente riportati sono stati: dolore addominale nel gruppo ruxolitinib (3% dei pazienti); dispnea e polmonite nel gruppo che ha ricevuto la migliore terapia disponibile (4% dei pazienti). I pazienti del gruppo ruxolitinib hanno avuto un incremento ponderale di 4,43 kg alla settimana 48, mentre variazioni di peso corporeo nel gruppo migliore terapia disponibile sono state minime. Trombocitopenia e anemia si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con ruxolitinib, riscontro che è coerente con il meccanismo di azione di ruxolitinib. Eventi avversi di qualsiasi grado che hanno richiesto riduzioni del dosaggio o interruzioni del trattamento si sono verificati più frequentemente nel gruppo ruxolitinib (63% vs 15%); la trombocitopenia era la causa più comune di variazioni di dosaggio in entrambi i gruppi (41% ruxolitinib vs 1% miglior terapia disponibile). Questo studio randomizzato, di fase 3 dimostra la superiorità di un inibitore di JAK1/JAK2 rispetto alla migliore terapia disponibile nei pazienti con mielofibrosi. Esso ha infatti comportato una riduzione della splenomegalia e riduzioni significative generali dei sintomi debilitanti della mielofibrosi accanto a miglioramenti dello *status* funzionale dei pazienti; inoltre, ruxolitinib ha portato a variazioni dei livelli di citochine che erano simili a quelli che sono stati riportati in precedenti studi e che sono state correlate al fenotipo clinico della malattia. Ruxolitinib è però stato associato ad un aumento di anemia e trombocitopenia,

coerenti con i risultati di precedenti studi. Sono state riscontrate alcune differenze nei tassi di risposta tra i pazienti con l'allele *wild-type* e quelli con la mutazione V617F in JAK2. Tuttavia, la somiglianza complessiva nelle risposte in tutti i sottogruppi suggerisce che questi fattori non possono essere prerequisiti utili nell'analisi della terapia con ruxolitinib, ma saranno necessarie ulteriori analisi per valutare i cambiamenti midollari e il reale peso dell'allele V617F.

La terapia orale con ruxolitinib può ridurre la splenomegalia e migliorare la qualità della vita nei pazienti con mielofibrosi, ma non influisce sulla sopravvivenza globale

L'editoriale di accompagnamento vuole sottolineare l'importanza di ruxolitinib, ma solo come agente palliativo nella terapia della mielofibrosi, in quanto non ha mostrato remissione istopatologica, citogenetica, o molecolare, anzi è stato più spesso visto provocare anemia e trombocitopenia piuttosto che correggerli. Inoltre, ruxolitinib non è stato associato con un vantaggio sulla sopravvivenza e la sua apparente superiorità rispetto al placebo può essere stata confusa dalla mancanza di stratificazione del rischio durante la randomizzazione. Questa mancanza di un beneficio sulla sopravvivenza era emersa anche da un altro recente lavoro sull'esito a lungo termine dei pazienti con mielofibrosi che avevano ricevuto il farmaco in una fase anteriore dello studio. La mancanza di attività antitumorale selettiva dal ruxolitinib è probabilmente un riflesso sia dell'incerto contributo patogenetico della mutazione di JAK2 nella mielofibrosi sia della non ottimale selettività del farmaco. Circa un terzo dei pazienti affetti da mielofibrosi non presentano mutazioni rilevanti nella via JAK-STAT, inoltre, quando presenti, tali mutazioni sono spesso accompagnate, e talvolta precedute, da altre anomalie genetiche. Pertanto, anche un ulteriore affinamento della specificità del farmaco nei confronti di JAK2 è comunque improbabile che sia utile a risolvere il problema della soppressione clonale selettiva nella mielofibrosi. L'editoriale si conclude affermando che, comunque, JAK-STAT rimane un importante target farmacologico in virtù del suo ruolo nella produzione e attività di citochine proinfiammatorie che sono sovra-esprese nella mielofibrosi e che probabilmente contribuiscono ai sintomi della malattia. Ruxolitinib induce una rapida e marcata soppressione di queste citochine, in concorso con il suo effetto positivo sui sintomi costituzionali. Pertanto, la modulazione delle citochine proinfiammatorie potrebbe costituire la sua principale modalità di azione e l'effetto sulle citochine plasmatiche era meno evidente con farmaci più selettivi per JAK2. I risultati della terapia con ruxolitinib nei pazienti con mielofibrosi sono stati piuttosto inaspettati (avendo mostrato essenzialmente un effetto anticitochine piuttosto che un effetto selettivo anticlonale), ma ciò ha contribuito ad ampliare la conoscenza delle caratteristiche paraneoplastiche della malattia, compreso il possibile contributo delle citochine e della via JAK-STAT nell'ematopoiesi extramidollare splenica. Tuttavia, l'effetto palliativo transitorio sui sintomi non deve essere confuso con l'obiettivo primario che deve essere perseguito nella terapia molecolare mirata, quello cioè di eliminare o sopprimere il clone neoplastico. Dato il suo presunto meccanismo d'azione, è improbabile che ruxolitinib garantisca una modifica della malattia, ma può essere un'aggiunta importante all'armamentario corrente di terapie palliative per la mielofibrosi: circa il 30% dei pazienti con mielofibrosi hanno sintomi sensibili a ruxolitinib, il farmaco potrebbe quindi essere utile in una frazione di questi pazienti che non sono candidati per trapianto allogenico di cellule staminali o per sperimentazioni cliniche di farmaci potenzialmente migliori, tra cui inibitori di JAK nuovi e più selettivi.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Novartis Pharmaceuticals. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti della Novartis.

Parole chiave: mielofibrosi, ruxolitinib, studio randomizzato di fase 3.

Riferimento bibliografico

Harrison C et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):787-98.

*** Questo endpoint è stato fissato sulla base di criteri internazionali che individuano una riduzione di lunghezza della milza alla palpazione del 50%: dati preliminari hanno mostrato una correlazione tra questa misurazione e la riduzione del volume della milza del 33% misurato con la risonanza magnetica (RM).*

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008

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 Iliara Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott. Vincenzo D'Urso (Università di Catania) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org



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.

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@segr.it con oggetto: CANCELLA.
