



## Newsletter numero 100 del 01.05.2012

**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

- Fattori predisponenti al trattamento con farmaci contro l'osteoporosi in seguito a recenti fratture da fragilità in una coorte multinazionale di donne in post menopausa: lo studio GLOW (*Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women*)
- Antiepilettici nel trattamento del disturbo bipolare e rischio di comportamento suicidario: uno studio osservazionale con un *follow-up* di 30 anni
- Studio randomizzato sull'uso di tenecteplasi vs alteplasi nell'ictus ischemico acuto
- Una nuova terapia intranasale per il trattamento della rinite allergica: azelastina in combinazione con fluticasone
- Comparazione rivaroxaban-warfarin in pazienti con fibrillazione atriale e precedente *stroke* o attacco ischemico transitorio: un sottogruppo di analisi dello studio ROCKET AF
- Insorgenza di cancro in pazienti diabetici Danesi: durata ed effetti dell'insulina.
- Switch in bambini precedentemente esposti a nevirapina ad un trattamento con nevirapina dopo un'iniziale trattamento con un regime terapeutico a base di un inibitore delle proteasi: follow-up a lungo termine di un trial randomizzato in aperto

### **- Dispositivi medici in evidenza -**

- Uso *off-label* di dispositivi medici: politiche gestionali
- Sensibilità al fenazepam delle metodiche immunoanalitiche commerciali per le benzodiazepine

**Fattori predisponenti al trattamento con farmaci contro l'osteoporosi in seguito a recenti fratture da fragilità in una coorte multinazionale di donne in post menopausa: lo studio GLOW\*** (*Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women*)  
A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

L'osteoporosi è un problema comune e costoso. Si prevede, infatti, che circa la metà delle donne di età  $\geq 50$  anni andrà incontro ad una frattura dovuta a fragilità ossea, e la maggior morbilità si riscontra in persone di età  $>65$  anni. Inoltre, la mortalità può raggiungere anche il 20% per una frattura vertebrale o dell'anca entro il primo anno e continua ad aumentare se si prendono in considerazione i dieci anni successivi. Oggi sono disponibili diversi farmaci in grado di ridurre il rischio di fratture comprese quelle vertebrali (almeno il 50%) ed alcuni di essi riducono notevolmente anche il rischio di fratture non vertebrali. Nonostante la varietà dei farmaci a disposizione, i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) suggeriscono che meno del 14% delle donne con una diagnosi di osteoporosi vengono trattate con un farmaco anti-riassorbimento e che la presenza di più fattori di rischio per frattura non modifica il tasso di utilizzo dei farmaci. E' quindi necessario uno studio che permetta di identificare quali siano gli ostacoli che impediscono un corretto ed efficace trattamento contro le fratture dovute ad osteoporosi; inoltre sono necessari dati provenienti da diversi Paesi con diversi sistemi sanitari, linee guida, spese sanitarie e modalità di rimborso, nonché differenti possibilità di accesso alle cure per chiarire quali siano i principali ostacoli che si interpongono al trattamento farmacologico dopo una frattura. Lo studio GLOW è uno studio prospettico, multicentrico ed osservazionale volto a fornire informazioni sui modelli di gestione delle fratture e del rischio di fratture nelle donne di età  $\geq 55$  anni, con un sovracampionamento di donne di età  $>65$  anni, nel corso di un periodo di 5 anni ed a livello internazionale.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di determinare la percentuale di donne, non in terapia al basale, che ha ricevuto un trattamento\* dopo una frattura accidentale e di identificare i fattori predittivi del trattamento.

Delle 60.393 donne che hanno completato il sondaggio, 35.911 non utilizzavano farmaci anti-osteoporosi al basale e di queste 1.075 hanno riferito di aver subito una frattura e sono quindi risultate idonee all'analisi. Di queste ultime, 187 (17%) hanno iniziato un trattamento con farmaci anti-osteoporosi dopo la frattura. L'analisi dei dati in base alla localizzazione della frattura ha mostrato che il trattamento è stato effettuato nel 14% delle donne con fratture al polso, nel 26% di quelle con fratture dell'anca, nel 17% dei casi di altre fratture non vertebrali e nel 42% delle donne con fratture alla colonna vertebrale. Un modello di regressione logistica multivariata è stato utilizzato per prevedere l'uso di farmaci anti-osteoporosi. L'analisi multivariata ha rivelato che i predittori significativi per il trattamento includevano l'uso basale di calcio, la diagnosi di base di osteoporosi e il tipo di frattura. Le donne che assumevano supplementi di calcio al basale hanno mostrato una probabilità 1,67 volte maggiore di venire trattate con farmaci anti-osteoporosi rispetto a quelle che non ne assumevano (intervallo di confidenza [IC] 95% = 1,12-2,48,  $p = 0,01$ ), così come donne con diagnosi di base di osteoporosi avevano una probabilità 2,55 volte maggiore di prendere farmaci anti-osteoporosi (95% IC 1,69-3,86,  $p < 0,001$ ) rispetto a quelle a cui non erano state diagnosticate né osteoporosi né osteopenia. Anche il tipo di frattura si è rivelato un predittore significativo per l'utilizzo di farmaci anti-osteoporosi: le donne con una frattura dell'anca hanno avuto una probabilità 2,61 volte maggiore di essere trattate (95% IC 1,41-4,82,  $p = 0,002$ ), quelle con una frattura della colonna vertebrale una probabilità 6,61 volte maggiore (IC 95% 3,60-12,14,  $p < 0,001$ ), e quelle con fratture multiple 3,79 volte maggiore (95% IC 2,39-6,00,  $p < 0,001$ ) rispetto a donne con fratture singole, non vertebrali o non dell'anca. L'età, la presenza di fratture precedenti e la regione geografica di appartenenza non si sono mostrate invece predittive per il trattamento.

I dati di questo studio hanno dimostrato che solo il 17% delle donne non trattate al basale ha utilizzato farmaci anti-osteoporosi dopo una frattura accidentale. Questa piccola percentuale era in gran parte costituita da donne con fratture vertebrali, seguite dalle donne che avevano subito più di una frattura e dai casi di frattura dell'anca. Altri fattori predisponenti al trattamento sono risultati essere l'utilizzo di calcio o una diagnosi di osteoporosi al basale,

mentre fattori quali l'età, la mobilità, l'attività fisica non risultavano associati ad una maggior probabilità di trattamento.

Questo studio attesta quindi la bassa incidenza di trattamento, confermando i dati ottenuti in diversi studi eseguiti in Europa, Stati Uniti, Australia e Canada, e, confrontato con i dati presenti in letteratura, mostra come negli ultimi anni vi sia stato uno scarso miglioramento del trattamento farmacologico in seguito ad una frattura. Inoltre, poiché questo studio analizza dati provenienti da Nord America, Europa e Australia, quindi Paesi con sistemi sanitari diversi, fornisce i primi dati prospettici che, nonostante le differenze globali nell'ambito dell'assistenza sanitaria e dell'accesso alle cure mediche e ai farmaci, il trattamento delle fratture continua ad essere basso a livello internazionale. Durante la raccolta dei dati per questo studio, è divenuto disponibile lo strumento per la valutazione del rischio di fratture messo a punto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (FRAX). Questo strumento utilizza la storia di frattura in aggiunta ad altri fattori per prevedere il rischio individuale di un paziente di subire una frattura maggiore o una frattura dell'anca nell'arco di dieci anni. Le raccomandazioni per il trattamento in base al punteggio FRAX hanno portato ad un incremento dei trattamenti in alcuni dei Paesi coinvolti in questo studio.

Questo studio presenta tuttavia diversi limiti. Poiché i dati sono stati ottenuti mediante sondaggi via e-mail o telefonici, si tratta di *self report* che non sono stati confermati con altri mezzi e che non permettono di accedere alle informazioni concernenti le decisioni dei medici e del personale sanitario. Infatti, nonostante la presenza di linee guida che documentano la significativa riduzione delle fratture con la terapia anti-riassorbimento o l'uso di anabolizzanti, in ultima analisi la decisione di effettuare o meno il trattamento spetta al medico. Inoltre, l'accuratezza del *self report* può essere condizionata dall'accettazione o dall'interpretazione della diagnosi da parte dei pazienti stessi; il *self report* si è dimostrato accurato per le fratture dell'anca, dell'avambraccio distale e dell'omero mentre è stato meno accurato per altri tipi di fratture. Errori nel *self report* delle fratture o di altri fattori di rischio potrebbero rendere meno attendibile il rapporto esistente fra questi e la probabilità di trattamento osservata in questo studio. Tuttavia questo metodo di indagine è comunemente utilizzato in molti studi che analizzano altri fattori (ad esempio, fumo, alcol, uso di farmaci) ed ha il vantaggio di permettere l'acquisizione di dati provenienti da diversi paesi utilizzando lo stesso metodo di raccolta. Ciò significa che le differenze tra i Paesi difficilmente potranno essere dovute a differenze nel metodo di segnalazione. Un altro limite è stato quello delle importanti dimensioni del campione che hanno reso difficile individuare una differenza significativa nei tassi di trattamento tra tutti i paesi coinvolti nello studio. Infine, le fratture non sono state classificate in base alla modalità con la quale si sono verificate.

In conclusione, questo rappresenta il più grande studio di coorte effettuato su di un gruppo di donne in menopausa di diversa nazionalità. Oltre l'80% delle donne con nuove fratture non sono state trattate, nonostante la disponibilità di farmaci per l'osteoporosi. I più importanti fattori predisponenti al trattamento sono risultati essere la diagnosi di osteoporosi prima della frattura, la frattura vertebrale e, in minor grado, la frattura dell'anca.

**Conflitti di interesse:** Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

**Parole chiave:** osteoporosi; fratture; farmaci anti-osteoporosi

#### **Riferimento Bibliografico**

Greenspan SL et al. Predictors of treatment with osteoporosis medications after recent fragility fractures in a multinational cohort of postmenopausal women. 2012 JAGS 60(3):455-461.

**\*GLOW (Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women):** lo studio, tuttora in corso, è coordinato dall'Università del Massachusetts e coinvolge 723 ambulatori medici in 17 centri di studio in 10 nazioni (Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Olanda, Spagna, Stati Uniti, Regno Unito). I centri reclutati per lo studio sono stati selezionati sulla base della distribuzione geografica, della presenza di ricercatori con esperienza nel campo dell'osteoporosi e dell'accesso ad un team di ricerca clinica in grado di gestire un'ampia coorte di soggetti. I dati sono stati raccolti mediante questionari, che sono stati spediti a 140.416 donne tra l'ottobre 2006 e il febbraio 2008. 60.393 donne hanno acconsentito a partecipare allo studio. Questionari di follow-up sono stati inviati un anno dopo alle donne che avevano

partecipato al sondaggio basale. Le informazioni richieste comprendevano la demografia, la storia medica, la presenza di frattura (inclusi i rapporti di posizione tra cui fratture della colonna vertebrale, anca, polso, e altri siti non vertebrali e la presenza di fratture singole o multiple) e di e fattori di rischio per frattura. Veniva inoltre valutato l'utilizzo di farmaci anti-osteoporosi (estrogeni, modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni, bifosfonati, calcitonina, paratormone, stronzio). L'assunzione di uno o più farmaci anti osteoporosi al basale rappresentava un criterio di esclusione. Informazioni su età, altezza e peso sono state raccolte per permettere il calcolo dell'indice di massa corporea; sono stati indagati anche l'uso di calcio o integratori di vitamina D, il consumo di alcol e l'abitudine al fumo. Altri parametri testati sono stati la diagnosi di base di osteopenia od osteoporosi, la disponibilità di un test di densità ossea, una storia di frattura dei genitori, e il livello di preoccupazione per l'osteoporosi.

### **Antiepilettici nel trattamento del disturbo bipolare e rischio di comportamento suicidario: uno studio osservazionale con un *follow-up* di 30 anni**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Gli antiepilettici sono farmaci approvati per il trattamento di diverse condizioni cliniche, quali epilessia, disturbi bipolari e dolore neuropatico, ognuna delle quali associata ad un aumentato rischio di suicidio. Nel 2008, la FDA, dopo avere valutato i risultati di una metanalisi di 199 RCT su 11 farmaci antiepilettici, ha emanato un *warning* rivolto ai medici prescrittori circa l'elevato rischio di comportamento suicidario (ideazioni suicidarie, tentativi falliti e/o completati) in pazienti che ricevono antiepilettici rispetto al placebo. Tale rischio aumentava dopo una settimana dall'inizio del trattamento, permaneva fino a 24 settimane e si osservava qualunque fosse stata l'indicazione d'uso del farmaco, epilessia, disturbi psichiatrici o altre condizioni. Il presente studio nasce sulla base di questi risultati e del *warning* della FDA, con l'ipotesi che il rischio di comportamenti suicidari in pazienti con disturbo bipolare sarebbe più elevato durante i periodi di esposizione a farmaci antiepilettici che nei periodi di non esposizione.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il rischio di tentativo di suicidio o suicidio completato in pazienti con disturbo bipolare trattati con antiepilettici approvati dalla FDA per tale condizione.

Lo studio è stato condotto su 199 pazienti già reclutati nel *National Institute of Mental Health Collaborative Program on the Psychobiology of Depression-Clinical Studies (Collaborative Depression Study)*, uno studio osservazionale prospettico svolto in cinque centri medici accademici americani. I pazienti, selezionati tra il 1978 e il 1981, avevano almeno 17 anni di età, conoscenza linguistica dell'inglese parlato, erano di etnia bianca (in accordo alle ipotesi di predisposizione genetica) e soffrivano di disturbi depressivi, bipolari e/o schizofrenia in accordo al *Research Diagnostic Criteria (RDC\*)* per disturbo bipolare di tipo I e/o sindrome schizoaffettive (soprattutto su base affettiva). Le diagnosi RDC sono state calcolate in base alle interviste "*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*" rivolte direttamente al paziente e alla valutazione dei registri medici, nei quali erano sistematicamente riportate data, metodo e gravità del tentativo di suicidio, o il decesso per suicidio. I registri medici includevano anche informazioni sull'uso dei farmaci e, insieme alle interviste direttamente rivolte al paziente (*Longitudinal Interval Follow-up Evaluation*), hanno contribuito a collezionare informazioni sul trattamento antiepilettico: posologia del trattamento, stato di danno funzionale e stato psicopatologico.

Ogni settimana dall'intervista precedente veniva assegnato un punteggio per definire la gravità dello stato psichiatrico del paziente intervistato: da 1 a 6 per i disturbi affettivi maggiori e da 1 a 3 per depressione minore e ipomania. Gli intervistatori aiutavano i pazienti a ricordare eventuali miglioramenti o peggioramenti dello stato psicologico e ad inquadrarli in un periodo cronologico specifico (ad esempio, durante una vacanza).

Ogni settimana di *follow-up* veniva classificata come "esposta" o "non esposta" ad un farmaco antiepilettico in base al trattamento che il paziente riceveva in quella settimana. Nello specifico, se il paziente riceveva carbamazepina, lamotrigina o valproato (tutti anticonvulsivanti dimostrati efficaci e approvati dalla FDA per il disturbo bipolare) ma non

riceveva alcun antidepressivo né litio, quella settimana era classificata come "esposta"; se i pazienti ricevevano anche questi ultimi due trattamenti erano esclusi dalle analisi a causa degli eventi suicidari associati agli antidepressivi (*black box warning*) e degli effetti protettivi del litio. Se il paziente non aveva ricevuto nessuno dei tre antiepilettici approvati per il disturbo bipolare, né nessun altro antiepilettico non dimostrato essere efficace nel disturbo bipolare (gabapentin, nimodipina, verapamil, topiramato), né litio né antidepressivi, quella settimana era classificata come "non esposta". In questo studio l'unità di misura non era il paziente, esposto o non esposto, ma l'intervallo di esposizione (o non esposizione) ad un antiepilettico, definito come un periodo di settimane consecutive in cui l'esposizione al farmaco antiepilettico rimaneva costante. Ogni intervallo che non incontrava i criteri per essere definito esposto o non esposto era escluso dalle analisi. Uno *switch* da un antiepilettico ad un altro, tra i tre approvati, non costituiva un nuovo intervallo di esposizione, ma contribuiva a prolungare lo stesso intervallo di esposizione. Ogni intervallo di esposizione terminava se si verificava uno dei seguenti motivi: tentativo di suicidio o decesso per suicidio, cambio dello stato di esposizione (da esposto e non esposto) e termine del *follow-up*. Nella settimana successiva ad un tentativo di suicidio o ad un cambio dello stato di esposizione iniziavano nuovi intervalli di esposizione/non esposizione. Nel corso dei 30 anni di *follow-up* la maggior parte dei pazienti ha collezionato sia diversi periodi di esposizione sia diversi periodi di non esposizione.

L'*outcome* dello studio era il comportamento suicidario, calcolato tramite l'analisi di sopravvivenza, in cui il tempo di sopravvivenza era rappresentato dal numero di settimane consecutive in cui lo stato di esposizione al trattamento non cambiava. Quando cambiava, ovvero iniziava un nuovo intervallo di esposizione all'antiepilettico, iniziava un nuovo periodo a rischio per comportamenti suicidari. Dato che il trattamento non era assegnato per randomizzazione ma piuttosto per decisione del paziente e del clinico, era concepibile incorrere in errori di selezione: i pazienti con una sintomatologia più severa avevano più probabilità di iniziare il trattamento con antiepilettici. Al fine di evitare questo *bias*, è stato applicato il *propensity score*<sup>§</sup>.

Dato che il *Collaborative Depression Study* non prevedeva il trattamento con farmaci antiepilettici durante le prime 105 settimane, i dati dei primi due anni di studio sono stati esclusi dalle analisi in oggetto.

I 199 pazienti analizzati, prevalentemente di sesso femminile (61,3%), con un'età media al momento dell'arruolamento nel *Collaborative Depression Study* di 37 anni (SD  $\pm$  12,9) e con un *follow-up* medio di 24 anni ( $\pm$  8,2), hanno contribuito a 1077 intervalli di esposizione di cui 216 (20,1%) esposti e 861 (79,9%) non esposti ad antiepilettici.

La sindrome maniaca era significativamente più grave durante gli intervalli esposti che durante gli intervalli non esposti (punteggio medio per la gravità dello stato psichiatrico:  $2,6 \pm 1,1$  per gli intervalli esposti vs.  $1,9 \pm 5,5$  per gli intervalli non esposti,  $p < 0,001$ ). La gravità della sindrome ipomaniacale e dei disturbi minori, invece, non differiva tra i due gruppi di esposizione (punteggio medio  $1,1 \pm 0,5$  per gli intervalli esposti vs.  $1,1 \pm 0,4$  per gli intervalli non esposti,  $p = 0,075$ ). Tra i 216 intervalli esposti, 113 (53,3%) comprendevano carbamazepina, 101 valproato (46,8%) e 24 lamotrigina (11,1%).

L'analisi del *propensity score* ha evidenziato che i pazienti con un quadro sintomatologico più grave sia della forma maniaca sia di quella ipomaniacale avevano più probabilità di essere trattati con antiepilettici (*Odds Ratio*, OR rispettivamente: 3,83, IC 95%: 2,4-6,1;  $p < 0,001$  e 5,9, 1,2-16,9;  $p < 0,001$ ). Quelli che erano stati trattati con antipsicotici avevano minore probabilità di ricevere antiepilettici (OR=0,5, 0,3-0,8,  $p = 0,003$ ). Anche l'età, il ceto sociale e il centro accademico coinvolto nello studio influenzavano in maniera significativa la probabilità di ricevere o meno il trattamento.

Si sono verificati 52 tentativi di suicidio e 1 suicidio completato durante gli intervalli non esposti (6,3% di 847) e 9 tentativi di suicidio e 2 suicidi completati tra i pazienti durante gli intervalli di esposizione (5,1% di 216): 4 pazienti erano in trattamento con carbamazepina, 4 con valproato e 3 con lamotrigina.

L'analisi di sensibilità che confrontava 852 intervalli di esposizione (79,1% di 1077) che avevano ottenuto un *propensity score* di 0,10, confermava i risultati dell'analisi principale: la percentuale di comportamenti suicidari era più alta durante gli intervalli non esposti (6,4%) che durante quelli esposti (5,2%) e i pazienti esposti ad antiepilettici non avevano mostrato un rischio significativamente elevato rispetto a quelli non esposti (*Hazard Ratio*, HR= 0,9, IC 95% 0,5-1,9,  $p = 0,814$ ). Risultati simili sono emersi anche quando sono state confrontate le due

categorie di esposizione (1063, 98,7% di 1077) che aveva ottenuto un *propensity score* pari a 0,40 (HR esposti vs. non esposti= 0,9, 0,4-1,8, p= 0,707).

Infine, analizzando solo gli intervalli non esposti (non esposti ad antiepilettici, antidepressivi, né litio), la percentuale di comportamenti suicidari era più alta tra i pazienti trattati con altri trattamenti stabilizzanti dell'umore (antipsicotici, ECT) che tra quelli non trattati (7,7% vs. 5,7%), ma il rischio di comportamenti suicidari non differiva significativamente tra i due gruppi (OR= 1,4, 0,7-2,9, p=0,395).

Sebbene lo studio sia stato condotto secondo un disegno di superiorità, i risultati non supportano l'ipotesi di un maggior rischio tra i pazienti con disturbi bipolari esposti ad antiepilettici rispetto ai non esposti, bensì suggeriscono che tra i pazienti con disturbo bipolare il rischio di comportamenti suicidari (tentativi falliti o completati) non è associato all'esposizione a farmaci antiepilettici approvati per il trattamento del disturbo bipolare.

Tali risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni correlate alla tipologia dello studio osservazionale. Nonostante sia stato applicato il *propensity score* per limitare lo sbilanciamento delle caratteristiche demografiche e cliniche tra i due gruppi di esposizione, è difficile specificare quali siano tutte le variabili che possono aver influenzato l'assegnazione del trattamento e quindi le stime di rischio potrebbero essere non del tutto corrette. In secondo luogo, gli intervalli di esposizione non hanno la stessa durata ma l'analisi di sopravvivenza consente di ottenere una stima della sopravvivenza fino al momento del comportamento suicidario costante nel tempo. Infine, non è stato valutato il rischio tra le tre molecole approvate per il disturbo bipolare ma come effetto di classe al fine di rispecchiare la strategia di ricerca usata nella metanalisi della FDA.

Tuttavia, il Dr. Kashner, nell'editoriale di accompagnamento, sottolinea la buona qualità dello studio da considerare come esempio di corretta collaborazione tra epidemiologi e clinici al fine di ridurre le distanze esistenti tra metodi analitici avanzati e metodi che si basano sulla pratica clinica.

**Conflitto di interesse** Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** antiepilettici, disturbo bipolare, comportamenti suicidari, studio osservazionale prospettico.

#### Riferimenti bibliografici

Leon AC et al. Antiepileptic drugs for bipolar disorder and the risk of suicidal behavior: a 30-year observational study. *Am J Psychiatry* 2012; 169 (3):286-91.

Kashner TM. How good are observational studies in assessing psychiatric treatment outcomes? *Am J Psychiatry* 2012;169 (3):244-47.

\*I criteri del *Research Diagnostic Criteria* per sindrome schizoaffettiva erano uniformi ai criteri del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) per disturbo bipolare di tipo I.

§Il *propensity score* è un metodo analitico che si applica negli studi osservazionali, dove non è possibile utilizzare la tecnica della randomizzazione, al fine di limitare lo sbilanciamento delle caratteristiche demografiche e cliniche tra le varie categorie di esposizione. La tecnica del *propensity score* permette di creare gruppi di pazienti con le stesse probabilità di ricevere il trattamento.

### Studio randomizzato sull'uso di tenecteplasi vs alteplasi nell'ictus ischemico acuto

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

L'unico trattamento trombolitico attualmente approvato per l'ictus ischemico acuto è alteplasi 0,9 mg/kg. Tuttavia, con questo farmaco in molti pazienti la riperfusione è incompleta e spesso ritardata. Tenecteplasi, un attivatore del plasminogeno tissutale mutante ricombinante, è un agente trombolitico alternativo ed ha dei vantaggi farmacocinetici che gli permettono di essere somministrato in bolo, anziché in infusione e.v. continua come alteplasi. È stato recentemente

constatato che la dose di 0,4 mg/kg usata nell'infarto del miocardio è associata con un eccesso di emorragia intracranica, se utilizzata nell'ictus ischemico. Uno studio pilota non randomizzato ha dimostrato che i pazienti che ricevevano tenecteplasi 0,1 mg/kg avevano *outcome* migliori sia radiologici che clinici rispetto a quelli che ricevevano alteplasi 0,9 mg/kg.

Lo scopo dello studio è quello di valutare efficacia e sicurezza della terapia con tenecteplasi 0,1 e 0,25 mg/kg vs alteplasi 0,9 mg/kg nell'ictus ischemico acuto.

È uno studio di fase 2B, randomizzato, in aperto, mascherato, in cui sono stati arruolati 75 pazienti dei 2768 osservati in tre grandi centri specializzati nel trattamento dell'ictus in Australia tra il 2008 e il 2011. I criteri di inclusione erano: pazienti  $\geq 18$  anni di età, al primo ictus ischemico emisferico; un punteggio  $>4$  alla *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS)\* e  $\leq 2$  alla scala Rankin modificata\*\*; un'occlusione dell'arteria cerebrale anteriore, media o posteriore all'angio-TC; una lesione perfusionale emisferica più estesa almeno del 20% del *core* dell'area infartuata, con un volume di almeno 20 ml, valutata alla TC di perfusione; il *core* dell'area infartuata doveva essere  $<1/3$  del territorio dell'arteria cerebrale media o  $<1/2$  del territorio della cerebrale anteriore o posteriore. Sono stati esclusi i pazienti per i quali era controindicata alteplasi e quelli con occlusione dell'arteria carotide interna o del sistema vertebrobasilare.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 ad assumere per via endovenosa alteplasi 0,9 mg/kg (10% in bolo, il resto in infusione in un'ora, dose massima 90 mg) o tenecteplasi 0,1 o 0,25 mg/kg (in bolo, dose massima 10 e 25 mg rispettivamente), entro 6 ore dall'insorgenza di ictus ischemico.

I pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica a 24 ore e a 90 giorni dal trattamento, per la valutazione degli *outcome* strumentali.

Gli *outcome* co-primari erano la porzione della lesione che era stata ripersa a 24 ore dal trattamento, valutata con risonanza magnetica di perfusione e il miglioramento clinico a 24 ore valutato con la NIHSS. Gli *outcome* secondari strumentali di efficacia erano: l'estensione dell'infarto (a 24 ore e 90 giorni) e la ricanalizzazione vascolare a 24 ore; quelli clinici: un miglioramento neurologico definito "maggiore" a 24 ore (riduzione  $\geq 8$  punti al NIHSS), un recupero eccellente a 90 giorni (punteggio di 0 o 1 alla Rankin scale modificata), un recupero buono o eccellente a 90 giorni (punteggio da 0 a 2). Gli *outcome* secondari strumentali di sicurezza erano: la prevalenza di ematoma parenchimale  $>30\%$  del volume dell'infarto, ematoma parenchimale di qualsiasi dimensione, emorragia intracranica sintomatica; quelli clinici: grave disabilità o morte a 90 giorni (punteggio di 5 o 6 alla Ranking scale).

Le caratteristiche cliniche e radiologiche dei pazienti all'arruolamento erano simili nei tre gruppi, tranne una maggiore prevalenza di fumatori nei gruppi tenecteplasi 0,1 e 0,25 mg/kg rispetto al gruppo alteplasi (rispettivamente 36% e 20% vs 4%,  $p=0,01$ ), di diabetici (32% e 24% vs 4%,  $p=0,01$ ) e di livelli più elevati di glicemia ( $7,1\pm 2,0$  mmol/L e  $7,3\pm 1,8$  mmol/L vs  $6,4\pm 1,1$  mmol/L,  $p=0,05$ ). Il punteggio medio NIHSS era relativamente alto in tutti i gruppi ( $14,4\pm 2,6$ ). I pazienti hanno ricevuto il trattamento in media dopo  $2,9\pm 0,8$  ore dall'insorgenza dell'ictus, solo 3 pazienti dopo 4,5 ore. Alla revisione centrale in cieco delle angio-TC, 4 pazienti non rientravano nei criteri di inclusione per l'occlusione vascolare, in quanto 1 nel gruppo tenecteplasi aveva un'occlusione della carotide interna terminale e 3 (di cui 2 nel gruppo alteplasi) avevano un'occlusione non definita.

Tenecteplasi è risultato migliore di alteplasi per entrambi gli *outcome* co-primari: la frazione di ripersione a 24 ore è stata  $79,3\pm 28,8$  vs  $55,4\pm 38,7$  ( $p=0,004$ ) e il miglioramento del punteggio NIHSS a 24 ore  $8,0\pm 5,5$  vs  $3,0\pm 6,3$  ( $p<0,001$ ). Il risultato è stato confermato dopo la correzione per le differenze fra i gruppi all'arruolamento. Inoltre, nei gruppi tenecteplasi si è avuta una minor crescita dell'infarto a 24 ore (mediana 3 mL vs 14 mL,  $p=0,04$ ) e a 90 giorni (mediana 2 mL vs 12 mL,  $p=0,01$ ), un maggior numero di pazienti che ha avuto un miglioramento neurologico "maggiore" (64% vs 36%,  $p=0,02$ ) e un recupero buono o eccellente a 90 giorni (72% vs 44%,  $p=0,02$ ), rispetto al gruppo alteplasi. Sette pazienti sono deceduti: 3 nel gruppo alteplasi (12%, fra cui 1 per emorragia intracranica sintomatica), 3 nel tenecteplasi 0,1 mg/kg (12%, 1 per emorragia intracranica) e 1 nel tenecteplasi 0,25 mg/kg (4%). Due dei pazienti trattati con tenecteplasi (4%) e 4 di quelli trattati con alteplasi (16%) avevano ampi ematomi parenchimali ( $p=0,09$ ). Cinque di questi avevano un peggioramento  $\geq 4$  punti alla NIHSS a 24 ore e un punteggio di 5 o 6 alla scala Rankin modificata a 90 giorni.

Quest'ultimo evento si è verificato in 7 pazienti del gruppo alteplasi (28%) e in 5 (10%) dei trattati con tenecteplasi ( $p=0,09$ ). Tenecteplasi 0,25 mg/kg è stato associato a un miglioramento di tutti gli *outcome* strumentali di efficacia rispetto ad alteplasi, a una maggior porzione di pazienti con miglioramento clinico precoce e migliori *outcome* a tre mesi. Il recupero è stato eccellente nel 72% dei pazienti in questo gruppo rispetto al 40% di quelli trattati con alteplasi ( $p=0,02$ ). Gli eventi avversi non sono stati più frequenti in un gruppo rispetto agli altri. I pazienti del gruppo tenecteplasi 0,1 mg/kg hanno avuto un miglioramento clinico a 24 ore superiore rispetto al gruppo alteplasi ( $p=0,04$ ), ma gli altri *outcome* di efficacia erano equivalenti nei due gruppi. Con la dose più elevata di tenecteplasi si sono ottenute percentuali maggiori di riperfusione e ricanalizzazione rispetto alla dose inferiore e di conseguenza un miglioramento clinico a 24 ore più rilevante e un numero superiore di pazienti con recupero eccellente a 90 giorni ( $p=0,01$ ).

Per convenzione, negli studi sull'ictus acuto si usa un *outcome* primario clinico che valuti la disabilità a 90 giorni, tuttavia qui si è scelto di utilizzarne uno che riflettesse gli effetti della riperfusione precoce. I risultati dello studio sono incoraggianti, ma a causa della scarsa numerosità del campione e della selezione fatta mediante esami strumentali dei pazienti che con maggior probabilità potevano trarre beneficio dalla riperfusione, non possono essere estrapolati alla maggior parte dei pazienti candidati alla trombolisi. È necessario procedere con uno studio di fase 3 per verificare l'efficacia di tenecteplasi in una popolazione più ampia, utilizzando la dose di 0,25 mg/kg che si è dimostrata superiore alla dose di 0,1 mg/kg in tutti gli *outcome* di efficacia, senza un incremento di emorragie intracraniche.

Tenecteplasi è stato associato con un miglioramento della riperfusione e degli *outcome* clinici rispetto ad alteplasi in pazienti con ictus ischemico acuto selezionati in base alle immagini della TC di perfusione e dell'angio-TC.

**Conflitti d'interesse:** Alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche.

**Parole chiave:** ictus ischemico; tenecteplasi/alteplasi; studi di fase 2b

#### Riferimento Bibliografico

Parsons M et al. A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *N Eng J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1099-1107.

#### Note

##### \* **National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)**

È uno strumento sistematico di valutazione che fornisce una misurazione quantitativa del deficit neurologico provocato dall'ictus. Attualmente la scala viene ampiamente usata per valutare l'acutezza dell'ictus nei pazienti, prevederne gli esiti e stabilire il trattamento più appropriato. È composta da 15 *item* che valutano: coscienza, linguaggio, *neglect*, perdita di campo visivo, movimento extraoculare, forza, atassia, disartria e perdita sensoriale. Il punteggio va da 0 a 42, un valore maggiore indica deficit più severi.

##### \*\* **Modified Rankin scale**

Scala comunemente impiegata per quantificare il grado di disabilità o dipendenza nelle attività di vita quotidiana del paziente colpito da ictus; il punteggio va da 0 a 6, in cui 0=nessun sintomo, 1=nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi; 2=disabilità lieve; 3=disabilità moderata; 4=disabilità moderatamente grave; 5=disabilità grave; 6=morte.

## Una nuova terapia intranasale per il trattamento della rinite allergica: azelastina in combinazione con fluticasone

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

I glucocorticoidi intranasali, come il fluticasone propionato, sono la terapia più efficace della rinite allergica, ma talvolta presentano una latenza d'azione nel divenire pienamente efficaci. Al contrario, gli anti-istaminici anti-H1 intranasali, come, ad esempio, l'azelastina, sono

rapidamente efficaci. Le linee guida ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) sostengono che è necessario avere informazioni sull'efficacia delle associazioni.

Obiettivo dei tre studi di fase III, in doppio cieco, è stato quello di verificare se il trattamento con l'associazione azelastina/fluticasone (MP29-02) è superiore a ciascuna delle monoterapie nel controllo della rinite.

Gli studi, randomizzati e in doppio cieco, hanno confrontato l'effetto dell'associazione azelastina/fluticasone proprionato (formulazione denominata MP29-02), delle monoterapie e del trattamento placebo in pazienti con rinite allergica medio-grave. I 3 studi (MP4002, MP4004, MP4006) prevedevano gli stessi trattamenti, lo stesso periodo di trattamento e protocolli simili. I trattamenti sono stati effettuati durante la primavera e l'autunno del 2008 e del 2009.

I pazienti arruolati negli studi erano > 12 anni, soffrivano di rinite allergica da almeno 2 anni e avevano un prick test cutaneo positivo ad almeno un allergene. Per considerare la rinite allergica almeno di media gravità il punteggio rTNSS\* doveva essere di almeno 8 (punteggio massimo 12) e il punteggio di congestione doveva essere di 2 o 3. Altri criteri d'inclusione minori erano leggermente diversi tra i 3 studi. Ciascun studio comprendeva la somministrazione di placebo per 7 giorni (in singolo cieco) e la successiva somministrazione del farmaco per 14 giorni, 2 volte al giorno per ciascuna narice. Nei diversi gruppi, ogni somministrazione prevedeva MP29-02 (137 µg azelastina e 50 µg fluticasone proprionato), 137 µg azelastina, 50 µg fluticasone proprionato o placebo. La formulazione del placebo e quella dei trattamenti era identica e diversa da quella con la quale sono commercializzati i farmaci usati. I pazienti erano tenuti a registrare su un diario i sintomi. Gli studi prevedevano 3 visite: giorno 1, giorno 7 e giorno 14.

L'endpoint primario è stato la valutazione dell'efficacia del trattamento misurata tramite la media dei punteggi rTNSSs durante l'intero periodo di trattamento rispetto ai valori di *baseline*. L'efficacia del trattamento è stata valutata anche tramite la misurazione della media dei punteggi rTOSSs\*\* (sintomi oculari) nell'intero periodo di trattamento rispetto ai valori di *baseline*. Endpoint secondario è stato valutare la velocità con cui erano osservati i miglioramenti durante il trattamento. Sono stati valutati anche i miglioramenti 4 ore dopo la somministrazione e la qualità di vita relativa alla rinite (RQLQ), utilizzata per dividere i pazienti in due gruppi in funzione dell'effetto dei sintomi sulla qualità di vita.

Nel primo studio sono stati randomizzati 832 pazienti, nel secondo 779 e nel terzo 1801 e considerando i 3 studi nel loro complesso, circa 850 pazienti sono stati sottoposti a ciascun trattamento. Circa il 95% dei pazienti ha completato lo studio. L'età media dei pazienti è risultata di circa 37 anni, con una sintomatologia perdurante da circa 21 anni. I pazienti erano più donne che uomini (con un rapporto di circa 2 a 1) e per la maggior parte caucasici (circa 80%). Nei diversi studi la *baseline* del rTNSS è risultata uguale a circa 19 (su 24) e quella del rTOSS uguale a circa 12 (su 18).

I dati relativi ai sintomi nasali dimostrano che in ciascuno studio tutti i trattamenti sono risultati superiori al placebo e che MP29-02 è risultato superiore ai monotrattamenti. Gli effetti avversi sono stati non molto frequenti (non più del 10% dei pazienti trattati rispetto al 4% dei pazienti trattati con placebo). I pazienti trattati coi diversi farmaci non hanno mostrato una frequenza di effetti avversi differente dal punto di vista statistico. D'altra parte gli effetti avversi nei pazienti trattati con fluticasone sono stati circa la metà. Nel gruppo azelastina e MP29-02 la disgeusia è l'effetto avverso prevalente e in tutti i gruppi è stata osservata cefalea. L'epistassi è presente non solo nei pazienti trattati coi farmaci ma anche nei pazienti trattati con placebo.

La metanalisi dei 3 studi dimostra che i pazienti trattati con MP29-02 hanno un miglioramento dei sintomi nasali superiore ai monotrattamenti (miglioramento di  $5,7 \pm 5,3$  punti vs  $5,1 \pm 4,9$  del fluticasone e il  $4,4 \pm 4,8$  della azelastina). Anche nel gruppo placebo si è osservato un certo miglioramento (3 punti). Il miglioramento dato da MP29-02 è significativo ( $p < 0,001$ ) in tutti i casi e riguarda tutti i sintomi della rinite allergica. I pazienti trattati con MP29-02 hanno avuto anche un miglioramento dei sintomi oculari (rTOSS) superiore ai monotrattamenti (miglioramento di  $3,2 \pm 4,0$  punti vs  $2,8 \pm 3,6$  del fluticasone e il  $2,9 \pm 3,8$  della azelastina). Anche nel gruppo placebo si è osservato un certo miglioramento ( $1,8 \pm 3,4$  punti). Il miglioramento dato da MP29-02 è significativo rispetto al fluticasone e al placebo.

La percentuale di pazienti che hanno avuto un miglioramento di almeno il 50% del punteggio rTNSS è superiore con l'associazione rispetto ai monotrattamenti. Inoltre la stessa percentuale di pazienti con il 50% di miglioramento si è osservata 3 giorni prima nel gruppo trattato con MP29-02 rispetto al fluticasone e 5 giorni prima rispetto all'azelastina. I pazienti divenuti quasi completamente asintomatici (punteggio uguale a 1 o 0 per tutti i parametri considerati) sono più frequenti nel gruppo trattato con MP29-02 (12,4%) rispetto a quelli trattati con fluticasone (9,3%), azelastina (7,1%) o placebo (4,2%). Anche in questo caso il miglioramento si osserva prima nel gruppo trattato con MP29-02. La superiorità dell'associazione si osserva sia nei pazienti con rTNSS compresa tra 16 e 18,9 (rinite meno grave) che nei pazienti con rTNSS superiore a 18,9 (rinite più grave), ma si è osservato un beneficio superiore in quelli con rinite più grave. Anche quando i pazienti sono stati divisi in funzione della RQLQ, la superiorità dell'associazione si è osservata sia nei pazienti con migliore qualità di vita che in quelli con peggiore qualità di vita. La qualità di vita è aumentata significativamente in tutti i pazienti trattati con farmaci rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Questo è il primo studio che dimostra la superiorità dell'associazione tra i due trattamenti di prima scelta della rinite allergica (glucocorticoidi e antistaminici intranasali) rispetto ai monotrattamenti. È da sottolineare il fatto che la migliore velocità dell'associazione nell'ottenere il miglioramento può migliorare la *compliance* del paziente. Grazie all'associazione, 1 paziente su 8 in trattamento è praticamente libero da sintomi; questo significa che circa 60 milioni di persone potrebbero migliorare in modo molto significativo la propria qualità di vita e non sosterebbero le spese per le visite mediche.

Limite dello studio è il fatto che non sono stati inclusi pazienti con rinite lieve. Inoltre, la nuova formulazione favorisce l'interazione tra il farmaco e la mucosa nasale e quindi potrebbe favorire l'assorbimento ed un aumento della concentrazione plasmatica del fluticasone rispetto alla formulazione di fluticasone presente sul mercato e di cui sono noti gli effetti avversi. Ciò significa che MP29-02 potrebbe avere effetti avversi diversi rispetto al fluticasone in commercio ma anche che è certamente più efficace del fluticasone commercializzato (mentre quello testato in questi studi è stato preparato con la stessa formulazione del MP29-02).

In conclusione, il trattamento intranasale con MP29-02 (fluticasone + azelastina) è più efficace nel controllo dei sintomi nasali e oculari nei pazienti affetti da rinite medio-grave rispetto ai monotrattamenti.

**Conflitti di interesse:** Gli studi sono stati disegnati dalla Meda Pharmaceuticals. Diversi autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da case farmaceutiche, inclusa la Meda Pharmaceuticals.

**Parole chiave:** Studio in doppio cieco e controllato con placebo, azelastina, fluticasone propinato.

#### Riferimenti bibliografici

W. Carr et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012, in press. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.077.

#### Note

\* Il punteggio rTNSS deriva dalla valutazione dei sintomi di congestione nasale, prurito nasale, rinorrea e frequenza degli starnuti. Ciascun sintomo aveva un punteggio compreso tra 0 (assenza) e 3 (severo) e la valutazione è stata fatta la mattina e la sera. Dunque il punteggio massimo totalizzabile in un giorno era 24 (12+12).

\*\* Il punteggio rTOSS deriva dalla valutazione dei sintomi di prurito agli occhi, lacrimazione e presenza d'irritazione oculare manifestata da rossore. Come per la valutazione dei sintomi nasali, ciascun sintomo aveva un punteggio compreso tra 0 (assenza) e 3 (severo) e il punteggio massimo totalizzabile in un giorno era 18.

**Comparazione rivaroxaban-warfarin in pazienti con fibrillazione atriale e precedente stroke o attacco ischemico transitorio: un sottogruppo di analisi dello studio ROCKET AF** - A cura della Dott.ssa Serena Bodei

Uno dei principali fattori di rischio per *stroke* in pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare (AF) è rappresentato da una storia di attacco ischemico transitorio (TIA) o di ictus ischemico. Due studi randomizzati hanno analizzato i rischi ed i benefici degli anticoagulanti orali utilizzando warfarin per la prevenzione di *stroke* secondario in 485 pazienti con AF e precedente *stroke* o TIA. I risultati confermavano quelli ottenuti da pazienti senza precedente *stroke* o TIA: warfarin riduceva di due terzi l'incidenza di *stroke* (OR 0,36, 95% IC 0,22-0,58) e aumentava l'incidenza di emorragie maggiori (OR 4,32, 95% IC 1,55-12,10). Rivaroxaban (20 mg/una volta al giorno) si è dimostrato non-inferiore alla dose di warfarin necessaria per mantenere l'INR tra 2,0-3,0 (dose aggiustata), utilizzata nella prevenzione di *stroke* e di embolia sistemica in pazienti con AF non valvolare, che presentavano rischio di *stroke* da moderato ad alto (CHADS<sub>2</sub> score)\* nello studio ROCKET AF (*Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) (*Am Heart J* 2010; 159: 340-47). L'ipotesi del presente studio è che gli effetti del trattamento potrebbero differire tra i pazienti con/senza precedente *stroke* o TIA, in quanto gli *outcome* primari di efficacia e sicurezza differiscono tra questi due gruppi.

Scopo dello studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban paragonato a warfarin in pazienti con fibrillazione atriale con o senza precedente *stroke* o TIA.

ROCKET AF era un *trial* multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, *double-dummy*\*\* , che paragonava una dose fissa di rivaroxaban rispetto ad una dose aggiustata di warfarin nella prevenzione di tutti gli *stroke* (ischemici o emorragici) o dell'embolia sistemica. I criteri di inclusione erano: AF documentata all'ECG ed aumentato rischio di *stroke*, definito come storia precedente di *stroke*, TIA o embolia sistemica o almeno 2 dei seguenti fattori di rischio: insufficienza cardiaca o frazione di eiezione ventricolare destra  $\leq 35\%$ , ipertensione arteriosa, età  $\geq 75$  anni o diabete mellito. I criteri di esclusione erano rappresentati da TIA entro 3 giorni dalla randomizzazione, *stroke* acuto entro 14 giorni o *stroke* grave ed invalidante entro 3 mesi; grave malattia cardiaca valvolare; alto rischio emorragico; *clearance* della creatinina  $< 30$  ml/min; significativa malattia epatica nota o livelli di alanina transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore; necessità di  $> 100$  mg di aspirina al giorno e un trattamento recente o programmato con farmaci che modificano la funzionalità del CYP3A4.

L'*endpoint* primario era la combinazione dello *stroke* (sia ischemico che emorragico) e dell'embolia sistemica non cerebrale. L'*endpoint* principale di sicurezza era la combinazione di eventi emorragici principali clinicamente rilevabili, maggiori e non. L'emorragia principale è definita da sanguinamenti evidenti associati a morte o riguardanti siti anatomici critici (intracranico, spinale, oculare, pericardico, articolare, retroperitoneale o intramuscolare con sindrome compartimentale), da una diminuzione della concentrazione dell'emoglobina di almeno 2g/dl o dalla trasfusione di almeno 2 unità di sangue intero o di globuli rossi. Tutti gli eventi di sanguinamento cerebrale che fanno parte dello *stroke* acuto erano inclusi negli *stroke* emorragici nell'analisi di *endpoint* primario e considerati sia come eventi di sicurezza che di efficacia.

Tra il 18 dicembre 2006 e il 17 giugno 2009 sono stati reclutati 14264 pazienti provenienti da 1178 centri in 45 Paesi e assegnati casualmente al trattamento previsto dallo studio ROCKET AF. Settemilaquattrocentosessantotto pazienti (52%) avevano avuto *stroke* o TIA prima del reclutamento (2651 TIA e 4907 *stroke* ischemico o emorragico, *stroke* di tipo sconosciuto o entrambi *stroke* e TIA) e 6796 pazienti (48%) non avevano avuto precedente *stroke* o TIA. Alla randomizzazione, il tempo medio dal precedente *stroke* o TIA era di 551 giorni (IQR 126-1702). Tra tutti i pazienti con precedente *stroke* o TIA, 3754 avevano ricevuto rivaroxaban e 3714 warfarin, l'esposizione media al farmaco in studio era stata di 584 giorni e la durata media del *follow-up* è stata di 676 giorni (IQR 510-845); mentre nei pazienti senza precedente *stroke* o TIA, l'esposizione media al farmaco in studio è stata di 613 giorni (IQR 392-840) e la durata media del *follow-up* di 745 giorni (IQR 530-937). Tra i 12507 pazienti che hanno iniziato il trattamento e che non presentavano eventi di *endpoint* primario e sopravvissuti nel corso dello studio, 10457 (84%) hanno completato il 1 anno di trattamento (83% del gruppo warfarin e 81% del gruppo rivaroxaban, senza precedente *stroke* o TIA; 85% del gruppo warfarin e 84% del gruppo rivaroxaban con precedente *stroke* o TIA;  $p < 0,0001$ ). Il *follow-up* completo è stato raggiunto in 14232 (99,8%) dei 14264 pazienti, durante il *follow-up* sono stati persi 16 pazienti con precedente *stroke* o TIA e 16 pazienti senza. La percentuale media

del tempo di INR nel *range* terapeutico era del 57,1% per quanto riguarda i pazienti con precedente *stroke* o TIA rispetto al 58,6% per i pazienti senza ( $p=0,041$ ).

I pazienti sono stati assegnati casualmente (1:1) a ricevere in doppio cieco la dose fissata di rivaroxaban (20mg al giorno; 15mg in pazienti con *clearance* di creatina di 30,49 ml/min) o la dose aggiustata di warfarin. Inoltre, i pazienti di ogni gruppo hanno ricevuto il placebo per l'altro trattamento.

In tutti i pazienti randomizzati, indipendentemente dal trattamento a cui sono stati esposti, il numero di eventi di embolia sistemica non cerebrale o *stroke* per 100 persone/anno era significativamente più alto tra i pazienti con precedente *stroke* o TIA (2.87%) rispetto a quelli senza (1,66%) (HR 1,70, 95% IC 1,44-2,02;  $p>0,0001$ ). L'efficacia del rivaroxaban rispetto al warfarin era confermata tra i pazienti con precedente *stroke* o TIA (HR 0,94, 95%IC 0,77-1,16) e in quelli senza (0,77, 0,58-1,01,  $p=0,23$ ). In termini di sicurezza e di emorragia clinicamente rilevante, il numero complessivo di eventi avversi per 100 persone/anno era simile in entrambi i gruppi di trattamento ed in pazienti con o senza precedente *stroke* o TIA. Gli effetti di rivaroxaban paragonato a warfarin confermavano quelli evidenziati in pazienti che non avevano precedente *stroke* o TIA (HR 1,10, 95% IC 0,99-1,21;  $p=0,08$ ). Il numero di eventi emorragici principali per 100 persone/anno tra pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio era significativamente più basso tra quelli con precedente *stroke* o TIA ( $n=361$ , 3,18%) rispetto agli altri ( $n=420$ , 3,89%; HR 0,81, 95% IC 0,70-0,93;  $p=0,0037$ ). Non c'erano differenze significative nel rischio di emorragia principale tra i due gruppi. In questo sottogruppo del trial ROCKET AF, è stato osservato che pazienti con precedente *stroke* o TIA avevano una più alta percentuale di *stroke* ed embolia non cerebrale, ma una più bassa percentuale di emorragia principale in terapia anticoagulante rispetto ai pazienti senza. Inoltre, gli effetti del trattamento con rivaroxaban e warfarin in pazienti con precedente *stroke* o TIA erano coerenti con quelli osservati in pazienti senza evento precedente e con quelli valutati su tutta la popolazione in studio.

Rivaroxaban non è inferiore a warfarin nella prevenzione dello *stroke* o dell'embolia sistemica in pazienti con AF non valvolare che sono a rischio di tromboembolia sistemica.

In conclusione, rivaroxaban è un'alternativa a warfarin per la prevenzione sia di *stroke* che di recidiva.

La principale limitazione di questa analisi è che essa coinvolge un sottogruppo della popolazione complessiva del *trial* e la percentuale dei falsi positivi è stata stimata al 5% per sottogruppo. Potrebbero esserci anche dei falsi negativi in quanto viene minimizzato l'errore casuale tra le stime delle percentuali di eventi. Errori nella valutazione iniziale potrebbero aver introdotto alcuni errori di classificazione, che potrebbero aver portato ad una sottostima o sovrastima delle HRs.

Solo il 59% dei 7468 pazienti con storia di *stroke* o TIA che erano stati arruolati al ROCKET AF avevano ricevuto farmaci anticoagulanti prima dell'arruolamento (il 38% prendeva aspirina). Dopo randomizzazione, i pazienti con precedente *stroke* o TIA che erano assegnati a warfarin avevano un INR medio poco più della metà del tempo, suggerendo che, pazienti ad alto rischio presentano spesso una gestione poco ottimale della pratica clinica, che suggerisce una carenza diffusa nella cura. Il numero di eventi di recidive di *stroke* per 100 persone/anno tra i pazienti con precedente *stroke* o TIA che erano assegnati a warfarin nello studio ROCKET AF era più basso di quello riportato negli studi EAFT (*European Atrial Fibrillation Trial*) e SIFA (*Studio Italiano Fibrillazione Striale*), ma simile a quello tra tali pazienti negli studi RE-LY (*Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*) e SPORTIF (*Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in atrial fibrillation III e IV*). La più bassa percentuale di *stroke* osservata recentemente potrebbe suggerire una migliore identificazione e gestione dei fattori di rischio associati, come: ipertensione, miglior controllo con anticoagulanti, differenze nelle popolazioni dello studio o altri fattori. Il più basso numero di eventi emorragici principali tra pazienti con precedente *stroke* o TIA comparato con quelli senza in questo gruppo di analisi, contrasta con gli altri studi che riportano precedente *stroke* come un fattore di rischio per emorragia durante la terapia anticoagulante. Queste differenze potrebbero essere dovute alla casualità o all'errore sistemico, perché i pazienti senza precedente *stroke* o TIA ingaggiati nello studio ROCKET AF avevano una più alta prevalenza di fattori di rischio per sanguinamento (età avanzata e maggiore prevalenza di ipertensione e diabete) che quelli con.

In conclusione, l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban e warfarin per la prevenzione dello *stroke* e dell'embolia sistemica non cerebrale e l'evitare sanguinamenti principali rilevanti clinicamente e non, tra pazienti che avevano precedente *stroke* o TIA, erano coerenti con i risultati in tutta la popolazione ROCKET AF. Il sottogruppo di analisi non era stato fatto per vedere se gli effetti variavano tra i sottogruppi, ma la sovrapposizione HRs suggerisce che gli effetti di rivaroxaban e warfarin sono probabilmente coerenti quando i farmaci sono utilizzati per la prevenzione di *stroke* primari o secondari. I risultati supportano l'uso di rivaroxaban come un'alternativa a warfarin per la prevenzione di recidiva e di iniziale *stroke* in pazienti con fibrillazione striale. Tuttavia, i pazienti trattati con rivaroxaban devono essere informati di non interromperlo prima di aver parlato con il medico curante; infatti, quando i pazienti sono passati dal rivaroxaban a warfarin, il tempo medio per raggiungere l'INR terapeutico era più lungo (13 giorni) per quelli assegnati a rivaroxaban rispetto a quelli assegnati a warfarin (3 giorni). Inoltre, il numero di eventi primari (*stroke* o embolia sistemica) durante il primo mese dopo il termine del trattamento randomizzato era significativamente maggiore tra i pazienti in trattamento con rivaroxaban che con warfarin (22 rivaroxaban vs 7 warfarin;  $p=0,008$ ).

Anche nell'editoriale di accompagnamento all'articolo, si conferma la non inferiorità di rivaroxaban rispetto a warfarin, ma si sottolinea anche che la superiorità non è stata raggiunta e che non c'erano differenze significative all'interno del gruppo nel rischio di sanguinamento principale. L'autore dell'editoriale conclude che, sebbene le analisi degli autori mostrino dei limiti riguardanti ogni sottogruppo di analisi del *trial* clinico, rivaroxaban ha dato prove sufficienti da poter essere qualificato come terapia alternativa a warfarin per la prevenzione di tromboembolismo sistemico in pazienti con precedente *stroke* o TIA.

**Parole chiave:** fibrillazione atriale, rivaroxaban, studio sottogruppo studio ROCKET AF.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato da Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development e da Bayer HealthCare. Diversi autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da case farmaceutiche.

#### Riferimenti bibliografici

Hankey GJ et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315-22.

Gorelick PB. Rivaroxaban and recurrent stroke prevention in AF. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315-22.

#### Note

\* Rappresenta una misura del rischio di *stroke*; a insufficienza cardiaca congenita, ipertensione, età maggiore o uguale a 75 anni e a diabete mellito è assegnato 1 punto e a precedenti *stroke* o TIA sono assegnati 2 punti.

\*\* Modalità di trattamento farmacologico che si adatta per somministrare in condizione di doppia cecità due farmaci che hanno formulazioni o modalità di somministrazione diverse. È necessario, in questo caso, che i pazienti di entrambi i gruppi assumano il farmaco attivo ed il placebo dell'altro trattamento.

### Insorgenza di cancro in pazienti diabetici Danesi: durata ed effetti dell'insulina

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

I pazienti diabetici hanno un rischio maggiore d'insorgenza di cancro rispetto alla popolazione generale, rischio che può variare in relazione alla localizzazione del tumore. Diversi studi hanno affrontato il problema della relazione tra l'utilizzo di ipoglicemizzanti orali e l'insorgenza di cancro. Uno studio sull'incidenza di cancro in soggetti diabetici in terapia insulinica ha dimostrato un rischio due volte maggiore d'insorgenza di cancro colon-rettale. Tuttavia, la natura del legame tra il rischio d'insorgenza di cancro e la durata del diabete e della terapia insulinica non è stata ben descritta e restano ancora molti punti da chiarire.

pazienti diabetici e, in particolare, descrivere come questa relazione possa variare in base alla durata del diabete e del trattamento insulinico.

Questo studio copre l'intera popolazione Danese in un periodo di 15 anni tra il 1 Gennaio 1995 e il 31 Dicembre 2009. Sono stati utilizzati dei registri [*Central Person Register (CPR)\**, *The National Diabetes Register (NDR)\*\**, *The Danish Cancer Registry (DCR)\*\*\**] per recuperare i dati anagrafici e anamnestici della popolazione in studio, in particolare la data d'insorgenza del cancro, della diagnosi di diabete, della prima prescrizione d'insulina e della morte. Il *follow-up* è stato suddiviso in 3 gruppi: No DM (no diabete), DM (diabete no insulina) e DM+Ins (diabete e trattamento insulinico). I tumori ed il *follow-up* durante il primo mese dopo la diagnosi di diabete sono stati esclusi per evitare incertezze sulla sequenza diabete e diagnosi di cancro. I risultati dello studio mostrano tutti i *rate ratio* di cancro tra la popolazione non diabetica e i soggetti con diabete e con diabete in trattamento insulinico. Il *rate ratio* in epidemiologia è una misura relativa di differenza usata per confrontare i tassi di incidenza di eventi che accadono in un determinato periodo di tempo.

Sono stati riscontrati 20,032 casi di cancro tra i pazienti non in trattamento insulinico e 2,794 casi tra i pazienti diabetici in trattamento insulinico. Per tutti i tumori combinati, il *rate ratio* è stato 1,2 per i pazienti non-insulina e 1,4 per i pazienti con insulina, con differenze lievi tra i sessi. Tra i pazienti non in trattamento insulinico si è rilevato un *rate ratio* significativamente aumentato per il cancro dello stomaco, del colon-retto, del fegato, del pancreas, del polmone, del corpo uterino, di rene e cervello e per i linfomi, mentre tra i pazienti con insulina tassi elevati sono stati osservati per cancro di stomaco, fegato, pancreas, polmone, corpo uterino e rene. Il *rate ratio* per cancro epatico è stato 3,4 tra gli uomini e 1,6 tra le donne non trattate con insulina, ma più alto del doppio per i pazienti in trattati con insulina (8,1 e 4,0, rispettivamente). Per il cancro del pancreas, il *rate ratio* è stato 2,4 (maschi) e 2,2 (femmine) tra i pazienti senza insulina, e 3 volte più alto (6,9 per gli uomini e 7,2 per le donne) tra i pazienti con insulina. Il *rate ratio* per il cancro della prostata è stato 0,8 tra i pazienti con insulina e 1,0 per tra i pazienti senza insulina. È stata riscontrata una tendenza a decrescere del *rate ratio* per le localizzazioni più distanti del tratto digestivo, con un il *rate ratio* più elevato per il cancro dello stomaco e l' inferiore per il cancro rettale. All'interno del gruppo di pazienti diabetici, è stato riscontrato un tasso d'incidenza di cancro più elevato nei pazienti con insulina rispetto a quelli senza insulina per tutti i tumori combinati e per il cancro del fegato, del pancreas, del polmone e del rene ed un tasso più basso per il cancro della prostata. Tra le 25 localizzazioni analizzate, stratificate per sesso, è stata riscontrata un'interazione significativa tra la durata del diabete e il trattamento insulinico per 2 localizzazioni (fegato, tra gli uomini e tiroide tra le donne). La curva del *rate ratio* per la durata ha mostrato un alto rischio all'inizio e un decremento durante il primo anno. Le curve del *rate ratio* erano abbastanza simili per i pazienti con e senza insulina. Per tutti i tumori combinati, il *rate ratio* tra i pazienti senza insulina era più alto subito dopo la diagnosi, circa 2,0 e diminuito a 1,15 dopo 2 anni di durata del diabete. Per i pazienti con insulina il *rate ratio* iniziale era 5, diminuito a 1,3 dopo circa 3 anni. Tra gli uomini, c'è stata una lieve tendenza del *rate ratio* alla diminuzione per il trattamento insulinico di lunga durata.

Il *rate ratio* è stato statisticamente significativo durante l'intero periodo di studio, ad eccezione dei pazienti maschi in terapia insulinica, per i quali l'effetto non è risultato significativo dopo 11 anni. Per tutti i tumori combinati, il *rate ratio* tra i trattati con insulina e non è stato circa 2,5 all'inizio e circa 1,4 dopo 4 anni di trattamento, costante per le donne e lievemente in declino per gli uomini, ed è stato significativo per i primi 7-9 anni di trattamento insulinico. L'effetto della durata del diabete e del trattamento insulinico è stato mostrato sul cancro di stomaco, colon-retto, polmone, prostata, mammella, ovaio, corpo uterino, vescica, fegato, pancreas e pelle (melanoma); un più alto numero di tumori è stato mostrato tra i soggetti diabetici. Il cancro dello stomaco ha mostrato un *rate ratio* costante di circa 1,2 per i pazienti non trattati con insulina e una indicazione di un forte effetto-durata solo tra le donne in trattamento insulinico. Il cancro del colon-retto ha mostrato un *rate ratio* elevato di circa 1,2 tra i pazienti non trattati con insulina e nessuna indicazione di una differenza tra i trattati con insulina e non. Per il cancro del polmone non è stato trovato un *rate ratio* elevato a lungo termine tra i pazienti senza insulina mentre tra i pazienti con insulina, il *rate ratio* è stato circa 10,4 per entrambi i sessi. Per il melanoma, è stata osservata una tendenza verso un *rate ratio* inferiore a 1 con un aumento della durata tra le donne, sia con insulina sia senza, mentre non è stata trovata nessuna indicazione di un effetto per gli uomini. Non ci sono state indicazioni di *rate ratio* differenti per il cancro della mammella, mentre per il cancro del corpo uterino è stato

mostrato un *rate ratio* di circa 1,6. Il cancro del fegato ha mostrato un *pattern* di durata consistente per i pazienti con o senza insulina con un *rate ratio* largamente costante. Il cancro del pancreas ha mostrato un drammatico decremento in *rate ratio* per la durata del diabete e del trattamento insulinico. Per il cancro del rene, negli uomini è stato osservato un *rate ratio* costante di circa 1,3 per i pazienti senza insulina e 1,7 per i pazienti con insulina (differenza non significativa), mentre c'è stato un elevato *rate ratio* tra le donne correlato alla lunga durata del diabete. Il *rate ratio* tra i pazienti con e senza insulina è stato costante intorno a 2 e significativo per i primi 8 anni di utilizzo d'insulina. Non è stato osservato un *pattern* consistente per la durata del diabete e dell'insulina per il cancro dell'ovaio e della vescica. Le differenze nei tassi d'incidenza di cancro tra i gruppi sono state largamente dominate da una differente mortalità, e il rischio cumulativo di cancro è stato approssimativamente lo stesso per i 3 gruppi. Come risultato, i 10 anni di rischio cumulativo di cancro ha essenzialmente mostrato variazioni solo in relazione al sesso (maschi, 17-18%; femmine, 14-16%, per 65 anni di età). Un limite di questo studio è che non ci sono informazioni circa i diversi tipi d'insulina o sui dosaggi utilizzati. I punti di forza riguardano invece il fatto che lo studio fornisce una precisa immagine dell'attuale effettiva incidenza di cancro, in quanto sono stati esclusi dall'analisi i casi di cancro presenti all'inizio del periodo di *follow-up*; la stima ottenuta risulta quindi più credibile in relazione a quelli che possono essere stati gli effetti del diabete o del trattamento con insulina. Inoltre, il sistema di registrazione danese utilizzato ha assicurato una corretta e regolare contabilità di emigrazioni o decessi.

In conclusione i pazienti diabetici non in trattamento insulinico hanno un più alto tasso d'incidenza di cancro del colon-retto, del corpo uterino, del rene, del fegato e del pancreas. I pazienti diabetici in trattamento insulinico hanno una più alta incidenza di cancro dello stomaco, del polmone, del rene e del fegato. Le donne diabetiche hanno lo stesso tasso d'incidenza di cancro della mammella rispetto alle non diabetiche, senza relazione con la terapia insulinica e la durata. Gli uomini diabetici hanno un tasso più basso di tumore della prostata; il *rate ratio* diminuisce in relazione alla durata del diabete e soprattutto della durata della terapia insulinica. Gli effetti della diagnosi di diabete e dell'inizio della terapia con insulina sono chiaramente presenti, ma gli effetti a lungo termine del diabete di per sé, come per l'insulina, non possono essere esclusi.

I pazienti diabetici hanno tassi d'incidenza più elevati d'insorgenza di cancro paragonati alla popolazione non diabetica, più alti nel primo anno dopo la diagnosi di diabete e nel primo anno dopo l'inizio del trattamento insulinico.

**Parole chiave:** incidenza di cancro, insulina, studi di registro.

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti per questo lavoro. Due degli autori sono azionisti e dipendenti di NovoNordisk.

#### Riferimenti bibliografici

Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia*. 2012 Apr;55(4):948-58.

\**Central Person Register (CPR): dall'Aprile 1968 a tutti i soggetti con residenza in Danimarca è stato attribuito un numero d'identificazione usato in particolare per la registrazione degli eventi correlati alla salute.*

\*\**The National Diabetes Register (NDR): istituito nel 2006, contiene un registro di tutti i casi di diabete dal 1 Gennaio 1995 al 31 Dicembre 2009. L'inizio del trattamento insulinico è stato definito dai dati del secondo acquisto d'insulina.*

\*\*\**The Danish Cancer Registry (DCR): istituito nel 1943, contiene i dettagli di tutte le diagnosi di tumori occorse in Danimarca tra il 1 Gennaio 1943 e il 31 Dicembre 2009 per un totale di 1,25 milioni di tumori in 1,15 milioni di individui.*

**Switch in bambini precedentemente esposti a nevirapina ad un trattamento con nevirapina dopo un'iniziale trattamento con un regime terapeutico a base di un inibitore delle proteasi: follow-up a lungo termine di un trial randomizzato in aperto**

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

Un farmaco inibitore delle proteasi è raccomandato come trattamento di prima scelta per neonati e bambini HIV+ precedentemente esposti a profilassi con nevirapina per prevenire la trasmissione madre-figlio; dati recenti indicano inoltre che regimi a base di lopinavir/ritonavir sono superiori a regimi a base di nevirapina come trattamento primario anche nel caso di neonati e bambini non esposti a profilassi con nevirapina. Alla luce però degli effetti tossici metabolici correlati ad un impiego a lungo termine di un inibitore delle proteasi e della sua scarsa palatabilità (con conseguente ridotta aderenza al trattamento), spesso lopinavir/ritonavir viene impiegato come regime di seconda scelta, riducendo il regime di prima scelta a casi limitati.

Il presente lavoro riporta i risultati raccolti dopo oltre 3 anni dal termine di un trial randomizzato di switch ad un regime terapeutico con nevirapina in bambini precedentemente esposti a profilassi con nevirapina e inizialmente trattati con ritonavir/lopinavir, con l'obiettivo di valutare ulteriormente l'attuazione della strategia di switch.

Il trial randomizzato in aperto è stato svolto tra l'8 aprile 2005 e il 10 luglio 2007 a Johannesburg, Sud Africa. Erano eleggibili i bambini di età <24 mesi, HIV+, esposti a nevirapina per la prevenzione della trasmissione madre-figlio e che avevano bisogno di una terapia antiretrovirale o che avevano già iniziato un regime terapeutico con un inibitore delle proteasi. Altri criteri di inclusione erano: stadio WHO della malattia III o IV, percentuale di CD4 <25% se di età <12 mesi o <20% se di età >12 mesi o ricovero in ospedale ricorrente (più di due volte l'anno) o prolungato (> 4 settimane) per complicanze HIV-correlate. Erano esclusi i bambini che necessitavano di trattamento acuto per le infezioni opportunistiche (ad eccezione della tubercolosi) o per tumori.

Prima della randomizzazione, i bambini di età >6 mesi sono stati trattati con lopinavir/ritonavir (230 mg/m<sup>2</sup>), stavudina (1 mg/kg) e lamivudina (4 mg/kg) ogni 12 ore. I bambini di età <6 mesi o in trattamento antitubercolare sono stati trattati con ritonavir (400-450 mg/m<sup>2</sup>) stavudina e lamivudina ogni 12 ore; ritonavir è stato sostituito da lopinavir/ritonavir dopo il compimento dei 6 mesi o il termine del trattamento antitubercolare o entrambi. Tutti i farmaci sono stati somministrati ad ogni visita sotto forma di formulazioni liquide e a dosaggi adeguati in base alla crescita. I bambini sono stati seguiti fino al raggiungimento di una soppressione virale <400 copie/ml per almeno 3 mesi entro i primi 12 mesi di *follow-up* dello studio. A questo punto, i bambini sono stati randomizzati o in un gruppo con un regime terapeutico a base di un inibitore delle proteasi (gruppo controllo) o in un gruppo con un regime terapeutico a base di nevirapina (gruppo *switch*). La nevirapina è stata somministrata al dosaggio di 120 mg/m<sup>2</sup> una volta al giorno per le prime 2 settimane e successivamente al dosaggio di 200 mg/m<sup>2</sup> ogni 12 ore.

Dopo la randomizzazione, sono state effettuate visite a 2, 4, 8, 16, 24, 36, 52, 64 e 76 settimane. Campioni di sangue per i test di carica virale (HIV RNA quantitativo) nel plasma sono stati effettuati a 4, 16, 24, 36, 52, 64 e 76 settimane e per la determinazione delle cellule CD4 (conte e percentuali) a 16, 24, 36, 52, 64 e 76 settimane. L'alanina aminotransferasi e i neutrofili sono stati valutati a 2, 4, 16, 24, 36, 52, 64 e 76 settimane.

Successivamente i bambini sono stati ri-arruolati in un *follow-up* prolungato durante il quale ogni 3 mesi sono stati raccolti campioni ematici per l'analisi della carica virale, della conta e della percentuale delle cellule CD4, dell'intera conta ematica e della funzionalità epatica; il *follow-up* è proseguito fino a giugno 2010.

*Endpoint* primario del trial era qualsiasi viremia >50 copie/ml dopo la randomizzazione, sulla base della logica che la completa soppressione virale è l'obiettivo del trattamento antiretrovirale; un fallimento virologico è stata definita per ogni viremia confermata (cioè avvenuta almeno due volte) >1000 copie/ml. *Endpoint* secondari erano i confronti tra i due gruppi della risposta delle cellule CD4, della crescita, delle alterazioni della funzionalità epatica, della neutropenia e dell'adesione al trattamento.

Dei 323 bambini esposti precedentemente alla nevirapina, di età <24 mesi e in trattamento con un regime a base di un inibitore della proteasi, ne sono stati randomizzati 195: 96 nel gruppo *switch* e 99 nel gruppo controllo. Sono stati esclusi: 38 bambini perché deceduti, 40 perché usciti dal *follow-up* e 50 perché non in grado di raggiungere e mantenere una carica virale <400 copie/ml per almeno 3 mesi nel primo anno di *follow-up*.

I 195 bambini randomizzati avevano un'età mediana di 10 mesi all'inizio del trattamento, 96 di 173 (55%) avevano più di 750000 copie di HIV RNA/ml, avevano una percentuale mediana di CD4 del 18,5% e Z score mediano del peso per età di -2,18. Nove mesi più tardi, quando tutti i bambini avevano <400 copie di HIV RNA/ml, la percentuale mediana di CD4 era del 29,1% e lo Z score mediano del peso per età di -0,58. Il *follow-up* dopo la randomizzazione è proseguito da un minimo di 90 settimane a un massimo di 232 settimane, con un *follow-up* mediano di 160 settimane per i 99 bambini del gruppo controllo e di 151 settimane per i 96 bambini del gruppo *switch*. Il fallimento virologico a 156 settimane è stato più comune nel gruppo *switch* rispetto al gruppo controllo ( $p=0,009$ ). Tuttavia i bambini del gruppo *switch* hanno mantenuto più a lungo la soppressione <50 copie/ml rispetto al gruppo controllo ( $p=0,01$ ).

Per quanto riguarda la viremia, i pazienti nel gruppo controllo avevano <50 copie/ml durante 371 di 441 visite (84%) programmate rispetto alle 344 di 425 visite programmate (81%) nel gruppo *switch* ( $p=0,55$ ), fino a 52 settimane dopo la randomizzazione e durante le 505 di 594 (85%) visite programmate nel gruppo controllo rispetto alle 474 di 516 (92%) visite nel gruppo *switch* ( $p=0,02$ ) tra le 64 e le 148 settimane dopo la randomizzazione. Al contrario, i pazienti nel gruppo controllo avevano >1000 copie/ml durante 9 (2%) visite rispetto a 40 (9%) visite nel gruppo *switch* ( $p=0,0018$ ) fino a 52 settimane dopo la randomizzazione e durante 27 visite (5%) nel gruppo controllo e 14 visite (3%) nel gruppo *switch* ( $p=0,44$ ) dopo 52 settimane.

Nel gruppo controllo, la scarsa aderenza era significativamente associata al fallimento virologico (OR 2,95, IC 95% 1,28-6,82). L'età <18 mesi alla randomizzazione era associata ad un maggior rischio di fallimento nel gruppo controllo. Anche nel gruppo *switch* la scarsa aderenza era significativamente associata al fallimento virologico (OR 4,92, IC 95% 1,84-13,15); in questo gruppo l'età all'inizio del trattamento o alla randomizzazione non era associata al fallimento. L'età media del fallimento era significativamente inferiore (26,7 mesi) nel gruppo *switch* rispetto al gruppo controllo, ma il fallimento era ugualmente concentrato in 15 delle 22 (68%) visite di bambini di età compresa tra i 24 e i 36 mesi.

Le mutazioni note associate a resistenza alla nevirapina sono state significativamente associate al fallimento nel gruppo *switch*. Nei bambini senza resistenza farmacologica prima del trattamento, non è stata rilevata alcuna significativa differenza nel fallimento virologico tra il gruppo *switch* (probabilità 0,140) e il gruppo controllo (probabilità 0,095).

I bambini del gruppo *switch* hanno mostrato una maggiore tendenza a sviluppare un'alterazione dell'alanina-aminotransferasi di grado 1 (37 di 95 [39%] vs 27 di 98 [28%],  $p=0,01$ ); di grado 2 (15 di 95 [16%] vs 6 di 98 [6%],  $p=0,02$ ); o di grado 3 (6 di 95 [6%] vs 1 di 98 [1%],  $p=0,06$ ), ma non di grado 4 (7 di 95 [7%] vs 9 di 98 [9%],  $p>0,10$ ) per tutta la durata del *follow-up*.

Non ci sono state differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il rischio di neutropenia (5 di 95 [5%] nel gruppo *switch* vs 4 di 97 [4%] nel gruppo controllo hanno avuto una neutropenia di grado 4 nel corso del *follow-up*).

Alla luce dei risultati ottenuti, nei bambini nei quali la chemioprolifassi con nevirapina è fallita e che sono stati inizialmente controllati con un regime terapeutico a base di lopinavir/ritonavir, lo *switch* a nevirapina può essere considerato una strategia di trattamento efficace per preservare lopinavir/ritonavir per un trattamento futuro, riducendo al minimo i problemi di aderenza, di effetti tossici metabolici e di costi.

Il riutilizzo di nevirapina è un'efficace strategia per il mantenimento della soppressione virale a <50 copie/ml, è priva di effetti avversi maggiori e nel breve termine ha migliori risultati per quanto riguarda gli outcome immunologici e di crescita.

A fronte di un iniziale entusiasmo, gli autori sottolineano che i dati del *follow-up* a lungo termine mostrano che i bambini per i quali la strategia di *switch* ha maggiori probabilità di fallire possono essere già identificati a 52 settimane (con la possibilità quindi di ritornare al

trattamento con un inibitore delle proteasi) mediante i test di monitoraggio della carica virale, il cui impiego rimane però controverso a causa del costo elevato.

Gli autori dell'editoriale di accompagnamento riprendono alcune osservazioni riportate nell'articolo, sottolineando che l'OMS ha indicato come prima scelta l'utilizzo di un regime terapeutico con inibitori delle proteasi in bambini HIV+ la cui madre aveva ricevuto nevirapina, allo scopo di ridurre l'insorgenza di resistenza alla nevirapina, ma sottolineando anche le difficoltà di attuare tale terapia, sia per i costi che per le conseguenze a breve e lungo termine sullo sviluppo del bambino. Concludono dicendo che è sicuramente d'interesse sia economico che sanitario il fatto che possa essere utilizzata nevirapina in bambini già esposti a questo farmaco durante la vita prenatale, con l'accorgimento, tuttavia, di effettuare un accurato *follow-up* durante il primo anno, per evidenziare sia la bassa aderenza alla terapia che le eventuali resistenze farmacologiche.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori dichiara di aver ricevuto finanziamenti da una ditta farmaceutica.

**Parole chiave:** HIV, età pediatrica, nevirapina, lopinavir/ritonavir.

#### Referenze bibliografiche

Kuhn L et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial. *Lancet Inf Dis*, Published online March 16, 2012; DOI:10.1016/S1473-3099(12)70051-8  
Nachman S, McIntyre J. Nevirapine-based therapy after suppression: can we switch? *Lancet Inf Dis* Published Online March 16, 2012; DOI:10.1016/S1473-3099(12)70061-0.

---

### - Dispositivi medici in evidenza -

---

#### Uso *off-label* di dispositivi medici: politiche gestionali

A cura del Dott. Dario Botti

Per uso *off-label* s'intende utilizzare un farmaco o un dispositivo medico allontanandosi da ciò che è previsto nella scheda tecnica del prodotto approvata dall'Autorità Competente (*Food and Drug Administration* negli USA, AIFA e Ministero della Salute in Italia). L'uso *off-label* è comune, legale ed è un'importante fonte d'innovazione: può essere però costoso e spesso l'evidenza circa l'efficacia e la sicurezza è carente.

Tenuto conto delle aspettative contraddittorie e irrisolte degli interessati, l'uso *off-label* rimane problematico: ciò richiederebbe una politica tale da riuscire a bilanciare la necessità d'innovazione rispettando gli imperativi dettati da pratiche basate sull'evidenza e risorse economiche sempre più ristrette.

La definizione di dispositivo medico comprende ogni strumento o assemblato utilizzato per la diagnosi o il trattamento di una malattia, agendo soprattutto con meccanismi non farmacologici.

Dispositivi medici di alto interesse includono *stent* vascolari, defibrillatori impiantabili, pompe per insulina: questi DM forniscono un trattamento meno invasivo e meno costoso che l'intervento chirurgico. Molti *device* offrono innovazione con immediata risoluzione o miglioramento, anche se spesso ad alto costo. L'uso *off-label* dei dispositivi è molto comune, soprattutto per gli *stent* vascolari: l'innovazione passa anche attraverso tecnologie già esistenti in nuovi distretti anatomici.

Nuovi dispositivi, al contrario dei farmaci, non necessitano sempre di trial clinici per stabilire sicurezza ed efficacia, e ciò da un lato può facilitare molto l'innovazione. I *device* di classe 1 come i glucometri per uso domiciliare sono esentati da studi di registrazione prima della commercializzazione, mentre i *device* di classe 2 come *stent* biliari sono associati ad un rischio moderato, quindi il fabbricante può registrare un dispositivo di tal genere dimostrando che ne

esiste già uno simile in commercio. I *device* di classe 3 come *stent* coronarici e valvole cardiache sono considerati ad alto rischio e richiedono un'approvazione sulla base di dati clinici (approvazione *premarketing*). Anche dove tali dati sono necessari, comunque, la qualità degli stessi può essere inferiore a quella richiesta per l'approvazione di una medicazione. Il processo di analisi da parte dell'FDA è particolarmente importante per quei dispositivi che ricevono una pre-approvazione e, come per i farmaci, i dispositivi sono approvati per una determinata indicazione clinica.

L'uso *off-label* appare però essere comune per tutte le classi di *device*.

Dal momento che un dispositivo è stato approvato esistono solo limiti relativi su come un clinico può utilizzare il *device*; recentemente, però, sono aumentati i casi di analisi sempre più attente dovute, in parte, all'aumento di posizionamento di *stent* nell'arteria renale. Questi *stent* metallici espandibili, posizionati mediante cateteri d'inserzione, erano stati approvati come dispositivi di classe 2 per lo *stenting* biliare nei pazienti oncologici. Questo livello di rischio più basso (classe 2 piuttosto che 3) rifletteva la loro indicazione d'uso per i pazienti terminali, ma ora questi *stent* sono utilizzati ampiamente per la stenosi dell'arteria renale. Negli anni 2003-2006 ci sono stati più di un milione di casi di questi *stent* utilizzati con indicazioni vascolari, ma l'88% di eventi avversi è stato associato all'utilizzo di questi *device*.

Due trial clinici randomizzati pubblicati lo scorso anno non hanno dimostrato nessun beneficio nell'applicazione di *stent* di questo tipo in pazienti con stenosi dell'arteria renale e insufficienza renale, nonostante entrambi i trial abbiano problemi metodologici. Il trial ASTRAL (*Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesion*) ha analizzato 806 pazienti sottoposti o no a *stent*. Nel follow-up medio di 34 mesi c'era una piccola differenza tra i due gruppi relativa al valore della creatinemia e nessun'altra differenza significativa. Complicazioni periprocedurali (9% nelle prime 24 ore) e postprocedurali (20% fra il primo e il trentesimo giorno) sono associate solo al gruppo *stent*.

Un trial più piccolo, lo studio STAR (*Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function*), non ha osservato differenze significative dopo 2 anni relativamente a parametri renali, pressione arteriosa o morte nei pazienti medicalizzati con terapia farmacologica (N=76) e quelli curati con terapia farmacologica e *stent* (N=64). Nessuno di questi studi era perfetto; i pazienti erano stati selezionati se affetti da una stenosi limitata e/o da una disfunzione renale lieve ed erano avvenuti significativi crossover in entrambi i gruppi. Il trial CORAL (*Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions*) giungerà al termine nel 2012.

L'uso *off-label* può aumentare le difficoltà cui i clinici vanno incontro nello scegliere la terapia farmacologica o il dispositivo e può essere utilizzato dall'industria per aumentare le indicazioni terapeutiche di farmaci o *device* già esistenti.

L'Autorità Competente presta particolare attenzione all'entrata in commercio di nuovi prodotti, ma ha un potere limitato nell'affrontare la complessa letteratura sugli studi di "indicazioni" *off-label*. In futuro bisognerebbe comunque riconoscere che questi utilizzi, associati ad un aumento dei costi, sono carenti nel presentare studi di efficacia comparativa. Ultimamente, infatti, è sempre più necessario conciliare gli interessi degli utilizzatori, ognuno dei quali ha motivi economici, scientifici e problemi etici intrinseci, circa l'uso *off-label* di farmaci e dispositivi medici.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** Dispositivi medici, Uso *off-label*, gestione del "fuori indicazione".

#### **Riferimento bibliografico**

RS Stafford, Off-Label Use of Drugs and Medical Devices: A Review of Policy Implications. Clin Pharmacol Ther. 2012 Apr 4. doi: 10.1038/clpt.2012.22

**Sensibilità al fenazepam delle metodiche immunoanalitiche commerciali per le benzodiazepine**

A cura delle Dott.sse Maria Cecilia Giron e Anna Bin

Il fenazepam [7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-diidro-1,4-benzodiazepin-2-one] è una benzodiazepina a lunga durata d'azione, strutturalmente simile a diazepam e lorazepam, impiegata come ansiolitico, anticonvulsivante e sedativo-ipnotico senza obbligo di ricetta medica. Recentemente, l'abuso di fenazepam ha determinato un incremento di ospedalizzazioni e di casi fatali. L'aumentato rischio di overdose è associato sia alla potenza della molecola alle dosi raccomandate di 0,5-1,0 mg (equivalenti a 1/10 della dose raccomandata di diazepam) sia alle forme farmaceutiche disponibili. Il fenazepam può essere acquistato attraverso internet in forma di polvere (100-1000 mg) e si possono verificare importanti errori di dosaggio tra i consumatori che, non disponendo di una bilancia analitica, stimano visivamente la quantità di polvere da assumere. Gli effetti tossici sono sedazione prolungata ed amnesia con rischio di depressione respiratoria e coma. Negli Stati Uniti si sono verificati casi fatali in seguito ad ingestione di fenazepam contemporaneamente ad altre sostanze con azione depressoria sul sistema nervoso centrale, come gli oppiacei.

La determinazione di fenazepam viene eseguita con l'uso di diverse metodiche, tra cui gascromatografia (GC) con rivelatore a cattura di elettroni o spettrometro di massa (GC/MS), e cromatografia liquida con spettrometria di massa (LC/MS). Fino ad oggi non è mai stato valutato l'impiego di metodi immunoanalitici per la valutazione della presenza di fenazepam e non sono presenti in letteratura dati di cross-reattività fra fenazepam ed altri composti della stessa classe farmacologica.

Scopo dello studio è stato quello di determinare le concentrazioni minime urinarie di fenazepam rilevabili con l'uso di cinque strumenti commerciali e di due dispositivi *point-of-care* per la determinazione di benzodiazepine, attualmente in commercio.

Questo studio è stato condotto presso il Dipartimento di Patologia, *University of Mississippi* ed il *Mississippi State Crime Laboratory, Jackson, MS (USA)*.

Il fenazepam (purezza >99%) è stato ottenuto da Lipomed (Cambridge, MA), mentre l'urina umana è stata fornita dal *Mississippi State Crime Laboratory*. La soluzione stock di fenazepam (1 mg/mL) è stata preparata dissolvendo il principio attivo in metanolo e poi impiegata per ottenere le soluzioni standard a concentrazione crescente di fenazepam (100-10000 ng/mL), mediante l'aggiunta di opportune aliquote all'urina, nella quale l'assenza di farmaci viene precedentemente confermata mediante GC/MS. Per determinare la concentrazione di fenazepam nelle soluzioni standard sono stati impiegati i seguenti strumenti:

- Roche Cobas 6000 c501 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) che si avvale del Roche Cobas Benzodiazepines Plus (BENZ) assay;
- Siemens V-twin (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL) che utilizza il Siemens Syva Emit II Plus Benzodiazepine assay;
- VITROS 5,1FS (Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, NY) dotato del VITROS BENZ Benzodiazepines assay;
- Beckman Coulter AU400 (Beckman Coulter, Brea, CA) che impiega il Beckman Coulter Emit II plus Benzodiazepine assay;
- TECAN Freedom EVO 75 (Tecan US, Durham, NC) che si avvale del IMMUNALYSIS Benzodiazepines ELISA assay (Immunalysis, Pomona, CA);
- ATN FasTox 12 CLIA-Waived Multiple Drug Dipcard (Advanced Toxicology Network, Memphis, TN);
- Bio-Rad TOX/See Drug Screen Test (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA).

Le soluzioni standard di fenazepam sono state analizzate seguendo il protocollo indicato dal fabbricante dello strumento, fino a identificare la concentrazione minima rilevabile di fenazepam; tutte le analisi sono state condotte in triplice così da superare l'imprecisione del metodo e garantire un'accuratezza ottimale.

La minima concentrazione rilevabile di fenazepam è risultata essere pari a 140-462 ng/mL, valori dipendenti dal metodo impiegato, confrontabili con quelli di altre benzodiazepine e uguali o inferiori rispetto a quelli di riferimento forniti dal fabbricante.

Il principale limite dello studio è stata l'assenza di valutazione delle concentrazioni del metabolita 3-idrossifenazepam, generalmente trascurabili a livello ematico ma mai determinati nelle urine.

In conclusione, i metodi immunoanalitici per la rilevazione di benzodiazepine attualmente disponibili in commercio permettono di identificare il fenazepam nelle urine di pazienti che hanno assunto dosi eccessive di farmaco.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** fenazepam, analisi chimico-clinica, urine

**Riferimento bibliografico**

Kyle PB et al. Reactivity of Commercial Benzodiazepine Immunoassays to Phenazepam. J Anal Toxicology 2012;36:207-209.

---

## 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](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 Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dr.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

### Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

### Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

### DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://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](mailto: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](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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

