



## Newsletter numero 111 del 01.11.2012

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

- Efficacia protettiva crociata di due vaccini anti HPV: revisione sistematica e meta-analisi
- Comparazione tra amitriptilina, duloxetina e pregabalin in pazienti diabetici affetti da dolore neuropatico tramite uno studio randomizzato e controllato con placebo
- Uso a lungo termine dell'estratto standardizzato di Ginkgo biloba per la prevenzione della malattia di Alzheimer: lo studio GuidAge
- Effetto della supplementazione di olio di pesce sulla funzione endoteliale vascolare a digiuno: una metanalisi di RCT sull'uomo
- L'immunoterapia specifica può ridurre significativamente la necessità di impiegare corticosteroidi sistemici nel trattamento della rinite allergica
- Efficacia e sicurezza di linagliptin a 2 anni comparato con glimepiride in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllati con metformina: studio randomizzato, doppio cieco, di non inferiorità
- Ranibizumab per l'edema della macula nello studio sul diabete READ-2
- Il trattamento del tumore della mammella durante la gravidanza: uno studio osservazionale

### - Dispositivi Medici in Evidenza -

- Analisi dei costi della prostatectomia radicale per il cancro della prostata: la chirurgia robotica
- Quali dispositivi medici e/o farmaci ad azione locale dovrebbero essere impiegati a scopo curativo nel 2012 per pazienti con ulcera da pressione? Sviluppo di linee guida francesi per la pratica clinica
- Quali dispositivi medici e/o farmaci ad azione locale dovrebbero essere impiegati a scopo curativo nel 2012 per pazienti con ulcera da pressione? Come può essere promossa la granulazione e la riepitelizzazione? Sviluppo di linee guida francesi per la pratica clinica

**Efficacia protettiva crociata di due vaccini anti HPV: revisione sistematica e meta-analisi**

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Le infezioni da papilloma virus umano (HPV) sono un elemento chiave nell'etiologia del cancro della cervice uterina e sono inoltre state associate ad altre neoplasie anogenitali (vulvari, vaginali, peniene, anali) e carcinomi della testa e del collo. I genotipi ad alto rischio oncogeno, 16 e 18, vengono individuati nel 70% dei carcinomi cervicali invasivi e nella maggior parte delle altre neoplasie positive per HPV. Per la profilassi dell'infezione sono stati approvati due vaccini: il bivalente Cervarix® (anti HPV 16 e 18; GlaxoSmithKline Biologicals) e il quadrivalente Gardasil® (anti HPV 6, 11, 16 e 18; Merck). Ampi studi clinici hanno dimostrato un'efficacia quasi del 100% nel prevenire le lesioni precancerose associate ai rispettivi genotipi e recentemente è stata riportata un'efficacia anche nei confronti di altri tipi del virus. Nella scelta del vaccino anti HPV da utilizzare nei programmi di vaccinazione, è importante conoscere l'estensione della protezione crociata verso altri tipi oncogeni del virus, ma spesso il confronto fra studi clinici risulta difficile, a causa della differente prevalenza e distribuzione dell'infezione nelle partecipanti all'arruolamento.

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare l'efficacia protettiva crociata dei vaccini Cervarix® e Gardasil® contro i tipi non vaccinali HPV 31, 33, 45, 52 e 58 in pazienti naive per i virus.

Per questo studio è stata condotta una ricerca sui database Medline ed Embase, fra gli abstract delle maggiori conferenze sull'argomento e nei siti web dei produttori, ai quali sono stati richiesti anche dati non pubblicati. Lo scopo era individuare trial clinici randomizzati che valutassero l'efficacia dei due vaccini citati nei confronti di infezioni cervicali o genitali, neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) e carcinoma cervicale, associati a tipi HPV per i quali non è stato allestito un vaccino. Sono stati selezionati studi che includessero pazienti negative per il DNA dei virus valutati, prima della vaccinazione.

L'outcome primario era l'efficacia tipo-specifica dei due vaccini nei confronti di infezioni persistenti (durata 6 mesi) e CIN di grado 2 (2+) associate con HPV 31, 33, 45, 52 e 58. Sono stati scelti questi tipi perché sono i più frequenti dopo 16 e 18 nel carcinoma della cervice e per l'analogia filogenetica con i tipi vaccinali. Gli outcome secondari erano l'efficacia nei confronti di infezioni persistenti causate da HPV 16 e 18 e verso CIN2+, associate ad ogni sierotipo HPV non vaccinale.

Sono stati identificati 12 documenti, inclusi i risultati di due studi clinici su Gardasil® (Females United to Unilaterally Reduce Eno/Ectocervical Disease [FUTURE] I e II) e tre su Cervarix® (Papilloma Trial against cancer in Young Adults [PATRICIA], HPV-007 e HPV-023). Tutti gli studi hanno arruolato donne fra 15 e 26 anni. Le popolazioni in studio più confrontabili erano quelle di FUTURE I/II e PATRICIA, ampi studi internazionali con un follow-up medio di 3,6 anni. Dopo randomizzazione, l'analisi è stata ristretta alle donne che alla visita basale erano negative per il DNA di 14 tipi di HPV oncogeni, avevano citologia normale, sierologia negativa per i corrispondenti tipi vaccinali e che avevano ricevuto almeno una dose del vaccino. Le differenze principali tra FUTURE I/II e PATRICIA erano i Paesi inclusi e l'analisi del DNA utilizzata. Negli studi HPV-007 e HPV-023 le caratteristiche delle partecipanti erano le stesse allo screening, ma non erano note quelle al basale ed alcune pazienti potrebbero essersi infettate fra la visita di arruolamento e la vaccinazione (max 90 giorni). HPV-007 ha seguito le partecipanti per una media di 5,9 anni ( $\pm 0,3$ ) e HPV-23 era il follow-up a lungo termine (fino a 9 anni) delle pazienti brasiliane dello studio HPV-007. È stata inizialmente esaminata l'eterogeneità fra l'efficacia stimata nei differenti trial per ogni vaccino separatamente, con  $I^2$  e  $\tau^2$ , per valutare se i dati potevano essere accorpati. In base ai valori di  $I^2$  l'eterogeneità è stata considerata: bassa ( $I^2 < 40\%$ ), consistente ( $50 < I^2 < 75\%$ ), rilevante ( $I^2 > 75\%$ ). Le popolazioni degli studi FUTURE I e II erano sempre unite nella documentazione per cui non è stato possibile fare le suddette valutazioni. Per il vaccino bivalente è stata osservata una notevole eterogeneità fra i tre trial nei confronti di infezione persistente causata dai virus 31 e 45 (rispettivamente:  $I^2 = 69\%$ ,  $\tau^2 = 6,55$ ,  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 70\%$ ,  $\tau^2 = 6,60$ ,  $p = 0,04$ ). Per quanto riguarda CIN2+, l'eterogeneità indica che la variabilità può essere attribuibile al caso, tranne

per HPV 33 ( $I^2 = 66\%$ ,  $\tau^2 = 5,80$ ,  $p = 0,06$ ). A causa di queste osservazioni, i risultati non sono stati accorpatisi.

Dal confronto FUTURE I/II-PATRICIA è emerso che l'efficacia di Cervarix<sup>®</sup> era superiore a quella di Gardasil<sup>®</sup> contro le infezioni persistenti da HPV 31 (77,1% [95% IC: 67,2-84,4] vs 46,2% [15,3-66,4];  $p = 0,003$ ) e 45 (79,0% [95% IC: 61,3-89,4] vs 7,8% [-67,0-49,3];  $p = 0,0003$ ). L'efficacia sembra ridursi con il prolungarsi del follow-up, infatti quella riportata in HPV-007 e HPV-023 per le infezioni persistenti da questi tipi HPV era bassa e non significativa. L'eterogeneità fra FUTURE I/II e PATRICIA era notevole per infezioni persistenti da HPV 31 e 45 (rispettivamente:  $I^2 = 89\%$ ,  $\tau^2 = 9,10$ ,  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 92\%$ ,  $\tau^2 = 12,84$ ,  $p = 0,0003$ ). Il trial PATRICIA ha mostrato maggiore efficacia del vaccino bivalente verso CIN2+ rispetto al FUTURE I/II per i genotipi 33 (82,3% [53,4-94,7] vs 24,0% [-71,2-67,2];  $p = 0,02$ ) e 45 (100% [41,7-100] vs -51,9 [-1717,8-82,6];  $p = 0,04$ ).

Solo FUTURE I/II e PATRICIA hanno valutato l'efficacia vs CIN2+ anche escludendo le co-infezioni da HPV 16-18. Includendo le lesioni co-infettate, l'efficacia del vaccino quadrivalente verso HPV 31 e del bivalente contro HPV 31, 33, 45 era significativa. Escludendole, restava significativa solo l'efficacia del bivalente verso HPV 31 e 33. Nessuna efficacia significativa è emersa dai trial HPV-007 e HPV-023. L'eterogeneità fra FUTURE I/II e PATRICIA nell'efficacia contro CIN2+ da genotipi 33 e 45 era considerevole ( $I^2 = 82\%$ ,  $\tau^2 = 5,68$ ,  $p = 0,02$  e  $I^2 = 76\%$ ,  $\tau^2 = 4,18$ ,  $p = 0,04$ ).

I due vaccini offrono, in pazienti non precedentemente infettate, una protezione crociata nei confronti di alcuni genotipi di HPV, che in questa analisi è risultata maggiore per il vaccino bivalente rispetto al quadrivalente per infezioni e lesioni da HPV 31, 33 e 45, sebbene non tutte le differenze fossero significative. In entrambi i vaccini c'era scarsa evidenza di protezione verso HPV 52 e 58. L'efficacia contro infezione persistente da HPV 31 e 45 sembra ridursi nel tempo, ma sono necessari ulteriori dati perché ciò potrebbe essere dovuto ad altre cause.

Per le analogie filogenetiche fra la proteina virale L1 dei diversi tipi virali esaminati, gli autori concludono che è possibile ipotizzare una risposta immune crociata. Le differenze fra i vaccini potrebbero essere attribuibili ai sistemi adiuvanti o all'impostazione degli studi. Ad esempio, nonostante in questa revisione si sia cercato di minimizzare i bias, l'incidenza di infezioni nel gruppo di controllo in FUTURE I/II era più alta che in PATRICIA, forse perché nel primo caso sono stati analizzati anche campioni vulvari e perianali oltre che cervicali, o a causa della diversa sensibilità e specificità dell'analisi del DNA. È inoltre dibattuto quale sia l'outcome più idoneo a valutare l'efficacia del vaccino: le infezioni persistenti potrebbero portare a una sua sottostima, CIN2+ sembra più significativo, ma è soggetto a maggiori bias.

Lo studio ha concluso che il vaccino bivalente Cervarix<sup>®</sup> potrebbe offrire maggiore protezione crociata verso HPV rispetto al quadrivalente Gardasil<sup>®</sup>; tuttavia, l'efficacia sembra ridursi nel tempo.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo ribadisce i risultati, sottolineando come le differenze fra i due vaccini possano essere dovute non solo al sistema adiuvante, ma anche ai vettori di espressione e al clivaggio post-traslazionale della proteina virale L1. Potrebbe essere necessario approfondire l'immunobiologia della risposta anticorpale neutralizzante indotta dal vaccino. Inoltre si afferma il vantaggio di vaccinare precocemente le adolescenti, rispetto alle giovani adulte già infettate da HPV 16, che potrebbero aver perso i cloni di cellule B necessari per l'instaurarsi di una risposta immune crociata. Infine, andrebbe stabilito se, nonostante la riduzione dei livelli anticorpali nel tempo, la protezione permane.

Parole chiave: vaccini anti HPV; protezione crociata; revisione sistematica e meta-analisi.

Conflitti di interesse: Alcuni Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Merck e GlaxoSmithKline.

Riferimento Bibliografico:

Malagón T et al. Cross-protective efficacy of two human papilloma virus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct; 12 (10): 781-9.

Lehtinen M. Cross-protection is crucial for prophylactic HPV vaccination. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct; 12 (10): 742-3.

## Note

\*I<sup>2</sup> quantifica la percentuale di variazione fra le stime degli studi che è attribuibile all'eterogeneità piuttosto che al caso e <sup>2</sup> determina il significato statistico di tale eterogeneità.

Comparazione tra amitriptilina, duloxetina e pregabalin in pazienti diabetici affetti da dolore neuropatico tramite uno studio randomizzato e controllato con placebo  
A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La neuropatia periferica da diabete (DPNP) è difficile da trattare: i farmaci sono spesso inadeguati a controllare il dolore e il loro uso è limitato dagli effetti avversi. Effetti secondari dei farmaci, quali, ad esempio, la qualità del sonno e gli effetti sull'umore possono risultare importanti per il buon esito del trattamento della DPNP.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di 3 farmaci (pregabalin, amitriptilina e duloxetina) di prima linea nel trattamento della DPNP, valutando gli effetti analgesici, sul sonno, sulle attività quotidiane e sulla qualità di vita.

Lo studio (randomizzato e in doppio cieco) è stato effettuato su pazienti affetti da DPNP con diabete di tipo I e II. Ciascun paziente è stato inizialmente trattato con placebo per un periodo di 8 giorni (in singolo cieco), con basse dosi di uno dei farmaci per 14 giorni (amitriptilina 25 mg, 2 volte al giorno; duloxetina 60 mg; pregabalin 150 mg, 2 volte al giorno) e con alte dosi dello stesso farmaco per altri 14 giorni (amitriptilina 25 mg la mattina e 50 mg la sera; duloxetina 60 mg, 2 volte al giorno; pregabalin 300 mg, 2 volte al giorno). Al termine dei due trattamenti, gli effetti sul dolore, sul sonno, sulle attività quotidiane e sulla qualità di vita sono stati valutati durante 2 giorni di ricovero. Per motivi etici, durante lo studio i pazienti potevano continuare ad assumere oppioidi, FANS e un massimo di 4 g al giorno di paracetamolo.

I pazienti sono stati arruolati se maggiorenni che soffrivano di diabete da almeno 1 anno e presentavano almeno 1 tra i seguenti sintomi: disestesia, dolore bruciante, allodinia per il freddo o il caldo, dolore lancinante o a crisi, iperalgesia che interessano le estremità inferiori a qualsiasi livello al di sotto della coscia. Conferma della diagnosi di DPNP è stata ottenuta tramite il punteggio LANSS (valutazione dei segni e sintomi della neuropatia) che doveva essere >12. Criteri d'esclusione erano: la presenza di deficit cognitivi (valutati tramite il test Mini Mental State), danno grave ad un organo, presenza di eventi ipoglicemici ricorrenti o severi negli ultimi 3 anni, un recente danno ischemico cardiaco o cerebrale, donne gravide o in allattamento, anamnesi positiva per abuso di sostanze (incluso l'alcol). La randomizzazione è stata effettuata da un esperto di statistica indipendente che ha cercato di bilanciare per età e sesso i diversi gruppi di trattamento. Sono stati considerati 4 gruppi: maschi tra i 18 e i 59 anni, femmine tra i 18 e i 59 anni, maschi >59 anni, femmine >59 anni.

Obiettivo primario è stato quello di capire se i trattamenti modulassero il livello di dolore, valutato tramite il BPI (Brief Pain Inventory) ed una scala analogica visiva (VAS). Obiettivi secondari sono stati la valutazione della qualità di vita, quantificata tramite SF-36 (short-form 36-item General Health Survey) allo screening e al termine del trattamento (giorno 36). La valutazione soggettiva di sonno, umore e sonnolenza sono state valutate tramite le seguenti scale analogiche visive: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, Linear Analog Rating Scale e Karolinska Sleepiness Scale. Per le variabili cliniche del sonno è stata effettuata una polisonnografia (PSG). Le performance psicomotorie e quelle cognitive sono state valutate tramite una serie di test psicometrici che includono 2 test di velocità senso-motoria e psicomotoria (CTT e CRT), 3 test che valutano il livello di attivazione del sistema nervoso centrale e la velocità di esecuzione di un compito (CFF, Stroop task, DSST) e 2 test che valutano la memoria esplicita e operativa (immediate and delayed word recall e STM). Per permettere l'ambientamento dei pazienti, i test sono stati effettuati il secondo giorno di ricovero.

Tra febbraio 2007 e marzo 2009 sono stati screenati 104 pazienti e 84 sono stati arruolati e randomizzati. Di questi solo 65 hanno completato lo studio. I 3 gruppi sono risultati ben bilanciati per sesso, BMI ed età.

In tutti i gruppi, il trattamento ha diminuito il dolore (di circa il 50%), come suggerito dal BPI, dall'interferenza del BPI sul sonno e dalla VAS. Nonostante duloxetina e amitriptilina sembrano essere più efficaci, nessun trattamento ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa sull'altro.

I pazienti trattati con pregabalin hanno migliorato la facilità nell'addormentamento e la qualità del sonno al giorno 36. La valutazione tramite PSG ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra pregabalin e amitriptilina, da una parte, e duloxetina, dall'altra. La duloxetina (ad entrambi i dosaggi) ha peggiorato la qualità del sonno, diminuendone l'efficienza (SE)( $p < 0,0001$  e  $p < 0,05$ ) ed il tempo totale (TST)( $p < 0,0001$  e  $p < 0,05$ ) e aumentando il numero di risvegli (WASO)( $p < 0,01$  e non significativo) con effetti più marcati alla dose bassa. Al contrario l'alta dose di pregabalin ha avuto effetti opposti aumentando SE e TST e diminuendo WASO ( $p < 0,01$  per tutti). Per quanto riguarda l'ipnoarchitettura, la duloxetina ha diminuito notevolmente il numero di fasi REM per notte (da 3,8 a 1,5-1,8) e la durata totale della fase REM (da 83 a 35-30 minuti), effetti presenti, ma meno marcati, nei gruppi trattati con pregabalin e amitriptilina, risultandone una differenza statisticamente significativa tra duloxetina, da una parte, e pregabalin/amitriptilina dall'altra. Per quanto riguarda la valutazione clinica del sonno, i movimenti periodici delle gambe (PLM) sono risultati ridotti nei pazienti trattati con pregabalin e aumentati nei pazienti trattati con duloxetina e amitriptilina e l'indice che valuta le apnee/ipopnee è aumentato nel gruppo trattato con pregabalin. Il pregabalin ha anche aumentato il numero di desaturazioni dell'ossigeno/ora ma non il tempo totale.

Per quanto riguarda le prestazioni durante le ore di veglia, le performance mnemoniche (STM) non sono state influenzate dai trattamenti. Al contrario, duloxetina e amitriptilina hanno migliorato il tempo di reazione (CRT), comportando una riduzione nel tempo di riconoscimento (RRT) e nel tempo totale di reazione (TRT) e la duloxetina ha migliorato la vigilanza e l'abilità di processamento delle informazioni valutato tramite il CFF. Il pregabalin, d'altra parte, ha diminuito le prestazioni senso-motorie valutate tramite CTT MD.

Non sono state osservate differenze tra i gruppi nella qualità di vita (SF-36), nell'umore, nella coordinazione e nei livelli di sedazione, né modifiche significative rispetto alla baseline.

Non sono state osservate differenze sui livelli totali di glucosio ematico indotte dai trattamenti. D'altra parte, la duloxetina ha causato una diminuzione piccola ma significativa sui livelli di glucosio e nell'area sotto la curva notturni e l'effetto contrario è stato osservato con il pregabalin. In un paziente trattato con amitriptilina è stata osservata una caduta della conta piastrinica. Sono stati osservati 6 eventi avversi seri (tra cui 1 morte), per nessuno dei quali è stata supposta una correlazione al trattamento. Dieci pazienti hanno sospeso prematuramente lo studio a causa di un evento avverso correlato al trattamento (6 nel gruppo pregabalin, 3 nel gruppo duloxetina e 1 nel gruppo amitriptilina). Gli eventi avversi dovuti al pregabalin riguardavano disturbi generali e a carico del SNC, quali fatica, vertigini e sonnolenza. Essendone stata data la possibilità, solo 25 pazienti hanno chiesto di continuare il trattamento in cui erano stati randomizzati (11 pregabalin, 8 amitriptilina, 6 duloxetina).

Gli autori commentano i risultati ottenuti, sostenendo che è sorprendente non aver osservato miglioramenti nella salute mentale dal momento che tutti questi trattamenti sono indicati per disordini della sfera affettiva e la DPNP è associata a depressione e ansia. Probabilmente, l'SF-36 non è sensibile a sufficienza per rilevare modifiche dell'umore in un periodo di trattamento così breve (4 settimane). Nonostante il numero di eventi avversi sia stato superiore nel gruppo pregabalin, proprio in questo gruppo si sono osservate il maggior numero di richieste per il proseguimento del trattamento, suggerendo che gli effetti avversi non interferiscono in modo marcato con il vivere quotidiano. Gli autori concludono che sono necessari studi che valutino l'uso di questi farmaci per un più lungo periodo di tempo e con metodiche più sensibili.

Lo studio conferma che pregabalin, amitriptilina e duloxetina sono efficaci nel diminuire il dolore neuropatico nei pazienti diabetici e che non ci sono differenze quantitative nell'effetto sul dolore. D'altra parte, sono state dimostrate differenze su altri parametri (sonno, ad esempio) che possono essere rilevanti nella scelta del farmaco per il singolo paziente.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Pfizer che non ha partecipato alla organizzazione dello studio né alla stesura del manoscritto. I farmaci sono stati forniti dalle ditte produttrici. Due autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende Farmaceutiche.

Parole chiave: neuropatia diabetica, amitriptilina, duloxetina, pregabalin

Riferimenti bibliografici

Boyle et al. Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care*. 2012 Sep 18. [Epub ahead of print].

**Usa a lungo termine dell'estratto standardizzato di Ginkgo biloba per la prevenzione della malattia di Alzheimer: lo studio GuidAge  
A cura della Dott.ssa Elisa Benetti**

L'incidenza della malattia di Alzheimer è prevista quadruplichi nel 2050. Un intervento preventivo che ritardi l'esordio della malattia potrebbe ridurre considerevolmente il peso sulla società e sul sistema sanitario. L'estratto standardizzato di Ginkgo biloba è ampiamente usato in alcuni Paesi da pazienti con disordini cognitivi e studi osservazionali suggeriscono che possa prevenire la malattia d'Alzheimer. Soggettive perdite di memoria in individui anziani, soprattutto se spontaneamente riferite al medico, sono state associate ad un incrementato rischio di demenza e sono state correlate ad atrofia cerebrale e deposizione della  $\beta$ -amiloide. Quindi, questi individui potrebbero essere un target ideale per interventi indirizzati a prevenire la malattia di Alzheimer.

Scopo di GuidAge è stato valutare l'efficacia dell'estratto standardizzato di Ginkgo biloba (EGb761) per la riduzione del rischio di conversione a malattia di Alzheimer in individui anziani che autonomamente lamentano perdite di memoria ai medici di medicina generale (MMG).

Lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo e a gruppi paralleli è durato 5 anni ed è stato condotto in Francia. I pazienti sono stati reclutati tra marzo 2002 e novembre 2004, attraverso 712 MMG appartenenti a reti di ricerca clinica (Isoclin, EURAXI Pharma, MG Recherche e PROCLINICA) o lo staff di 1 dei 25 centri per i disturbi della memoria coinvolti nello studio. Erano eleggibili tutti gli individui di età  $\geq 70$  anni che avessero consultato uno dei MMG o dei centri per problemi di memoria. I criteri di inclusione sono stati: un curatore identificato, uno score MMSE<sup>1</sup>  $>25$ , un punteggio sulla scala Covi<sup>2</sup> per l'ansia  $<6$  e un punteggio sulla scala della depressione in geriatria<sup>3</sup>  $<15$ . Il curatore doveva essere disponibile ad accompagnare i partecipanti alle visite, o almeno ad essere contattato telefonicamente per fornire informazioni sul partecipante relativamente alle sue attività di vita quotidiana e alle valutazioni della scala di demenza clinica (CDR)\*. Criteri di esclusione sono stati: danno maggiore e oggettivo della memoria (Free And Cued Selective Reminding Test [FCSRT, Grober et al., *Neurology* 1988; 38: 900-03] punteggio  $<10^{\circ}$  percentile per età, genere e livello socioculturale); CDR  $>0,5$ ; diagnosi di demenza (in accordo alla Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta edizione [DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994] e al National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [NINCDS-ADRDA, *Neurology* 1984; 34: 939-44]; depressione maggiore (criteri DSM-IV); ansia generalizzata (criteri DSM-IV). Durante lo studio non era consentito l'uso di inibitori della colinesterasi.

I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 ad estratto standardizzato di Ginkgo biloba in compresse da 120 mg due volte/die o placebo. Per mascherare il Ginkgo biloba, l'estratto e il placebo sono stati preparati con gli stessi eccipienti e nella compressa placebo è stato aggiunto cloridrato di chinina, per mimare il sapore amaro del Ginkgo biloba. L'estratto è stato purificato e standardizzato a 24% di glicosidi flavonoidi e 6% di lattoni terpenici (ginkgolidi e bilobalidi). La dose di 240 mg/die è stata scelta sulla base dell'efficacia riscontrata nei pazienti con demenza (Kanowski S et al., *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56; Maurer K et al., *J Psychiatr Res* 1997; 31: 645-55). Le visite di follow-up sono state effettuate ogni 3 mesi, in ognuna sono state riportate l'insorgenza di malattie, i trattamenti concomitanti e gli effetti avversi spontaneamente segnalati. L'adesione al trattamento, valutata tramite la conta delle compresse, è stata definita come un consumo del 75-100% del farmaco in studio. L'outcome

primario è stato l'incidenza di probabile malattia di Alzheimer in accordo ai criteri DSM-IV and NINCDS-ADRDA a 5 anni. Outcome secondario è stato il combinato di malattia d'Alzheimer e demenza (malattia d'Alzheimer con componente vascolare). La componente vascolare è stata valutata sulla base della storia clinica, del profilo neuropsichiatrico e della natura progressiva dei sintomi, in particolare sulla base dei dati di imaging, richiesti per tutti i casi. Tutti i partecipanti sono stati valutati in accordo ai criteri diagnostici una volta/anno (o più frequentemente se richiesto dal MMG). Tutte le diagnosi di demenza sono state revisionate da un comitato indipendente sull'outcome primario, composto da 3 neurologi e un neuropsichiatra. In caso di disaccordo tra il comitato indipendente e i componenti del centro della memoria, a quest'ultimo spettava la decisione finale, in quanto il comitato non vede fisicamente il paziente.

I partecipanti con demenza diagnosticata in modo definitivo sono stati poi esclusi dallo studio. Lo status cognitivo, funzionale e ed emotivo è stato valutato ogni anno con i seguenti test: MMSE, CDR, FCSRT, trail making test\*, test di fluency verbale, scale analogico-visive, scala di valutazione dell'attività di vita quotidiana e la scala della depressione in geriatria.

Ai partecipanti che hanno lasciato lo studio prima della fine del follow-up è stato chiesto di sottoporsi ad una visita al centro memoria dopo 5 anni dalla loro inclusione al fine di effettuare una valutazione cognitiva e recuperare dati di follow-up. Analisi sulla sicurezza sono state effettuate ogni 3 mesi sulla base del monitoraggio dei segni vitali, di valutazioni fisiche e neurologiche e degli eventi avversi, quest'ultimi sono stati codificati in base alla versione 10 del Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA).

Il 99% (2835/2854) dei pazienti eleggibili per l'inclusione sono stati reclutati tramite MMG, 19 attraverso i centri sui disturbi della memoria. I 2820 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco o del placebo avevano un'età media di 76,3 anni, disturbi della memoria da circa 39 mesi, BMI=26 kg/m<sup>2</sup> e il 66% circa erano donne. Il 55% era iperteso, il 10% circa diabetico e il 30% ipercolesterolemico. La durata mediana del follow-up è stata di 5 anni, il numero di partecipanti che hanno abbandonato lo studio è stato simile tra i gruppi (367 vs 369) e le ragioni più comuni sono state i motivi personali, come il ritiro del consenso informato, un trasferimento o un cambio del MMG. I pazienti che hanno abbandonato lo studio, non differivano da quelli che lo hanno portato a termine per il genere, il livello di scolarizzazione, i fattori di rischio vascolari, il punteggio dell'attività strumentale nella vita quotidiana, l'ansia, il fumo, il consumo di alcol, il genotipo APOE, il BMI, la durata dei disturbi della memoria o le misure cognitive soggettive; tuttavia i pazienti che non hanno completato lo studio erano più vecchi (77,3 anni vs 75,7 anni,  $p < 0,0001$ ), e avevano, al basale, un punteggio cognitivo peggiore (MMSE 27,4 vs 27,8,  $p < 0,0001$ ; FCSRT 23,9 vs 26,1,  $p < 0,0001$ ; trail making test parte A 57,8 vs 52,4,  $p < 0,0001$ ; fluency verbale 25,88 vs 27,6,  $p < 0,0001$  e stato CDR 0,5 per 521 soggetti che hanno abbandonato lo studio vs 843 che lo hanno completato,  $p < 0,0001$ ).

Complessivamente il 95% dei pazienti ha aderito al trattamento assegnato (1228 nel gruppo Ginkgo e 1259 in quello placebo). Per quanto riguarda l'outcome primario, a 61 dei 1406 pazienti trattati con estratto standardizzato di Ginkgo biloba è stata diagnosticata probabile malattia di Alzheimer, rispetto ai 73 soggetti trattati con placebo (HR 0,84, IC 95% 0,60-1,18;  $p = 0,306$ ). L'incidenza di malattia è stata di 1,2 su 100 anni-persona nel gruppo Ginkgo e 1,4 su 100 anni-persona nel gruppo placebo. È stata rilevata una significativa interazione ( $p = 0,043$ ) trattamento-tempo per l'incidenza di probabile malattia di Alzheimer, suggerendo che non ci sia un HR costante nel tempo. L'outcome combinato si è osservato in 70 partecipanti del gruppo Ginkgo e in 84 del gruppo placebo, una differenza non statisticamente significativa ( $p = 0,267$ ). L'incidenza di eventi avversi è stata quasi la stessa tra i due gruppi, con nessuna differenza per mal di testa, eventi emorragici, stroke o disordini cardiaci. La somministrazione a lungo termine non ha determinato variazioni nei segni vitali e nelle funzioni fisiche e neurologiche.

Lo studio GuidAge è solo il terzo studio sulla prevenzione della demenza che è stato completato, e il primo ad essere stato effettuato al di fuori degli USA; tuttavia, i risultati non hanno dimostrato un effetto protettivo. Il rischio di malattia di Alzheimer nel gruppo Ginkgo biloba, rispetto a quello placebo, risulta non proporzionale nel tempo, le curve di sopravvivenza suggeriscono che le differenze sono principalmente evidenti nella valutazione a 5 anni. Un punto di forza dello studio è stato l'attivo coinvolgimento dei MMG nel reclutamento e nel follow-up dei partecipanti. Questo coinvolgimento potrebbe aver diminuito i bias di selezione. Il

reclutamento attraverso i MMG può anche aver incrementato la compliance ed aver assicurato che altri farmaci o integratori contenenti Ginkgo biloba non venissero assunti dai pazienti coinvolti nel trial. Il principale limite dello studio è stato il ridotto numero di casi di demenza, che essendo molto inferiore rispetto alle aspettative, ha determinato una perdita di potenza statistica nell'individuazione degli effetti. L'over-reclutamento di volontari sani è un problema frequente nei trial di prevenzione e alcuni bias di selezione sono evidenti anche in questo studio poiché, nonostante l'alto rischio per la malattia d'Alzheimer, generalmente i soggetti che accettano di partecipare a studi a lungo termine sulla prevenzione dell'Alzheimer hanno un maggior livello di scolarità rispetto alla popolazione anziana generale ed inoltre, coloro che non accettano di farne parte sono più anziani e presentano un minor MMSE e un maggior punteggio di ansia. I bias di selezione possono quindi spiegare, almeno in parte, la bassa incidenza di malattia d'Alzheimer osservata nello studio. Inoltre l'esclusione di soggetti con un marcato danneggiamento della memoria, depressione maggiore o ansia generalizzata al basale, potrebbe anche aver ristretto l'incidenza di malattia d'Alzheimer.

Lo studio GuidAge dimostra che il reclutamento di un'ampia popolazione di pazienti anziani con perdite di memoria soggettive è possibile e la maggior parte degli individui ha aderito al trattamento con Ginkgo biloba per 5 anni. Tuttavia questo studio non mostra un effetto protettivo per il Ginkgo nei confronti dell'incidenza della malattia di Alzheimer. Gli effetti a lungo termine dell'esposizione all'estratto di Ginkgo biloba dovrebbero essere chiariti con ulteriori indagini.

Futuri studi dovrebbero utilizzare nuovi metodi per ridurre il numero di pazienti che non completano i trial, così come una valutazione cognitiva meno pesante o visite domiciliari, e dovrebbero includere nuovi biomarker e outcome surrogati di imaging qualora questi siano stati sviluppati e validati.

L'editoriale di accompagnamento oltre a commentare i risultati ottenuti nello studio e i limiti dell'esecuzione di uno studio di prevenzione, già sottolineati dagli autori stessi nel testo, evidenzia come l'adozione di alcuni comportamenti possa essere efficace nel ridurre l'incidenza di demenza, forse più efficace di molti farmaci. Per esempio i portatori dell'allele APOE 4 non fumatori e che non fanno uso di alcol, con una dieta a basso contenuto di grassi o che effettuano attività fisica possono avere un ridotto rischio di Alzheimer, simile a quello dei portatori dell'allele APOE3. Quindi i partecipanti di uno studio atto a promuovere questi comportamenti salutistici potrebbero ottenere benefici superiori all'effetto di farmaci.

Questo studio, afferma l'editorialista, evidenzia i problemi relativi al disegno e alla conduzione di un trial di prevenzione così come la necessità di riesaminarne i risultati alla luce di un campione più numeroso, di altri outcome e tempi di follow-up. Alcune di queste questioni potrebbero essere chiarite generando studi multicentrici di prevenzione, incluso uno progettato dagli stessi autori di GuidAge, in cui interventi multipli con diete, esercizio fisico, training cognitivi e riduzioni del rischio cardiovascolare vengono parallelamente valutati.

<sup>1</sup> Il Mini Mental State Examination, o MMSE (Folstein MF et al., J Psychiatr Res 1975; 12: 189–98), è un test per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo. Il test è costituito da trenta domande, che fanno riferimento a sette aree cognitive differenti. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 punti. Un punteggio uguale o inferiore a 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; un punteggio compreso tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve, un punteggio pari a 25 è considerato borderline, da 26 a 30 è indice di normalità cognitiva.

<sup>2</sup> La Covi Anxiety Rating Scale è una scala estremamente semplice, composta da tre soli item che valutano, con un punteggio che va da 0 a 5, ciò che riferisce verbalmente il paziente (come le paure, la sensazione di tremore interno, di nervosismo, eccetera), il comportamento obiettivo (come il sobbalzare, il mostrare un atteggiamento di apprensione o di paura, eccetera) ed i sintomi somatici dell'ansia (come palpitazioni, sudorazione, vampate di calore, arrossire, polipnea, eccetera). Data la larga area di sovrapposizione tra ansia e depressione, questa scala è generalmente usata assieme alla Raskin Depression Rating Scale – RDRS per lo screening dei pazienti ansiosi rispetto a quelli depressi.

<sup>3</sup> La Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage JA et al. J Psychiatr Res 1982–83; 17: 37–49). è utilmente impiegata per individuare e discriminare i sintomi depressivi tra le caratteristiche comuni della

popolazione anziana. Il vantaggio del test, costituito da 30 item, consiste nella semplice modalità di applicazione: si richiede infatti all'esaminando di rispondere con immediate affermazioni o negazioni (sì/no). Il test è facilmente applicabile anche in caso di grave compromissione.

Solitamente si considera nel range di normalità un punteggio compreso tra 0 e 10 mentre un punteggio =11 è indicativo di depressione. La valutazione di un eventuale stato depressivo tramite la GDS consente di valutare più obiettivamente il grado di deterioramento cognitivo del paziente, evitando che il paziente depresso venga sottostimato nella performance cognitiva e considerato più disabile di quanto non sia in realtà.

La scala Clinical Dementia Rating (CDR) fa particolare riferimento ai seguenti aspetti: 1) memoria; 2) orientamento temporale e spaziale; 3) giudizio ed astrazione; 4) attività sociali e lavorative; 5) vita domestica, interessi ed hobby; 6) cura della propria persona. In base al grado di compromissione viene assegnato un punteggio variabile tra 0 - 0.5 - 1 - 2 - e 3; 0= normale; 0.5= dubbia compromissione; 1 compromissione lieve; 2= compromissione moderata; 3= compromissione severa. Ogni aspetto va valutato in modo indipendente rispetto agli altri. La memoria è considerata categoria primaria; le altre sono secondarie. Se almeno tre categorie secondarie ottengono lo stesso punteggio della memoria, allora il CDR è uguale al punteggio ottenuto nella memoria. Se tre o più categorie secondarie ottengono un valore più alto o più basso della memoria, allora il punteggio della CDR corrisponde a quello ottenuto nella maggior parte delle categorie secondarie. Qualora due categorie ottengano un valore superiore e due un valore inferiore rispetto a quello ottenuto dalla memoria, il valore della CDR corrisponde a quello della memoria. La scala è stata successivamente estesa per classificare in modo più preciso gli stadi più avanzati della demenza (Hayman et al, 1987). I pazienti possono essere perciò classificati in stadio 4 (demenza molto grave) quando presentano severo deficit del linguaggio o della comprensione, problemi nel riconoscere i familiari, incapacità a deambulare in modo autonomo, problemi ad alimentarsi da soli, nel controllare la funzione intestinale o vescicale. Sono classificati in stadio 5 (demenza terminale) quando richiedono assistenza totale perché completamente incapaci di comunicare, in stato vegetativo, allettati, incontinenti.

\* Il Trail-making test è un test neuropsicologico di attenzione visiva e cambiamento di compito. Il test consiste nel collegare 25 target consecutivi su un foglio di carta o sullo schermo di un computer. I. Il test è composto da due versioni: A e B. Nel TMT-A (Trail-making test A) i 25 target sono numeri (1,2,3, ecc.); mentre nel TMT-B (Trail-making test B) i target sono sia numeri che lettere ed il soggetto deve alternarli in ordine crescente (1, A, 2, B, ecc.). Il compito del soggetto è di collegare con una linea gli stimoli target nel minor tempo possibile. La performance si misura tenendo conto del tempo impiegato dal soggetto per completare il compito. Nella valutazione delle funzioni esecutive viene considerato come indicativa la differenza tra i tempi della parte B e quelli della parte A (TMT-BA).

Parole chiave: prevenzione malattia d'Alzheimer, Ginkgo biloba, RCT

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato dall'Ipsen.

Riferimento bibliografico: Vellas et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 851-59

Schneider LS. Ginkgo and AD: key negatives and lessons from GuidAge. *Lancet Neurol* 2012 11: 836-837.

### Effetto della supplementazione di olio di pesce sulla funzione endoteliale vascolare a digiuno: una metanalisi di RCT sull'uomo

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Diverse evidenze epidemiologiche da studi osservazionali e sperimentali hanno indicato che il consumo di pesce non fritto o di integratori a base di olio di pesce si associa ad un minor rischio di mortalità cardiovascolare, così suggerendo un potenziale ruolo della supplementazione di olio di pesce nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari. L'olio di pesce, essenzialmente costituito da due tipi di acidi grassi polinsaturi omega 3, l'eicosapentaenoico (EPA) e il docosaesaenoico (DHA)\*, è in grado di esplicare le sue funzioni protettive attraverso molteplici meccanismi: diminuzione della pressione arteriosa, regolazione della lipidemia, diminuzione della frequenza cardiaca, effetto antinfiammatorio e antiaritmico e potenziale miglioramento della disfunzione endoteliale: considerata una

caratteristica fisiopatologica precoce di diverse malattie cardiovascolari, nonché un fattore predittivo e prognostico indipendente. La funzione endoteliale può essere valutata clinicamente tramite la misurazione della dilatazione flusso-mediata (flow-mediated dilatation, FMD), cioè la capacità dell'arteria brachiale di dilatarsi in risposta ad uno stimolo iperemico indotto da ischemia, strettamente correlata alla disponibilità locale del vasodilatatore ossido nitrico.

Questa metanalisi è stata condotta con l'obiettivo di valutare in maniera sistematica l'effetto della supplementazione di olio di pesce sulla funzione endoteliale, con particolare attenzione all'influenza delle caratteristiche degli studi e della popolazione, soprattutto quella con fattori di rischio conclamati.

La ricerca, eseguita in accordo alle linee guida del PRISMA statement e del Cochrane Handbook su PubMed (periodo 1950-2012), EMBASE (1966-2012), Cochrane Library, ristretta alle pubblicazioni in lingua inglese, ha interessato tutti gli studi sperimentali, controllati a gruppi paralleli o crossover, su soggetti randomizzati a supplemento orale di olio di pesce o a controllo per almeno 3 giorni e che avevano valutato la funzione endoteliale attraverso misurazione a digiuno del FMD dell'arteria brachiale. Sono stati esclusi gli articoli duplicati, quelli pubblicati come revisioni, gli studi non effettuati sull'uomo, quelli osservazionali non longitudinali, come i cross-sectional, e gli studi in cui non era disponibile la variazione dal basale della FMD. I dati estratti includevano le seguenti variabili: disegno dello studio (a gruppi paralleli o crossover), caratteristiche dei pazienti (numerosità, età, sesso, BMI, stato generale di salute, percentuale di fumatori e di pazienti diabetici di tipo 2, pressione sistolica e diastolica al basale, trigliceridemia, colesterolemia, farmacoterapia a base di statine, ACE-inibitori o sartani e misura della FMD al basale), strategia di intervento (dose complessiva di olio di pesce, dose di EPA e DHA e trattamento di controllo), durata del follow-up, variazione media (e deviazione standard) della FMD dal basale. Tramite la scala di Jadad<sup>\*\*</sup>, è stata accuratamente esaminata la qualità metodologica degli studi relativamente a modalità di randomizzazione, allocazione al trattamento, mascheramento e interruzioni del trattamento.

L'outcome primario era rappresentato dalla variazione della FMD dal basale all'endpoint in risposta al supplemento orale di olio di pesce.

Tutte le analisi sono state condotte dopo estrazione e raggruppamento dei dati dai diversi studi. Per identificare la fonte di eterogeneità tra gli studi sono state condotte analisi di meta-regressione. Su 2663 articoli selezionati, ne sono stati revisionati 37 potenzialmente rilevanti. Di questi, 16 rispondevano ai criteri di inclusione nella metanalisi. Gli altri 21 studi sono stati esclusi perché la funzione endoteliale non era stata valutata tramite l'FMD (in 13 studi), era riportata solo l'FMD postprandiale (in 4 studi), il trattamento attivo non arrivava a 3 giorni (in 3 studi), la FMD a digiuno non era disponibile (1 studio). I 16 articoli includevano 23 studi RCT per un totale di 1385 partecipanti, di cui 707 in trattamento attivo e 678 nei gruppi di controllo. La maggior parte degli studi presentava un disegno in parallelo (19 vs 4), con numerosità campionaria tra 18 e 151 pazienti. Sei studi sono stati condotti su popolazione sana, due su soggetti in sovrappeso, gli altri 15 su pazienti con almeno una patologia cronica tra le seguenti: dislipidemia, diabete di tipo 2, lupus eritematoso sistemico (LES), malattie vascolari periferiche, infezione da HIV, infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca cronica. L'età media totale variava tra 14 e 66 anni, il BMI tra 21 e 34,1 kg/m<sup>2</sup>, la pressione sistolica tra 110 e 139 mm Hg e la diastolica tra 58 e 82 mm Hg. Al basale, la trigliceridemia variava tra 1,1 e 2,5 mmol/L e la colesterolemia tra 4,4 e 7,3 mmol/L, mentre il valore della FMD tra -2% e 10% (valori negativi indicano una costrizione dell'arteria brachiale allo stimolo iperemico indotto da ischemia). La dose di olio di pesce utilizzata negli studi è definita come dose totale di DHA e EPA, variava tra 450-4530 mg/die, con una durata media del follow-up di 2-52 settimane.

In tutti gli studi la FMD è stata valutata tramite ultrasuoni. L'analisi raggruppata ha mostrato un significativo aumento della FMD (23 studi, 1385 partecipanti; differenza media pesata, WMD: 1,5%: IC 95% 0,5-2,5%, p = 0,004), risultante in un miglioramento della funzione endoteliale, nonostante l'eterogeneità, significativa in termini di esposizione/evento (I<sub>2</sub> = 87%, p = 0,001).

Per valutare la relazione tra le caratteristiche dello studio e la variazione media della FMD dopo supplementazione di olio di pesce è stata condotta una meta-regressione includendo le seguenti variabili: età media, BMI, pressione sanguigna diastolica e sistolica, trigliceridemia e

colesterolemia, la FMD media basale, percentuale dei maschi, fumatori e pazienti diabetici, dose di olio di pesce, EPA e DHA, durata del follow-up e punteggio di Jadad. Quest'ultimo parametro è risultato inversamente proporzionale al miglioramento della FMD dopo consumo di olio di pesce (coefficiente di regressione = -1,6,  $p = 0,04$ ), indicando che la qualità dello studio, in generale, può influenzare l'efficacia del supplemento di olio di pesce sulla FMD.

Successivamente, è stata condotta un'analisi per sottogruppi al fine di valutare come le caratteristiche predefinite degli studi potessero influenzare l'effetto del supplemento di olio di pesce sulla funzione endoteliale. Sovrapponibili ai risultati dell'analisi meta-regressione, la FMD migliorava significativamente negli studi in cui il punteggio Jadad era più basso (2; WMD 9%, IC 95% 2,6-15,4%,  $p = 0,006$ ), ma non in quelli dove era più alto (3). Inoltre, l'analisi raggruppata degli studi che avevano incluso solo pazienti normoglicemici, mostrava un significativo miglioramento della FMD rispetto a quelli condotti su pazienti diabetici ( $p = 0,04$ ), così come nei soggetti con una pressione diastolica media al basale  $< 75$  mmHg rispetto a quelli con una pressione diastolica media  $\geq 75$  mmHg. Dall'analisi di sensibilità condotta solo su studi in doppio-cieco e placebo controllo non sono emerse, invece, differenze significative relativamente alla qualità degli studi (19 studi, 1227 partecipanti; WMD: 0,54%, IC 95% -0,3 a 1,3%,  $p = 0,18$ ).

La supplementazione di olio di pesce induce un miglioramento della funzione endoteliale, nonostante la bassa qualità degli studi analizzati nella metanalisi. In particolare, le complicanze del diabete e la pressione diastolica ( $> 75$  mmHg) possono diminuire il potenziale effetto del supplemento dell'olio di pesce.

I risultati di questa metanalisi devono essere interpretati tenendo in considerazione alcuni limiti. Non è stato possibile attenuare l'eterogeneità tra gli studi poiché al basale le caratteristiche cliniche dei vari campioni inclusi erano sostanzialmente differenti; oltretutto, non è stato possibile risalire ai livelli basali degli acidi grassi omega 3 né alle terapie concomitanti. Altri limiti sono rappresentati dall'esigua numerosità campionaria, dalla presenza di publication bias e dalla possibilità che i metodi non-invasivi non siano i più indicati per misurare la dilatazione flusso-mediata nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Parole chiave: supplemento di olio di pesce, funzione endoteliale, metanalisi.

Riferimento bibliografico:

W. Xin, et al. Effect of fish oil supplementation on fasting vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE 7(9): e46028. doi: 10.1371/journal.pone.0046028.

L'immunoterapia specifica può ridurre significativamente la necessità di impiegare corticosteroidi sistemici nel trattamento della rinite allergica

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Circa 400 milioni di persone in tutto il mondo sono affetti da rinite allergica: la rinite, se grave o anche solo moderata, ha ripercussioni significative sulla salute generale dell'individuo e spesso porta con sé ripercussioni sull'attività scolastica o lavorativa. Per i sintomi da lieve/intermittente a grave/persistente, il trattamento deve prima essere condotto con antistaminici per via orale o antileucotrieni (o una combinazione dei due), poi con steroidi per via inalatoria (o anche in questo caso con combinazione dei precedenti) e infine con steroidi sistemici a breve termine. L'immunoterapia dovrebbe essere presa in considerazione per gli stadi con sintomi moderato/intermittenti e lievi/persistenti fino a gravi/persistenti. Anche se gli antistaminici, antileucotrieni e gli steroidi topici sono ampiamente utilizzati e sono generalmente ben tollerati, sono tutti puramente sintomatici e raramente sufficienti ad alleviare i sintomi gravi. Pertanto, in generale, i medici tendono a prescrivere steroidi sistemici, che sono il trattamento sintomatico più efficace, nonostante siano indicati solo per il trattamento a breve termine dei casi più severi di rinite.

L'immunoterapia è un valido trattamento alternativo agli steroidi sistemici: alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia dell'immunoterapia nell'alleviare i sintomi nonché una buona tollerabilità generale e buon profilo di sicurezza. L'immunoterapia è ad oggi, l'unico trattamento fisiopatogenetico modificante la malattia, inoltre, ha il potenziale vantaggio di poter curare la rinite anche per un periodo prolungato.

Gli obiettivi del presente studio sono stati indagare l'uso degli steroidi sistemici come iniezioni depot per il trattamento della rinite e illustrare l'impatto dell'immunoterapia sottocutanea (SCIT) in relazione all'uso di steroidi nella rinite allergica, per valutare il vantaggio potenziale dell'immunoterapia nel ridurre l'impiego degli steroidi.

Lo studio, condotto in Danimarca, è stato progettato come uno studio retrospettivo, basato sull'interrogazione delle banche dati dei Registri Nazionali. Il principale registro utilizzato è stato il Danish Register of Medicinal Product Statistics (definito registro di prescrizione, NPR), che contiene tutte le informazioni sulle prescrizioni effettuate dalle farmacie danesi dal 1995, dove i farmaci sono classificati secondo la ATC. Poiché il sistema sanitario danese rimborsa parzialmente la spesa farmaceutica, le farmacie danesi sono obbligate a registrare tutte le prescrizioni di farmaci erogati, garantendo un registro valido e preciso. Il registro di prescrizione è stato poi combinato con il Central Person Registry per accertare se vi erano soggetti deceduto durante il periodo dello studio. I dati utilizzati in questo lavoro sono stati estrapolati dal NPR sulla scorta dei dati raccolti dal 1995 al 2009. I criteri di inclusione erano: trattamento con immunoterapia sottocutanea (SCIT) contro graminacee (*Phleum pratense*), betulla (*Betula verrucosa*) o entrambi; la prescrizione di un solo kit iniziale per ogni singolo allergene seguito da almeno un kit di mantenimento; kit esclusivamente con una soluzione di alluminio; e almeno una iniezione di corticosteroidi nei mesi aprile-luglio per tre anni consecutivi del periodo in esame. L'immunoterapia sublinguale (SLIT) con Grazax (estratto di allergeni standardizzati di polline di *Phleum pratense*), l'unico prodotto registrato in Danimarca, è stato omesso dall'analisi, poiché Grazax è stato introdotto nel 2007 con notevoli restrizioni in materia di indicazioni. In totale, non più di 55 persone in Danimarca hanno ricevuto questo trattamento per almeno 1 anno nel periodo 2007-2009 e solo un paziente ha completato il trattamento per il periodo consigliato di 3 anni.

I criteri di esclusione erano: SCIT contro qualsiasi altro allergene ad eccezione di graminacee o betulla; kit di terapia in soluzione acquosa; più di un trattamento SCIT durante il periodo di riferimento; SCIT iniziato al di fuori del periodo di riferimento. Sono stati inclusi tutti gli individui che hanno avuto una prescrizione corticosteroidica con formulazione depot; gli individui trattati con immunoterapia specifica; anche i pazienti trattati con farmaci sintomatici (antileucotrieni, corticosteroidi intranasali e antistaminici per via orale) sono stati inclusi, ma la maggioranza degli antistaminici sono disponibili come farmaci OTC, e solo una piccola parte quindi risulta elencato nel registro NPR. Tutti i pazienti a cui sono stati prescritti corticosteroidi per via intranasale e gli antileucotrieni sono stati inclusi.

In totale, 1.744.629 individui hanno ricevuto iniezioni corticosteroidiche o SCIT durante gli anni 1995-2009. Di questi, 1.705.456 (97,8%) non hanno però ricevuto 3 iniezioni per 3 anni consecutivi o trattamento SCIT durante lo stesso periodo e sono pertanto stati esclusi (definiti: "gruppo reumatico"), 39.173 (2,2%) hanno avuto almeno 3 iniezioni di steroidi per 3 anni consecutivi e/o ricevuto un trattamento SCIT e sono stati quindi inclusi per ulteriori analisi ("gruppo allergico"). Nel gruppo reumatico, il rapporto maschio/femmina era di 1:0,8, e per il gruppo allergico 1:1,4 ( $p < 0,0001$ ). Nessuno degli appartenenti al gruppo allergico è deceduto nel periodo di riferimento. La distribuzione del numero totale di iniezioni di steroidi ha mostrato che il gruppo reumatico ha ricevuto iniezioni equamente distribuite su ogni mese dell'anno, con una media di 4.993 iniezioni al mese (IC 95%: 4783-5204); per il gruppo allergico invece il numero mensile medio di iniezioni era 2.181 (IC 95%: 1773-2589) e la distribuzione delle iniezioni vedeva un incremento verso inizio aprile, con un picco nel mese di giugno e una discesa fino quasi ai livelli della media nel mese di luglio. Il numero massimo medio di iniezioni è stato raggiunto nel mese di giugno con una media di 7.607 per il gruppo reumatico contro 9.113 per il gruppo allergico ( $p = 0,0041$ ). Le iniezioni di corticosteroidi sono aumentate numericamente dal 1995 al 2000, rimaste elevate dal 2000 al 2007 e poi diminuite abbastanza rapidamente dal 2007 al 2009. I corticosteroidi intranasali sono rimasti stabili dal 1995 al 2007 e successivamente dal 2007 al 2009 aumentati. Gli antistaminici orali hanno raggiunto il

massimo nel 1998 per poi diminuire fino al 2001, sono poi rimasti stabili dal 2001 al 2007 e successivamente aumentati fino al 2009. Gli antileucotrieni, introdotti nel 1998, sono aumentati leggermente fino al 2009. L'immunoterapia specifica è aumentata lentamente dal 1995 al 2003, ma nel 2003, l'aumento degli effetti collaterali, probabilmente anche a causa di linee guida incerte, ha provocato una drastica riduzione di tale trattamento; successivamente, dal 2004 al 2009 si è osservato un lieve aumento. Il calo complessivo dell'impiego degli steroidi sistemici nel periodo 2007-2009 corrisponde ad un aumento del trattamento con steroidi topici nello stesso periodo. Per quanto riguarda le iniezioni annuali di corticosteroidi in relazione a SCIT: delle 39.173 persone incluse, 36.477 (93,1%) hanno ricevuto solo iniezioni di steroidi e non SCIT; 2.696 (6,9%) hanno ricevuto SCIT di betulla, graminacee o entrambe, e di questi 941 erano anche "steroidi-dipendenti", cioè, avevano avuto almeno una iniezione di steroidi nel periodo aprile-luglio per tre anni consecutivi. Nel gruppo che ha ricevuto corticosteroidi sistemici la media annuale di iniezioni nel periodo aprile-luglio è stata 1,6 iniezioni (IC 95%: 1,5-1,6); per il gruppo che ha ricevuto SCIT invece la media annuale di iniezioni corticosteroidi era di 1,0 (IC 95%: 1,0-1,0), 0,8 (IC 95%: 0,8-0,9) e 1,0 (95% IC: 0,9-1,0), rispettivamente per graminacee, betulla o entrambe. Tutti e tre i gruppi hanno mostrato un significativo calo tra 0,7 e 0,8 dell'uso annuo di corticosteroidi dopo trattamento SCIT ( $p < 0,0001$ ). Nel gruppo SCIT, 605 maschi e 859 femmine erano steroidi-dipendenti; di questi, l'84% non ha ricevuto iniezioni corticosteroidi durante il trattamento SCIT e il 72% è rimasto libero da steroidi anche dopo il termine del trattamento SCIT. Per valutare il rischio di ricevere corticosteroidi sistemici dopo il completamento del trattamento SCIT, i 2.696 pazienti sottoposti a SCIT, sono stati inclusi in un'analisi time-to-event al momento del loro ultimo trattamento di mantenimento. La risposta è stata definita come il tempo trascorso fino al verificarsi di un evento (es: una iniezione di steroidi nel mese di aprile-luglio), o fino alla estromissione dell'individuo (vale a dire se aveva raggiunto il 31 dicembre 2009 senza ricevere iniezioni di steroidi, o se deceduto). Per il gruppo trattato con SCIT contro graminacee, il rischio di ricevere una iniezione di corticosteroidi dopo il completamento del trattamento è risultato più basso per il gruppo trattato con SCIT per 1 anno, con un aumento graduale ma significativo del rischio proporzionalmente alla lunghezza del trattamento. Il gruppo trattato con SCIT contro entrambi gli allergeni ha mostrato un andamento simile; mentre il gruppo che ha ricevuto SCIT contro la betulla invece non ha mostrato alcuna differenza tra 1, 3 e 5 anni di trattamento. Gli HR calcolati secondo il modello di Cox hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di ricorso a steroidi sistemici del trattamento SCIT contro graminacee, betulla o entrambe per tutte le lunghezze di trattamento (ad eccezione di SCIT della durata di 5 anni contro entrambi gli allergeni). La massima riduzione si è ottenuta da 1 anno di trattamento SCIT contro erba (HR: 0,65, 95%, IC: 0,59-0,72), e la riduzione del rischio diminuisce con lunghezza crescente del trattamento SCIT per tutti i gruppi. Nuovamente, il gruppo betulla non aveva alcuna differenza significativa tra le diverse lunghezze del trattamento SCIT.

Questo lavoro mostra che un grande gruppo di persone ha ricevuto una terapia steroidea sistemica nei mesi da aprile a luglio, con un picco nel mese di giugno. Se il soggetti allergici ai pollini sono definiti sulla base di uno dei due seguenti criteri: trattamento con SCIT o almeno una iniezione di steroidi nei mesi di aprile-luglio per un minimo di tre anni consecutivi; 39.173 persone avevano una rinite conseguente al polline durante il periodo 1995-2009. Di questi individui, solo 2.696 (6,9%) sono stati trattati con SCIT rispetto a 36.477 (93,1%) trattati con iniezioni di steroidi. Il trattamento con farmaci sintomatici (steroidi, antistaminici orali, antagonisti del recettore dei leucotrieni) hanno mostrato variazioni nel corso del tempo, ma non una evidente correlazione con i pollini. Purtroppo, il registro NPR non contiene informazioni sulla dose e la frequenza di prescrizione. È stato dimostrato che gli individui trattati con SCIT per la betulla, le graminacee e per la combinazione di entrambi ha avuto come conseguenza una diminuzione della necessità di iniezioni corticosteroidi e la diminuzione però decresceva con il progredire della SCIT da 1 a 5 anni. Il numero assoluto di pazienti affetti da rinite era basso, ma sono stati conteggiati solo quelli trattati con farmaci che richiedevano una prescrizione e non ha incluso la larga fetta che presumibilmente ha assunto farmaci OTC. I numeri indicano che per ogni 15 pazienti con rinite, solo 1 veniva trattato con SCIT, mentre ai restanti 14 venivano regolarmente prescritti steroidi per via sistemica durante di picco stagionale di pollini, e ciò è in netto contrasto con le linee guida ARIA. Lo studio ha mostrato che, in media, per le persone con rinite sono previste annualmente 1,6 iniezioni di steroidi. Il

trattamento con SCIT contro graminacee, betulla o entrambi possono rimandare la necessità di ulteriori steroidi per i successivi 2 anni circa. Tuttavia, tutti i gruppi tendono ad avere un sempre più breve periodo libero da steroidi man mano che cresce la lunghezza del trattamento SCIT (1, 3 o 5 anni), probabilmente perché gli individui che necessitano di un trattamento SCIT a lungo termine (vale a dire più di 3 anni) non rispondono al trattamento in modo completo. Il limite principale di questo studio è la già citata definizione di rinite: questa può essere inaffidabile in quanto non si conosce la reale ragione per cui questi pazienti hanno ricevuto una terapia con steroidi; potrebbe anche essere per trattare un'altra malattia, ad esempio una malattia reumatica. Un'altra limitazione è la mancanza di dati sulla immunoterapia sublinguale (SLIT). Il trattamento SLIT potrebbe influenzare la necessità di iniezioni di steroidi in un modo simile al trattamento SCIT, ma servirebbero ulteriori studi per esaminarne il ruolo rispetto agli steroidi. Infine, lo studio non ha incluso la possibilità che un buon gruppo di soggetti trattati con steroidi sistemici potrebbe ottenere beneficio dall'impiego di corticosteroidi intranasali. Le linee guida ARIA infatti raccomandano che, prima di iniziare una terapia con SCID, dovrebbero essere impiegati gli steroidi topici. Anche se, gli autori affermano, il trattamento della rinite con iniezioni di steroidi una volta o due l'anno non è stato dimostrato essere gravato da effetti negativi, ridurre al minimo la necessità di un trattamento steroideo sarebbe comunque un risultato auspicabile, a causa dell'esistenza dei noti effetti collaterali di un uso a lungo termine.

L'immunoterapia specifica può ridurre notevolmente la necessità di steroidi (se gli effetti positivi del trattamento si verificano durante il primo dei 3 anni di terapia) e sembra inoltre essere in grado, nei bambini, di rallentare la progressione della malattia verso l'asma conclamata.

Parole chiave: rinite allergica, corticosteroidi, SCIT, studio retrospettivo.

Conflitto d'interesse: Gli autori hanno ricevuto un sostegno finanziario per la loro ricerca dalla ditta farmaceutica AKT.

Riferimento bibliografico:

Aasbjerg K, et al. Specific immunotherapy can greatly reduce the need for systemic steroids in allergic rhinitis. *Allergy* 2012 Nov; 67(11):1423-9.

**Efficacia e sicurezza di linagliptin a 2 anni comparato con glimepiride in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllati con metformina: studio randomizzato, doppio cieco, di non inferiorità**  
A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La metformina in monoterapia rappresenta il trattamento di prima linea nei pazienti con diabete di tipo 2, tuttavia, quando non si riesce a raggiungere un buon controllo glicemico è necessario scegliere un trattamento di seconda linea. Attualmente, alla metformina è possibile aggiungere una sulfonilurea, ma tale combinazione è spesso associata a eventi ipoglicemici e aumento di peso. Il linagliptin (un inibitore del DDP-4) somministrato per via orale una volta al giorno è in grado di determinare un miglioramento del controllo glicemico prevenendo la rapida degradazione degli ormoni incretinici e determinando così un incremento glucosio-dipendente della secrezione insulinica e un'inibizione della secrezione di glucagone. In pazienti che hanno assunto linagliptin da solo o in combinazione con metformina, sono stati riportati una riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c), un basso rischio di ipoglicemie e non è stato osservato un aumento di peso.

Lo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di linagliptin comparato con una sulfonilurea (glimepiride) come trattamento di seconda linea in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente trattati con metformina. In aggiunta, lo studio si è proposto di valutare prospettivamente la sicurezza cardiovascolare.

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con farmaco attivo, di non inferiorità, è stato condotto in 209 centri di cure primarie e secondarie in 16 Nazioni. Lo studio ha previsto un periodo di run-in di 2 settimane con e senza un precedente periodo di wash-out di 6 settimane, seguito da un trattamento di 104 settimane (2 anni) in doppio cieco e un follow-up di 1 settimana. I soggetti eleggibili dovevano presentare un'età compresa tra 18 e 80 anni, diagnosi di diabete di tipo 2, trattamento stabile con metformina al dosaggio di 1500 mg/die o superiore, in monoterapia o in associazione con altro antidiabetico orale, una HbA1c di 6,5-10,0% (se in monoterapia) o di 6,0-9,0% (se in terapia di associazione), un BMI di 40 kg/m<sup>2</sup> o inferiore, in relazione all'etnia. I criteri di esclusione sono stati: diagnosi di infarto del miocardio, ictus, attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti lo screening, funzione epatica compromessa, trattamento con rosiglitazone, pioglitazone, analoghi/agonisti del GLP-1 (glucagone-like peptide 1), insulina, o farmaci per l'obesità nei 3 mesi precedenti lo screening. I soggetti in trattamento con metformina sono entrati nel periodo di run-in in aperto con placebo. I soggetti in trattamento con metformina e in aggiunta un altro antidiabetico orale sono entrati nel periodo di wash-out di 6 settimane seguito dal periodo di run-in in aperto con placebo. I partecipanti che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con linagliptin (5 mg/die) in doppio cieco, double-dummy\* o al trattamento con glimepiride (dose iniziale di 1 mg/die) in aggiunta alla metformina già praticata. Gli end-point secondari sono stati la comparsa di episodi ipoglicemici e le modificazioni nel peso corporeo dal basale. Altri end-point secondari sono stati le modificazioni nei livelli di HbA1c (HbA1c <7,0% o a 6,5% e una riduzione 0,5%), di glicemia al basale (Fasting Plasma Glucose, FPG) e nelle glicemie post-prandiali dopo 2 h o durante il test di tolleranza al pasto e le modificazioni in colesterolo totale, colesterolo LDL, HDL e trigliceridi. Sono stati registrati le modificazioni nei valori plasmatici del rapporto proinsulina/insulina e dell'indice HOMA-IR\*\*. Gli end-point di sicurezza e tollerabilità hanno incluso l'incidenza e l'intensità degli eventi avversi, le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi, l'esame obiettivo, l'elettrocardiogramma, i segni vitali e gli esami di laboratorio. Sono stati registrati gli eventi ipoglicemici severi tutti gli eventi fatali emersi durante il trattamento. Lo studio è stato condotto tra il 12 febbraio 2008 e il 21 dicembre 2010. Sono stati randomizzati 1552 pazienti che hanno ricevuto linagliptin (n=777) o glimepiride (n=775) in aggiunta alla metformina. Dei 1552 pazienti, 1191 (77%) hanno completato i 2 anni di studio (587 [76%] trattati con linagliptin vs 604 [78%] trattati con glimepiride). Diversi partecipanti (91%) hanno ricevuto altri trattamenti in aggiunta ai farmaci in studio, con una percentuale leggermente più bassa nel gruppo linagliptin rispetto a quello glimepiride: antipertensivi (22% con linagliptin vs 27% con glimepiride, ipolipemizzanti (10% vs 13%), acido acetilsalicilico (9% vs 9%). Dopo 2 anni di trattamento, linagliptin è risultato non inferiore a glimepiride in termini di riduzione dell'HbA1c. Alla 104<sup>a</sup> settimana, i cambiamenti medi aggiustati del HbA1c dal basale di 7,7% sono stati -0,16% per linagliptin e -0,36% per glimepiride; la differenza tra i 2 gruppi è stata di 0,20% (IC 97,5% 0,09-0,30; p=0,0004, <0,0125). Nei pazienti PPS (per-protocol-set) i cambiamenti medi aggiustati del HbA1c dal basale di 7,4% e 7,5% sono risultati -0,35 per linagliptin vs -0,53% per glimepiride; la differenza tra i 2 gruppi è stata di 0,17% (0,07-0,28; p=0,0001, <0,0125). Nella coorte dei pazienti che hanno completato lo studio, i cambiamenti medi aggiustati del HbA1c dal basale di 7,2% e 7,3% sono stati -0,56 per linagliptin vs -0,63% con glimepiride; la differenza tra i trattamenti è stata 0,08% (IC 95% 0,00-0,15; p=0,0468, <0,05). Un valore di HbA1c <7% è stata raggiunta dal 30% dei 764 pazienti nel gruppo linagliptin e dal 35% dei 755 pazienti in quello glimepiride. Un valore di HbA1c <6,5% è stata raggiunta dal 12% dei pazienti nel gruppo linagliptin e dal 16% di quelli nel gruppo glimepiride. Una riduzione di HbA1c 0,5% è stata raggiunta dal 26% dei pazienti nel gruppo linagliptin e dal 34% di quelli nel gruppo glimepiride. Alla 104<sup>a</sup> settimana entrambi i gruppi hanno presentato una riduzione media aggiustata del FPG (-0,13± 0,08 mmol/L per linagliptin vs -0,48±0,08 mmol/L per glimepiride): la differenza tra i trattamenti è stata 0,35 mmol/L (IC 95% 0,14-0,57; p=0,0012, <0,05). Alla 52<sup>a</sup> settimana le riduzioni medie aggiustate del FPG sono state -0,48±0,07 mmol/L per linagliptin e -0,90±0,07 mmol/L per glimepiride (differenza 0,42 mmol/L, 0,24-0,61; p<0,0001). Al test di tolleranza al pasto, entrambi i gruppi di trattamento hanno mostrato un decremento medio aggiustato della glicemia 2 h dopo il pasto (-1,58± 0,24 mmol/L per linagliptin vs -1,04±0,24 mmol/L per glimepiride); la differenza tra i trattamenti è stata -0,54 mmol/L (-1,17-0,09; p=0,0918). L'incidenza complessiva di eventi ipoglicemici è stata 4,8 volte minore per linagliptin rispetto a

glimepiride (7% vs 36%;  $p < 0,0001$ ). La percentuale di pazienti che ha raggiunto un valore di HbA1c  $< 7\%$  e avente almeno un evento ipoglicemico è stata 4 volte inferiore per linagliptin rispetto a glimepiride (4% vs 20%). Il peso corporeo è diminuito con linagliptin ( $-1,4 \pm 0,2$  kg) ma è aumentato con glimepiride ( $1,3 \pm 0,2$  kg); la differenza tra i trattamenti è stata di  $-2,7$  kg (IC 97,5%  $-3,2$  a  $-2,2$ ,  $p < 0,0001$ ). Il rapporto proinsulina/insulina e l'indice HOMA-IR sono diminuiti con linagliptin e aumentati con glimepiride; le differenze tra i trattamenti sono state  $-0,04$  pmol/mU (IC 95%  $-0,06$  -  $-0,03$ ,  $p < 0,0001$ ) per il rapporto proinsulina/insulina e  $-0,85$  ( $-1,37$  -  $-0,33$ ,  $p = 0,0014$ ) per HOMA-IR. Il colesterolo LDL è leggermente aumentato in entrambi i gruppi; il colesterolo HDL è aumentato leggermente con linagliptin ed è rimasto praticamente invariato con glimepiride; i trigliceridi sono leggermente diminuiti sia con linagliptin sia con glimepiride. Durante il periodo di 2 anni di trattamento, l'incidenza globale di eventi avversi è stata inferiore con linagliptin rispetto a glimepiride e la maggior parte sono stati di lieve o moderata intensità. Si sono verificati 8 decessi (4/gruppo) ma nessuno è stato considerato correlato al farmaco in studio. I maggiori eventi cardiovascolari si sono verificati in 12/776 pazienti trattati con linagliptin e 26/775 pazienti trattati con glimepiride, risultando in un RR (rischio relativo) di 0,46 (IC 95% 0,23-0,91;  $p = 0,0213$ ) rispetto a glimepiride. Tale riscontro è principalmente attribuibile ad un numero significativamente inferiore di ictus non fatali nei pazienti trattati con linagliptin rispetto a glimepiride (RR 0,27, IC 95% 0,08 -  $-0,97$ ;  $p = 0,0315$ ), senza alcuna relazione agli eventi ipoglicemici. Una limitazione del presente studio è la durata (2 anni), troppo breve per valutare la sicurezza cardiovascolare, non consentendo una valutazione definitiva a lungo termine della durata del trattamento.

Il trattamento con linagliptin in combinazione alla metformina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 presenta un'efficacia non-inferiore rispetto alla combinazione metformina/glimepiride sul compenso glicemico, con una riduzione del rischio di ipoglicemia e dell'aumento del peso corporeo.

Parole chiave: linagliptin, diabete tipo 2, studio randomizzato, doppio cieco, di non-inferiorità.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Boehringer Ingelheim. Alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende Farmaceutiche.

#### Riferimenti bibliografici:

Gallwitz B et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012 Aug 4; 380(9840): 475-83.

#### Note:

\* Double dummy: è una 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.

\*\* Homoeostasis Model Assessment- Insulin Resistance (HOMA-IR): è un modello matematico che permette di quantificare l'entità della presenza di resistenza insulinica calcolando l'indice di resistenza insulinica mediante HOMA e valutare quindi la funzionalità della  $\beta$ cellula pancreatica. L'HOMA è un modello matematico attraverso il quale i valori della sensibilità insulinica possono essere calcolati se si conoscono le concentrazioni simultanee del glucosio plasmatico e quelle dell'insulina a digiuno; è un test semplice, risulta appropriato per grandi studi epidemiologici e fornisce una stima dell'insulino-resistenza basale.

#### Ranibizumab per l'edema della macula nello studio sul diabete READ-2 A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'edema maculare diabetico rappresenta una delle principali cause di perdita della vista nei lavoratori americani. Le cause non sono ancora state chiarite e a tale proposito è stato effettuato uno studio multicentrico (READ-2) in cui è stato osservato che a 6 mesi di follow-up i pazienti trattati con ranibizumab (frammento di anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante diretto contro il Fattore di Crescita Vascolare Endoteliale A) riportavano un

miglioramento superiore nella acuità visiva meglio corretta (Best-Corrected Visual Acuity, BCVA) nella lettura delle lettere della tabella ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a 4 metri rispetto ai soggetti sottoposti a trattamento laser o ai soggetti trattati con ranibizumab+laser. Inoltre, i benefici ottenuti nei primi 6 mesi si mantenevano anche nei successivi 18 mesi, quando i pazienti ricevevano ranibizumab ogni 2 mesi per edema ricorrente o persistente e in molti pazienti il miglioramento si manteneva anche a 24 mesi. Questi risultati hanno suggerito il fatto che molti pazienti sono stati sotto-trattati e che avrebbero potuto beneficiare degli effetti di un trattamento più frequente.

Il presente studio si è proposto di verificare l'ipotesi formulata a proposito dei pazienti sotto-trattati e pertanto sono stati analizzati gli outcome a 36 mesi dopo un anno di trattamento più aggressivo.

Il trial READ-2 è uno studio di fase 2, randomizzato condotto in 14 centri degli Stati Uniti. Sono stati arruolati pazienti di età superiore a 18 anni con diagnosi di diabete mellito di tipo 1 e 2 e edema maculare che avessero una riduzione nell'acuità visiva tra 20/40 e 20/320 e rispettavano i seguenti criteri: spessore foveale misurato tramite tomografia a coerenza ottica (OCT) uguale o superiore a 250 µm, valori di emoglobina glicata maggiori o uguali al 6% nei 12 mesi precedenti la randomizzazione, assenza di altre cause che potessero ridurre l'acuità visiva, ragionevole aspettativa che non sarebbe stata necessaria la fotocoagulazione laser per i 6 mesi successivi. I criteri di esclusione erano rappresentati da trattamento laser focale o a griglia o iniezione intraoculare di corticosteroidi nei 3 mesi precedenti lo studio, o iniezione intraoculare di un antagonista del VEGF nei 2 mesi precedenti. Quando entrambi gli occhi rientravano nei criteri di inclusione è stato selezionato quello con maggiore spessore centrale di sottocampo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere iniezioni di ranibizumab 0,5 mg, laser focale o a griglia, o una combinazione ranibizumab 0,5 mg e laser focale o a griglia.

I pazienti trattati con ranibizumab hanno ricevuto il trattamento all'inizio dello studio e ai mesi 1, 3, 5. Il trattamento laser è stato effettuato all'inizio del trial e al mese 3 (se lo spessore foveale risultava superiore a 250 µm); i pazienti trattati con la combinazione hanno ricevuto l'iniezione di ranibizumab seguita dal trattamento laser 1 settimana più tardi, all'inizio dello studio e al mese 3.

L'endpoint primario è stata la valutazione al mese 6. Dopo 6 mesi i pazienti nel gruppo ranibizumab sono stati valutati ogni 2 mesi e se lo spessore foveale risultava superiore a 250 µm potevano ricevere un'iniezione intraoculare di ranibizumab 0,5 mg; i pazienti sottoposti a laser sono stati analizzati ogni 2 mesi e se lo spessore foveale risultava superiore a 250 µm potevano essere trattati con ranibizumab 0,5 mg o laser focale o a griglia (ad almeno 3 mesi dal precedente trattamento laser). I soggetti trattati in combinazione ranibizumab+laser sono stati controllati ogni 3 mesi e se lo spessore foveale risultava superiore a 250 µm potevano ricevere un'iniezione intraoculare di ranibizumab seguita da trattamento laser entro 7 giorni o solo trattamento con ranibizumab. Dopo 24 mesi i pazienti sono stati seguiti mensilmente e sono stati trattati con il farmaco se lo spessore foveale risultava superiore a 250 µm.

Il numero di pazienti che ha completato lo studio a 36 mesi è stato 28 per il gruppo ranibizumab, 22 per il gruppo trattato con laser e 24 per il gruppo ricevente la combinazione. Il miglioramento medio dal basale nella BCVA è stato di 10,3 lettere, 1,4 e 8,9 lettere per i tre gruppi rispettivamente rispetto al controllo a 24 mesi, con un incremento di 3,1 ( $p=0,009$ ) e 2 lettere ( $p=0,10$ ) nel gruppo ranibizumab e in quello ranibizumab+laser rispettivamente. Al contrario è stato osservato un decremento di 1,6 lettere ( $p=0,30$ ) nel gruppo trattato solo con laser. Un guadagno di 15 lettere o più nel BCVA indica un raddoppio dell'angolo visivo ed è considerato un outcome molto buono. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto questo outcome al mese 36 è stata di 32% (9 soggetti), 9% (2 pazienti) e 21% (5 soggetti) nei 3 gruppi rispettivamente, mentre un outcome moderatamente buono (guadagno di 10 lettere) è stato raggiunto dal 46%, 23% e 38% rispettivamente. Un miglioramento di 5 o più lettere è stato ottenuto nel 71% dei soggetti trattati con ranibizumab, nel 50% dei sottoposti a laser e nel 71% dei trattati con la combinazione.

Un BCVA di 20/40 equivalenti di Snellen\* è sufficiente per leggere e guidare ed è un outcome eccellente. Il 54% dei pazienti trattati con ranibizumab ha avuto questo miglioramento, rispetto al 45% e 42% degli altri 2 gruppi rispettivamente.

Un BCVA di 20/200 equivalenti di Snellen o peggiore è considerata cecità legale (scarso outcome): 1 paziente nel gruppo ranibizumab, 2 nel gruppo laser e 1 nel gruppo ranibizumab+laser hanno riportato questo outcome ai mesi 24 e 36.

A 36 mesi il numero di persone con una visione peggiore di 20/200 è stato di 0, 2 e 1 rispettivamente.

Lo spessore foveale è risultato significativamente ridotto tra il 24° ed il 36° mese nel gruppo ranibizumab di 70 µm (p= 0,006), mentre la riduzione di 46 µm (p= 0,12) osservata nel gruppo sottoposto a laser così come quella di 24 µm (p= 0,14) riportata nel gruppo ranibizumab+laser non sono risultate significative. In tutti e 3 i gruppi c'è stato un incremento nella percentuale di pazienti con spessore foveale > 250 µm ed una riduzione in quelli con spessore foveale < 500 µm.

Durante il 3° anno di follow-up, 14 pazienti (50%) nel gruppo ranibizumab rientravano nei criteri per un nuovo trattamento dopo almeno 6 visite e pertanto necessitavano di trattamenti più frequenti di una volta ogni 2 mesi; 8 di questi ha mostrato un netto miglioramento in quanto la BCVA è aumentata di 5 lettere, mentre in 2 pazienti l'aumento è stato inferiore alle 5 lettere, ma essi avevano perso la vista nei primi 2 anni di studio, pertanto l'inversione di tendenza era dovuta alle più frequenti iniezioni. Cinque pazienti (18%) non hanno necessitato di ulteriori trattamenti: 3 di questi presentavano un outcome visivo eccellente mentre gli altri due scarso.

Sono stati identificati 22 pazienti (18%) nel gruppo laser che hanno avuto bisogno di un ulteriore follow-up e iniezione di ranibizumab, mentre 7 soggetti (32%) non rientravano nei criteri per un nuovo trattamento. Nel gruppo trattato in combinazione, 2 pazienti (8%) rientravano nei criteri per un ulteriore follow-up e iniezione di ranibizumab, mentre 11 soggetti (46%) no.

Il numero medio di iniezioni di ranibizumab è stato significativamente maggiore nel gruppo trattato con il farmaco rispetto al laser (5,4 rispetto a 2,3; p= 0,008) ma non rispetto al trattamento in combinazione (5,4 rispetto a 3,3; p= 0,11); il numero di soggetti necessitanti un ulteriore trattamento era significativamente differente tra gruppo ranibizumab e gruppo laser (p=0,04) e tra ranibizumab e ranibizumab+ laser (p= 0,002).

Gli outcome visivi a medio e lungo termine per il trattamento dell'edema maculare diabetico con ranibizumab sono eccellenti, anche se molti pazienti richiedono iniezioni frequenti per ottenere un controllo ottimale dell'edema e della vista.

In un follow-up di 3 anni, un trattamento più aggressivo con ranibizumab determina una riduzione dello spessore foveale e un miglioramento della BCVA. Il trattamento più intensivo con laser terapia negli altri due gruppi può aver ridotto il bisogno di iniezioni più frequenti di ranibizumab per controllare l'edema maculare diabetico.

Parole chiave: ranibizumab, edema maculare diabetico, studio randomizzato multicentrico

Conflitti di interesse: Alcuni Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende Farmaceutiche. Lo studio è stato in parte sponsorizzato da Genentech Inc.

Riferimento bibliografico:

Do D.V. et al. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes Study. 3-Year Outcomes and the Need for Prolonged Frequent Treatment Arch Ophthalmol. (2012) doi: 10.1001/2013.jamaophthalmol.91

Note:

\*Tabella di Snellen: La tabella classica di Snellen è costituita da 11 linee di acutezza. La prima linea consiste in una grande lettera E. Successivamente il numero di lettere per riga aumenta e diminuiscono le dimensioni. Il paziente svolge il test coprendosi un occhio e leggendo le lettere cominciando dalla E più grossa. La più piccola linea che può essere letta rappresenta l'acutezza visiva in quell'occhio (da 20/200 a 20/20). Nella tabella tradizionale di Snellen sono utilizzate solo le 9 lettere C, D, E, F, L, O, P, T, Z.

## Il trattamento del tumore della mammella durante la gravidanza: uno studio osservazionale

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Serena Bodei

La diagnosi di tumore della mammella durante la gravidanza è rara (<1% di tutte le neoplasie mammarie diagnosticate in Europa); sono perciò scarsi i dati a nostra disposizione relativi al trattamento chemioterapico di tale patologia in quest'epoca della vita. La probabilità di diagnosticarla sta, però, innalzandosi nei Paesi industrializzati, nei quali l'età della prima gravidanza sta via via aumentando.

Lo scopo dello studio è quello di determinare se un trattamento chemioterapico verso il tumore della mammella sia sicuro, se effettuato durante la gravidanza, sia per la madre che per il feto.

Il gruppo tedesco German Breast Group (GBG) ha dato inizio ad un registro multicentrico, il Breast Cancer During Pregnancy Registry, per studi di coorte, che si è esteso, nell'aprile 2009, a Paesi Bassi, Regno Unito, Polonia, Italia e Repubblica Ceca, tramite il Breast International Group (BIG) ed altre collaborazioni internazionali (115 centri coinvolti). In questo registro, a partire dall'aprile 2003, sono stati raccolti i dati clinici di donne con prima diagnosi di tumore della mammella durante la gravidanza, al fine di studiare in modo sistematico questa patologia durante la gestazione per poter stabilire l'outcome per la madre e il nascituro. La raccolta dei dati è stata retrospettiva per quelle pazienti che avevano ricevuto la diagnosi prima dell'aprile 2003 (data d'inizio della registrazione), e prospettica, per le pazienti che avevano ricevuto la diagnosi successivamente, indipendentemente dall'outcome della gravidanza, dal tipo e timing del trattamento e dall'età della paziente. La registrazione è ancora in corso.

L'end-point primario era lo stato di salute neonatale fino a quattro settimane dopo il parto. L'end-point secondario era rappresentato da complicanze gestazionali della madre, stadiazione e caratteristiche biologiche della neoplasia mammaria, trattamento farmacologico (sistemico e chirurgico), procedure diagnostiche (palpazione, ecografia, mammografia, RMN mammella) ed outcome a lungo termine per madri e figli. Il follow-up è ottenuto tramite visite mediche annuali ed è ancora in corso.

Dall'1 aprile 2003 al 31 dicembre 2011, sono state registrate 447 donne eleggibili nello studio (i dati di 299 pazienti sono stati raccolti in modo prospettico, mentre quelli delle altre 148 in modo retrospettivo); 413 avevano ricevuto una diagnosi di tumore della mammella in fase precoce. Il follow-up per sopravvivenza globale e libera da malattia è durato in media 31,5 mesi (IC 95% 21,5 – 42,3). L'età media era 33 anni (range 21 – 55). Al momento della diagnosi, l'età gestazionale era in media 24 settimane (range 5 – 40). Centosettantotto donne (42%) hanno ricevuto la diagnosi nel secondo trimestre di gravidanza. Neoplasie T4 sono state riscontrate più frequentemente nelle pazienti trattate durante la gravidanza, rispetto a quelle trattate dopo il parto ( $p=0,0053$ ). La diagnosi è stata posta, in gravidanza, mediante ecografia nell'83% (322 su 387 pazienti), mammografia nel 51% (198 su 387), RMN mammella nel 16% dei casi (60 su 387), in 60 donne l'imaging che ha portato alla diagnosi è sconosciuto. Delle pazienti con tumore alla mammella in fase precoce, 182/358 (51%) sono state trattate con chirurgia conservativa: delle 396 donne con questo tipo di neoplasia, per cui il trattamento chemioterapico ricevuto era noto, sono state indirizzate verso una chirurgia conservativa 79/197 (45%) donne del gruppo trattato con chemioterapici durante la gravidanza vs 100/199 (56%) di quelle sottoposte a trattamento dopo il parto o che non sono andate incontro a terapia ( $p=0,055$ ). Centonovantasette su 413 (48%) pazienti hanno ricevuto un trattamento chemioterapico durante la gravidanza, per una media di quattro cicli (range 1-8); di queste, 178/197 (90%) hanno ricevuto un'antraciclina (102 epirubicina, 76 doxorubicina; 10 dei regimi di trattamento basati sulla somministrazione di alcaloidi della vinca contenevano un'antraciclina), 15 (8%) ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile (CMF) e 14 (7%) taxani (9 docetaxel e 5 paclitaxel), di queste ultime, 10 hanno ricevuto anche un'antraciclina. Complessivamente, 77/197 (39%) pazienti con tumore in fase precoce sono state trattate con taxani in regime adiuvante o neoadiuvante, la maggior parte delle donne hanno ricevuto taxani dopo il parto. Il regime chemioterapico non comprendeva spesso i taxani per le donne trattate durante la gravidanza, rispetto a quelle trattate dopo il parto (118/197 [60%] vs 81/171 [47%];  $p=0,021$ ). Docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide in combinazione e dosi

sequenziate di epirubicina, paclitaxel e ciclofosfamide sono stati somministrati solo dopo il parto. Nessuna delle pazienti ha ricevuto durante la gravidanza trastuzumab, terapia ormonale o radioterapia.

In totale, sono stati partoriti 386 bambini nati vivi: 203 sono nati da donne sottoposte a trattamento chemioterapico durante la gravidanza vs 170 controlli. Non è stata registrata alcuna differenza fra il peso dei bambini esposti o meno a trattamento senza l'aggiustamento per epoca gestazionale (2765 g [range 1260 - 4050] trattati vs 2758 g [1070 - 4295] controlli). Il peso medio a quattro settimane dal parto era pari a 3590 g (1795 - 9190) per i bambini esposti in utero a chemioterapico vs 3375 g (2500 - 5365) di quelli nati da madri non trattate. Il peso alla nascita appariva influenzato dall'esposizione al trattamento chemioterapico dopo aggiustamento per epoca gestazionale ( $p=0,018$ ), senza alcuna influenza del numero dei cicli ( $p=0,71$ ). Non è stata osservata alcuna differenza fra i due gruppi nel numero di parti prematuri, precedenti alla 37esima settimana di gestazione; anche se i sintomi di parto prematuro, inclusi il travaglio prematuro e la rottura prematura delle membrane (PROM), erano più frequenti nelle donne sottoposte a chemioterapia (14 vs 3;  $p=0,012$ ). Il peso alla nascita era inferiore al 10° percentile in 15/175 neonati (9%) esposti in utero a chemioterapia vs 5/139 (4%) controlli ( $p=0,10$ ). Non è stata evidenziata alcuna differenza nell'esposizione alle diverse antracicline: epirubicina 2735 g [1270 - 3970] e doxorubicina 2810 g [1260 - 4050];  $p=0,23$ . I bambini esposti in utero a taxani avevano un peso alla nascita sostanzialmente paragonabile a quello degli altri neonati (2713 g [1435 - 3800]). Per quanto riguarda altezza, punteggio di Apgar\*, emocromo, alopecia, percentuale di neonati dimessi dopo la madre non sono state trovate differenze statisticamente significative fra trattati e controlli, sia alla nascita che a quattro settimane dal parto. Dei neonati, 40/386 bambini (10%) hanno manifestato eventi avversi, malformazioni o complicanze neonatali; ciò è accaduto con maggior frequenza nei bambini prematuri, rispetto a quelli nati la 37esima settimana o successivamente (31/191 [16%] vs 9/195 [5%];  $p=0,0002$ ). Gli eventi avversi sono stati più frequenti nei bambini, per cui il trattamento materno era noto, sottoposti a chemioterapia in utero vs i non esposti (31/203 [15%] vs 7/170 [4%];  $p=0,00045$ ). Due bambini sono andati incontro a morte; entrambi sono stati esposti a trattamento chemioterapico ed erano prematuri, ma entrambe le morti non sembravano correlate al trattamento. Malformazioni sono state diagnosticate in 9/386 (2%) bambini (8 trattati). Sono stati riportati 5 eventi avversi (4 nei trattati): terrore notturno, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), disturbi del linguaggio (diagnosi a sei anni), neuropatia motoria. Tra le madri, 65/343 (19%) con diagnosi di tumore della mammella in fase precoce hanno manifestato eventi avversi di tipo ostetrico o non; la frequenza delle manifestazioni è stata superiore nelle donne sottoposte a trattamento chemioterapico durante la gravidanza (46/179 [27%] vs 17/164 [10%];  $p=0,0001$ ). La sopravvivenza media libera da malattia è stata di 70,6 mesi (IC 95% 62,1-105,5) in coloro che avevano cominciato il trattamento durante la gravidanza vs 94,4 mesi (IC 95% 64,4-non ancora raggiunto) se la chemioterapia era stata avviata dopo il parto (HR non aggiustato 1,13 [IC 95% 0,76-1,69];  $p=0,539$ ); valore non statisticamente significativo anche dopo stratificazione per stadio del tumore e stato linfonodale, variabili prognostiche, queste ultime, che sembrano, invece, modificare significativamente la sopravvivenza libera da malattia e quella globale.

Bambini esposti in utero a trattamento chemioterapico hanno un basso peso alla nascita per età gestazionale e più complicanze rispetto ai bambini non esposti. Queste differenze, però, non sono clinicamente significative e, se nessuno dei bambini è stato esposto a chemioterapia durante il primo trimestre, sono state correlate ad un parto prematuro.

Le caratteristiche della malattia e lo stato di salute fetale influenzano le scelte terapeutiche e l'outcome neonatale; sicuramente bambini prematuri sembrano più predisposti a sviluppare eventi avversi, il parto a termine sembra essere, quindi, il principale obiettivo da raggiungere. I dati a disposizione, come confermato dal commento di accompagnamento all'articolo, sono ancora parziali ed insufficienti a trarre conclusioni clinicamente significative; l'implementazione delle informazioni note è necessaria affinché si possa pensare alla formulazione di linee guida utili alla gestione della patologia, che guidino il medico nella scelta del farmaco e della dose più adatti. Il ritardo nell'inizio del trattamento non ha significativamente influenzato il tempo libero da malattia in madri con tumore della mammella in fase precoce.

Il presente studio mostra alcune limitazioni: peso, altezza, emocromo, punteggio Apgar a 5 e 10 minuti, perdita dei capelli, segni e sintomi di infezione sono stati registrati alla nascita e quattro settimane dopo il parto; mentre tutti gli altri eventi sono stati riportati a discrezione del medico, perciò le informazioni cliniche non segnalate in cartella, anche se utili al fine dell'analisi, non potevano essere disponibili. Secondariamente, le caratteristiche biologiche e cliniche del tumore non erano bilanciate nelle due popolazioni, motivo per cui si è dovuti ricorrere all'aggiustamento dei dati. Infine, il follow-up è troppo breve ed incompleto; manca, per il momento, una valutazione a lungo termine.

Parole chiave: gravidanza; tumore della mammella; parto pretermine; studio osservazionale.

#### Bibliografia

Loibl S et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):887-96.

Mir O, Berveiller P. Increased evidence for use of chemotherapy in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):852-4.

#### Note:

\* Indice di Apgar: scala che permette di valutare la vitalità del neonato attraverso l'analisi di frequenza cardiaca, respirazione, colorito cutaneo, tono muscolare e risposta riflessa, con attribuzione di un punteggio relativo. Neonato normale Apgar>7; moderato grado di depressione neonatale 4<Apgar<6; grave compromissione e necessità di rianimazione Apgar<4. Il test viene effettuato a 1, 5 e 10 minuti di vita del neonato.

### Analisi dei costi della prostatectomia radicale per il cancro della prostata: la chirurgia robotica

A cura del Ing. Fabrizio Picariello e della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

I due articoli pubblicati su *European Urology* e qui presentati si inseriscono in un discorso più ampio e generale di attenzione alla spesa sanitaria tenendo in conto la spending review avviata dallo Stato il 6 luglio con il D.L n.95/2012 "Disposizioni urgenti per la riduzione della spesa pubblica a servizi invariati".

La misura prevista consiste in una riduzione del budget assegnato alle singole strutture pari all'1% per il 2012 e al 2% per il 2013 rispetto al budget 2011.

In particolare, per i dispositivi medici viene previsto per il solo secondo semestre 2012 un abbattimento del 5% degli importi e dei volumi di fornitura, mentre nel 2013 la revisione della spesa viene realizzata tramite la fissazione di un tetto di spesa pari al 4,8% per tali dispositivi. Tale tetto di spesa deve essere garantito dalle Regioni sia attraverso l'utilizzo dei prezzi di riferimento, sia attraverso interventi di razionalizzazione nella fase di acquisto, immagazzinamento e utilizzo degli stessi nelle attività assistenziali, a cui resta a carico l'eventuale sfioramento (non c'è pay back per le aziende produttrici). Questo provvedimento però suscita preoccupazioni sulla sua effettiva sostenibilità, anche alla luce del progresso tecnico e della questione dell'aggiornamento del nomenclatore dei dispositivi medici.

In particolare, gli articoli qui presentati, uno studio osservazionale ed una revisione sistematica, focalizzano l'attenzione sui costi derivanti dalla prostatectomia radicale assistita da robot (robotic-assisted, radical prostatectomy, RARP) con l'utilizzo del da Vinci Surgical System\* (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA). Questa tecnologia, introdotta nel 2000 è stata rapidamente adottata sostituendo la prostatectomia radicale aperta convenzionale (open radical prostatectomy, ORP). I benefici della RARP includono la riduzione del rischio di sanguinamento in-tra-operatorio, ridotto tempo di degenza (non più di 2-3 giorni), vantaggi per la ripresa delle funzioni sia urinarie (ripresa precoce della continenza) che erettive. Tuttavia, implica maggiori costi in termini di consumabili, equipaggiamento, e tempi di utilizzo delle sale operatorie a cui si aggiunge la carenza di prove della chiara superiorità di risultati oncologici e funzionali rispetto alla chirurgia tradizionale.

Scopo di due studi è stato valutare i costi della prostatectomia radicale. In particolare, lo studio osservazionale ha confrontato il costo totale di ospedalizzazione attribuibile alla

prostatectomia radicale aperta e robotica; la revisione sistematica ha valutato i dati disponibili sui costi dei vari approcci chirurgici alla prostatectomia radicale e ne ha discusso i punti critici.

Lo studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico (605 ospedali), ha incluso una popolazione di 29837 pazienti affetti da cancro alla prostata e operati tra il 2006 ed il 2008, escludendo i pazienti pediatrici. La coorte è stata selezionata utilizzando the Nationwide Inpatient Sample (NIS), che rappresenta il più grande database di pazienti paganti degli Stati Uniti e cattura circa il 20% dei ricoveri ospedalieri, e the American Hospital Association (AHA), che conduce indagini annuali su un campione di 5000 ospedali. Sono stati considerati per quanto riguarda i pazienti: età, razza, assicurazione sanitaria, mediana di ricoveri in base allo zip code, durata di ricovero, anno dell'intervento chirurgico. Inoltre, è stato definito un indice di Elixhauser di comorbidità. Inoltre, è stato valutato il livello della struttura ospedaliera sulla base dell'essere o meno universitaria, il luogo e lo stato di appartenenza ed il volume di casi annuale.

Sono state individuate due coorti: quella RARP (n=20424; 68,5%) e quella ORP (n=9413; 31,5%).

L'outcome primario è stato il costo totale di ospedalizzazione rettificato rispetto al dollaro americano rapportato al 2008. Outcome secondari sono state complicanze post-operatorie definite come: cardiache, respiratorie, genito-urinarie, vascolari, legate alla ferita chirurgica, miste medico-chirurgiche.

Per la revisione sistematica è stata effettuata, nel Marzo 2012, una ricerca della letteratura attraverso i database PubMed, Web of Science, e Cochrane Library, impostando come limite temporale Gennaio 2000, con restrizione alla sola lingua inglese, ed utilizzando le seguenti parole chiave: prostatic; prostate; neoplasms; cancer; carcinoma; surgery; surgical; operative; operation; robotic(s); prostatectomy; laparoscopy; cost(s); economics; cost comparison; cost-effectiveness; hospital costs; prostatic neoplasms; prostatic neoplasms/surgery; surgical procedures; operative/economics; robotics/economics. Gli articoli sono stati considerati eleggibili se riportavano coorti con cancro della prostata localizzato trattati con prostatectomia attraverso un qualsiasi approccio terapeutico (prostatectomia radicale retropubica, perineale, laparoscopica, robotica) e che riportavano i costi diretti per ogni approccio; qualora presenti coorti trattate con altri approcci diversi dalla prostatectomia radicale, i dati relativi non sono stati considerati. Criteri predefiniti di esclusione sono stati: Case report o studi con < 10 soggetti, studi di confronto tra oneri ospedalieri e costi reali. Motivo di esclusione dopo screening del full-text hanno incluso l'assenza di dati originali sui costi riportati (n=1), presentazione degli oneri o del costo relativo al posto dei costi reali (n=4) e mancanza di informazioni sull'approccio chirurgico seguito (n=4).

Dei 29837 pazienti inclusi nello studio osservazionale l'età media era  $60,94 \pm 7,13$ ; la popolazione è risultata diversa tra i due gruppi con una maggior percentuale di soggetti più giovani, bianchi, con miglior stato di salute, un indicatore di Elixhauser minore e maggiore probabilità di avere un'assicurazione sanitaria privata nel gruppo RARP.

Rispetto ad i pazienti sottoposti ad ORP, quelli RARP hanno avuto una più breve durata media di ricovero (1 giorno vs 2 giorni  $p < 0,001$ ) ed hanno avuto una minore probabilità di manifestare complicanze post operatorie (8,2% vs 11,3%  $p < 0,001$ ). Tuttavia, i pazienti sottoposti a RARP hanno avuto più alti costi medi di ospedalizzazione (\$10409 vs \$8862  $p < 0,001$ ). Dopo avere applicati i fattori correttivi legati alle caratteristiche dei pazienti e degli ospedali considerati è stato osservato un ulteriore incremento di tale differenza (\$11932 vs \$9390  $p < 0,001$ ), passando quindi da una differenza tra le mediane di circa \$1500 ad una differenza di circa \$2500.

Gli autori sottolineano diversi limiti dello studio: il disegno retrospettivo dello studio; è stato assunto che tutti i pazienti trattati in un ospedale con chirurgia robotica ricevessero RARP così rischiando di minimizzare la differenza di costi tra i due approcci chirurgici; i costi stimati dal NIS non catturano direttamente altre aree responsabili dei più alti costi sanitari come l'acquisizione e la manutenzione del robot chirurgico visto che il NIS misura i costi di ospedalizzazione come rapporto costo/oneri; l'insieme dei dati provenienti da NIS e AHA non forniscono informazioni identificative dello stadio e grado della chirurgia e del tumore e quindi non è possibile stabilire se queste caratteristiche abbiano influenzato i costi attribuibili alla

chirurgia robotica; l'aver incluso solo pazienti e ospedali statunitensi, pertanto i dati non sono generalizzabili ad altre realtà sanitarie; infine il differenziale tra i costi può essere spiegato in parte dal bias di selezione: i pazienti del gruppo ORP più facilmente avevano ricevuto una precedente chirurgia addominale.

Dei 1218 articoli inizialmente selezionati per la revisione sistematica, sono stati inclusi 11 studi (10 retrospettivi e 1 prospettico ma non randomizzato) che presentavano i costi diretti dei differenti approcci alla prostatectomia radicale. I costi erano riportati in dollari americani in 10 studi, mentre l'undicesimo era in euro, essendo danese. Sette comparavano i costi dei differenti approcci: 6 di confronto tra la chirurgia aperta e quella minimamente invasiva (laparoscopica e robotica), e uno di confronto tra retroperitoneale e perineale. Nella maggior parte degli studi comparativi tra chirurgia minimamente invasiva e aperta (5/6) la prostatectomia radicale minimamente invasiva è risultata più costosa della retropubica principalmente a causa dell'incremento nei costi per la strumentazione chirurgica. Negli studi comparativi i costi variavano, in dollari americani, da \$5058 a \$11806 per la prostatectomia radicale minimamente invasiva e da \$4075 a \$6296 per quella retropubica. I costi diretti della RARP sono risultati i più alti. In uno studio che applicava criteri standardizzati di valutazione economica sanitaria RARP non è risultato costo-efficace.

Limiti della revisione sistematica includono differenze significative nei disegni degli studi osservazionali e l'assenza di studi prospettici comparativi. Inoltre, ci sono pochi dati sui costi dei trattamenti adiuvanti post-prostatectomia radicale e altri costi correlati alle spese sanitarie post-chirurgiche.

In conclusione, entrambi gli articoli concordano nell'identificare la tecnologia robotica come la più costosa nonostante la minore incidenza di complicanze e il più breve periodo di ricovero.

In particolare, gli autori dello studio osservazionale sottolineano come i costi di ospedalizzazione siano più alti per i pazienti trattati con RARP. La revisione sistematica sottolinea ancora come siano maggiori i costi diretti durante il periodo operatorio e l'iniziale ospedalizzazione.

In fine, in entrambi gli articoli si evidenziano le scarse dimostrazioni di costo-efficacia della RARP, auspicando che maggiori studi di tipo prospettico vengano condotti per chiarire questo punto.

Parole chiave: analisi dei costi, chirurgia robotica, prostatectomia radicale

Conflitto di interessi: nessuno

#### Riferimenti bibliografici

Kim S.P. et al., Hospitalization Costs for Radical Prostatectomy Attributable to Robotic Surgery. Eur Urol, 2012; doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.012.

Bolenz C. et al., Costs of Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2012; doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.059.

\* Il da Vinci Surgical System consente di eseguire procedure chirurgiche complesse attraverso limitate incisioni beneficiando di una vista ingrandita tridimensionale del campo operatorio e di una corrispondenza di destrezza e precisione grazie ad un sistema di filtraggio dei tremori. Il sistema si compone di 3 parti: il sistema video (che consente la visione 3D delle strutture anatomiche, ed il monitoraggio dei parametri vitali), la console chirurgica e i bracci robotici. I bracci robotici presentano 7 gradi di libertà. Oltre alla chirurgia del cancro della prostata trova applicazione ad esempio nel trattamento chirurgico del cancro della vescica, del cancro del colon, del cancro del rene, dell'endometriosi, del prolasso uterino, del prolasso della valvola mitralica, delle malattie coronariche.

Quali dispositivi medici e/o farmaci ad azione locale dovrebbero essere impiegati a scopo curativo nel 2012 per pazienti con ulcera da pressione? Sviluppo di linee guida francesi per la pratica clinica

A cura del Dott. Dario Botti

Un'ulcera pressoria è una ferita cutanea d'origine ischemica dovuta alla compressione di tessuti cutanei interposti tra una superficie rigida e una prominenza ossea. L'implementazione di una

strategia preventiva che individui i fattori di rischio è indispensabile per tutti i pazienti le cui condizioni sono critiche: la strategia può inoltre avere il fine di evitare un'ulteriore patologia cutanea in soggetti già affetti. E' importante coinvolgere tutte le professioni sanitarie, organizzando un programma di prevenzione (scala del rischio, supporto, cambio di posizione, nutrizione ed educazione) in grado di diminuire la possibilità di piaghe da decubito e, di conseguenza, i costi di un'ospedalizzazione: alcuni autori di articoli specializzati hanno infatti dimostrato che dopo 48 ore dal ricovero può essere troppo tardi applicare il protocollo previsto.

Lo scopo dell'articolo è stato determinare, alla luce della letteratura esistente, il dispositivo medico, piuttosto che la tecnica da utilizzare o la terapia farmacologia nell'ambito della prevenzione delle ulcere da decubito.

Il metodo utilizzato era composto da 3 step: una revisione della letteratura esistente, un compendio delle pratiche professionali più in uso e la validazione da parte di un'equipe multidisciplinare di esperti.

La scelta degli studi è stata condotta prendendo in esame lavori dal 2000 al 2010. Le parole chiave sono state: dolore alla pressione, ulcera pressoria, bendaggio, medicazione, prevenzione e controllo, cura delle ferite, terapia, linee-guida pratiche, dispositivi ed evidence-based medicine and nursing. Una selezione iniziale condotta dagli esperti in materia è avvenuta con gli abstract degli articoli, in seguito è stata fatta una scrematura utilizzando le coordinate dell'ANAES, che classificano gli studi in quattro livelli differenti. Studi che avevano una qualsivoglia carenza nella metodologia di sviluppo (randomizzazione inadeguata, numero insufficiente di soggetti, imprecisioni circa la metodologia analizzata) sono stati esclusi.

I quattro tipi di criteri utilizzati erano a) criterio del deficit alimentare/motorio; b) criterio delle comorbidità associate; c) criterio della valutazione del rischio di dolore pressorio sulla base di scale di rischio validate; d) criterio di natura medico-economica e analisi dei costi sostenuti per la cura del paziente.

L'analisi dei dati è stata effettuata da due lettori "in cieco" che lavorano per due associazioni francesi distinte, PERSE e SFFPC.

Il compendio delle pratiche professionali concernenti i fattori predittivi per ulcere pressorie è stato estratto da un campione rappresentativo di partecipanti ad un congresso sul tema mediante un questionario a scelta multipla.

La commissione ha quindi selezionato 59 articoli, dei quali 22 erano stati selezionati da entrambi i lettori. La qualità metodologica degli articoli selezionati è stata, però, abbastanza bassa. Fra gli studi selezionati, nessuno aveva un sufficiente livello di evidenza (I o II) o di raccomandazione (A o B).

La conferenza del 2001 sul trattamento e la prevenzione delle ulcere aveva insistito circa l'importanza di mantenere l'igiene della pelle e sulla necessità di evitare macerazione lavando la cute almeno una volta al giorno. Per quanto riguarda l'igiene della cute non c'è una raccomandazione efficace circa l'utilizzo di un sapone piuttosto che un altro; alcuni studi utilizzano un'emulsione lipidica contenente ioni metallici (zinco o altro) o silicone o componenti antisettici contenuti in una barriera protettiva o un film, anche se nessuno di questi ha dimostrato possedere delle qualità maggiori o una più alta efficacia rispetto ad un altro. Nessuno studio randomizzato controllato sull'uso delle medicazioni (idrocolloidi, film di poliuretano, matrici idrocellulari) è stato preso in considerazione nella prevenzione delle ulcere. Una supplementazione nutrizionale sistematica con obiettivi preventivi rimane altamente controversa.

Finora l'uso di farmaci topici non è mai stato raccomandato in nessuna misura preventiva; dall'analisi della letteratura non esiste prova sufficiente per giustificare procedure da aggiungere alla procedura già in uso, né dal punto di vista dell'idratazione della pelle, dell'igiene personale o dall'utilizzo di una medicazione piuttosto che un'altra.

Sarebbe molto interessante, al momento dell'accettazione del paziente in ospedale, istituire una procedura infermieristica che preveda l'applicazione di medicazioni nei punti più delicati e più soggetti a ulcerazioni. Raccomandazioni di questa natura presentano comunque un basso livello di evidenza e rimangono identiche a quelle già espresse nel 2001.

Conflitto di interesse: nessuno.

Parole chiave: ulcerazioni, piaghe da decubito, linee-guida

Riferimento bibliografico

Nicolas B. et al. Which medical device and/or which local treatment for prevention in patients with risk factors of pressure sores in 2012. Towards development of French Guideline for clinical practice. Ann Phys Rehabil Med. 2012; doi: 10.1016/j.rehab.2012.08.007.

**Quali dispositivi medici e/o farmaci ad azione locale dovrebbero essere impiegati a scopo curativo nel 2012 per pazienti con ulcera da pressione? Come può essere promossa la granulazione e la riepitelizzazione? Sviluppo di linee guida francesi per la pratica clinica**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il trattamento dell'ulcera da pressione consiste nell'eliminazione del tessuto necrotico e nel controllo dell'essudato e dei processi infettivi al fine di promuovere la granulazione e riepitelizzazione dei tessuti. Dall'introduzione degli idrocolloidi negli anni '80, diverse tipologie di medicazioni sono state messe a punto e classificate in moderne e classiche (come ad esempio garze, bende e fasciature). Nel 2001 la Consensus Conference francese ha concluso che in assenza di studi comparativi adeguati non ci sono sufficienti informazioni sulle diverse medicazioni per attuare strategie di prevenzione e trattamento delle ulcere da pressione nell'adulto e nell'anziano.

Scopo del presente studio è stato determinare attualmente quali dispositivi medici e medicinali sono stati valutati scientificamente per promuovere la granulazione e riepitelizzazione dei tessuti.

Gli autori, provenienti da cinque diversi ospedali francesi, impiegando la metodica descritta dalla French Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SOFMER), hanno svolto lo studio in tre fasi: i) revisione sistematica della letteratura negli anni dal 2000 al 2010, ii) raccolta delle strategie pratiche impiegate principalmente in clinica; iii) validazione di queste da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti. La selezione della letteratura inglese e francese è stata condotta sulle banche dati PASCAL Biomed, PubMed e Cochrane Library, impiegando specifiche parole chiavi, proposte da una commissione di medici rappresentanti le seguenti società: Prevention Education Research Pressure Sore Care (PERSE), French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG), French French-Speaking Sound Healing Society (SFFPC) e SOFMER. Due esperti indipendenti hanno poi selezionato gli articoli più rilevanti sia dal punto di vista generale che specifico sul trattamento delle ulcere da pressione, valutandone la qualità metodologica come descritto dalla metodica messa a punto dalla SOFMER. Dopo aver escluso gli studi con insufficiente qualità metodologica (randomizzazione inadeguata, numero insufficiente di soggetti etc.) sono stati applicati i seguenti criteri di valutazione delle diverse strategie: presenza di deficit; comorbidità associate; rischio di ulcera da pressione sulla base di classificazioni del rischio precedentemente validate; costi sanitari (ad esempio tempi di ospedalizzazione). La raccolta delle strategie pratiche impiegate principalmente in clinica per la prevenzione e cura delle ulcere da pressione è stato possibile grazie alla somministrazione di un questionario a domande chiuse ai partecipanti di congressi nazionali delle società PERSE, SOFMER, SFGG ed SFFPC.

La commissione incaricata di effettuare una revisione sistematica della letteratura ha selezionato 129 articoli, di cui 35 a carattere generale ma nessuno volto ad illustrare specificamente dispositivi medici e/o medicinali, efficaci a promuovere la granulazione e riepitelizzazione dei tessuti. Solo sei degli articoli selezionati sono rientrati nei livelli di evidenza I o II e di raccomandazione A o B. I criteri di valutazione dell'efficacia della terapia si sono dimostrati essere spesso diversi e non comparabili, e quindi non utilizzabili per meta-analisi. Il principale parametro di valutazione impiegato è risultato essere la guarigione della ulcera da pressione,

intesa come riduzione in estensione in un certo intervallo di tempo, il tempo di dimezzamento del diametro dell'ulcera ed il tempo di completa guarigione, senza informazioni sulle fasi di granulazione e riepitelizzazione dei tessuti. Non sono stati evidenziati dati significativi sull'efficacia di sistemi a pressione negativa come la vacuum assisted closure (VAC, chiusura assistita da vuoto) nelle ulcere profonde o le onde elettromagnetiche, l'irraggiamento con ultrasuoni, l'elettroterapia o la luce polarizzata, come possibili terapie da associare al bendaggio. L'impiego locale della fenitoina è apparso potenzialmente interessante per la riportata capacità di promuovere la granulazione dei tessuti in assenza di assorbimento sistemico ma dovrebbe essere ulteriormente confermato con studi sperimentali disegnati su un grande numero di pazienti. Riguardo alle medicazioni moderne è stato rilevato che sono stati eseguiti studi comparativi sui bendaggi a base di idrocolloidi, risultati più efficaci rispetto alle garze bagnate o medicazioni più innovative ma con un basso livello di evidenza, dovuto principalmente alla bassa numerosità dei pazienti e alla presenza di bias metodologici. La valutazione delle strategie pratiche, impiegate principalmente in clinica, ha evidenziato il cambio ogni due giorni della medicazione usata per promuovere la granulazione e riepitelizzazione dei tessuti, e l'assenza d'uso di dispositivi nella fase di cicatrizzazione dell'ulcera.

In conclusione lo studio evidenzia che attualmente ci sono evidenze di livello B per l'uso di bendaggi a base di idrocolloidi al fine di promuovere la granulazione dei tessuti e riepitelizzazione ma sono necessari ulteriori studi sperimentali per poter elaborare specifiche linee guida.

Conflitto di interesse: nessuno.

Parole chiave: ulcera da pressione, riepitelizzazione, bendaggi a base di idrocolloidi

Riferimento bibliografico

Nicolas B et al. Which medical device and/or which local treatment for prevention in patients with risk factors of pressure sores in 2012. Towards development of French guideline for clinical practice. Ann Phys Rehabil Med. 2012; doi: 10.1016/j.rehab.2012.08.007.

## 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 Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Ing. Fabrizio Picariello (Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) 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.