



Newsletter numero 117 del 15.02.2012

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

- Farmaci antinfiammatori non steroidei nelle ultime settimane di gravidanza e ipertensione polmonare persistente nei neonati
- Effetto dell'aspirina a basso dosaggio sugli esiti funzionali di eventi cerebrovascolari in una popolazione femminile
- Metformina e carcinoma della prostata: beneficio sullo sviluppo e sulla mortalità
- Utilizzo dell'abiraterone in pazienti con cancro della prostata metastatico senza precedente chemioterapia (studio COU-AA-302)
- Uso dei beta-bloccanti nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta: risultati di una *network meta-analysis*
- Efficacia dello switch a lurasidone in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo precedentemente trattati con altri antipsicotici: studio randomizzato, in aperto, di 6 settimane.
- Efficacia e sicurezza della QVA149 in confronto all'associazione salmeterolo+fluticasone in pazienti con BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO): lo studio ILLUMINATE
- Efficacia e sicurezza della combinazione di ezetimibe/simvastatina paragonata ad una strategia terapeutica intensificata con ipolipemizzanti in soggetti diabetici con o senza sindrome metabolica

Farmaci antinfiammatori non steroidei nelle ultime settimane di gravidanza e ipertensione polmonare persistente nei neonati

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Da tempo è nota l'associazione tra ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) e fattori perinatali, quali aspirazione di meconio, polmonite, sepsi, presentazioni anomale e parto cesareo. D'altra parte, il rimodellamento della circolazione polmonare osservata nei neonati che hanno sofferto di PPHN e sono morti subito dopo la nascita, suggerisce che qualche evento prenatale possa favorire lo sviluppo della PPHN. L'ipotesi che l'esposizione del feto a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possa contribuire alla PPHN è stata suggerita dalla chiara evidenza che aspirina e indometacina possono comportare la costrizione del dotto arterioso. In effetti, alcuni "case report" e due studi basati su un numero ridotto di pazienti hanno evidenziato un aumento di rischio di PPHN in seguito al consumo di FANS da parte della madre.

Obiettivo di questo studio è stato valutare se il rischio d'ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) è aumentato in seguito all'esposizione prima della nascita a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), con particolare riferimento all'esposizione nell'ultimo trimestre di gravidanza.

La popolazione studiata deriva dal monitoraggio di 97 Istituzioni di 4 aree metropolitane (Boston, Philadelphia, San Diego e Toronto) tra il 1998 and 2003 da parte dello "Slone Epidemiology Center's Birth Defects Study (BDS)", un programma di sorveglianza sui fattori di rischio dei difetti alla nascita. I nati sani usati come controllo sono stati arruolati negli stessi centri.

Criteri d'esclusione sono stati: malformazioni congenite maggiori, malattie congenite cardiache (ad esclusione di difetti del dotto arterioso, del forame ovale, del setto atriale o del setto ventricolare, quest'ultimo solo se piccolo e singolo) o ipoplasia polmonare. I criteri per identificare, attraverso le cartelle cliniche, i possibili casi di PPHN sono stati: presenza di asfissia, malattia cardiaca congenita con cianosi, sindrome da distress respiratorio, polmonite, aspirazione di meconio, tachipnea transiente del neonato, circolazione fetale persistente o ipertensione polmonare.

La PPHN è stata definita nei casi in cui: l'età gestazionale era >34 settimane; sia stata rilevata la presenza, subito dopo la nascita, di insufficienza respiratoria severa, definita dalla necessità di intubare il neonato; si sia presentata evidenza di ipertensione polmonare tramite la valutazione della saturazione d'ossigeno o esame ecocardiografico. In funzione della completezza delle informazioni presenti in cartella i casi di PPHN sono stati divisi in "confermati", "probabili", "possibili" o "non presenti". Per la valutazione dell'associazione sono stati considerati solo i "confermati" e i "probabili".

La valutazione dell'assunzione dei FANS è stata effettuata tramite una telefonata effettuata entro 6 mesi dal parto da personale infermieristico non informato sull'obiettivo dello studio. L'intervista era strutturata e includeva domande su caratteristiche demografiche, la storia medica e ostetrica della madre, l'occupazione e le abitudini dei genitori, l'anamnesi farmacologica (relativa sia a prescrizione sia a farmaci di libero acquisto-OTC) da 2 mesi prima del concepimento fino al termine della gravidanza. Per permettere alla donna di ricordare al meglio che tipi di farmaci aveva assunto, le informazioni sono state raccolte usando 4 approcci diversi: eventuali malattie avute durante la gravidanza, categorie di farmaci, presenza di sintomi, elencazione dei farmaci più comunemente assunti. Per quanto riguarda i FANS, è stata considerata l'assunzione di aspirina o di FANS non aspirina, ma sono stati considerati anche altri FANS, con particolare riferimento all'ibuprofene. Come ultima parte di gravidanza è stato definito l'ultimo trimestre. Per potere dare un uguale peso ai nati pre-termine, è stata considerata anche l'assunzione di FANS nell'ultimo mese prima del parto. Infine è stata considerata l'assunzione di FANS anche nel primo e nel secondo trimestre.

Tra gli 843 neonati che presentavano alla nascita asfissia, malattia cardiaca congenita con cianosi, sindrome da distress respiratorio, polmonite, aspirazione di meconio, tachipnea transiente, circolazione fetale persistente o ipertensione polmonare, sono stati identificati 377 casi di PPHN, ai quali sono stati associati 836 controlli. Possibili fattori confondenti nell'analisi del rischio sono risultati (per aumentato rischio) alcuni fattori materni (etnia nera o asiatica,

BMI >27, asma o diabete in anamnesi) e alcuni fattori legati al parto e al neonato (parto cesareo, sesso maschile, peso <2500 g o >4000 g, gestazione di durata <37 settimane o > 41 settimane, bambino grande per l'età gestazionale. Un rischio inferiore di PPHN è stato osservato nei neonati con una madre che ha ricevuto più di 15 anni di educazione scolastica. Tra questi, i fattori che aumentavano di almeno 3 volte il rischio sono risultati: l'etnia nera, BMI>27, età gestazionale <37 settimane e, soprattutto, il parto cesareo (OR superiore a 7). Tra i controlli, le madri hanno assunto almeno una volta acetaminofene nel 71,7% dei casi, ibuprofene nel 28,3% dei casi, aspirina nel 6,9% dei casi, altri FANS nel 5,4% dei casi. Durante il primo trimestre l'uso di acetaminofene è aumentato e l'uso degli altri FANS diminuito. A partire dalla fine del primo trimestre, hanno assunto acetaminofene il 51% delle madri, ibuprofene il 6%, aspirina il 2,3% e gli altri FANS lo 0,7%. L'uso di questi farmaci nel resto della gravidanza è risultato simile a quello visto al termine del primo trimestre, ma nel terzo trimestre l'uso di aspirina e di altri FANS è diminuito (1,7% e 0,45%, rispettivamente). Nella valutazione del rischio sono stati innanzitutto considerati tutti i neonati in funzione dell'esposizione ai FANS nei diversi mesi di età gestazionale. In tutti i casi, il IC95% dell'OR include l'ipotesi nulla. Soffermandosi sulla valutazione del rischio in seguito all'assunzione di FANS durante l'ultimo trimestre di gravidanza, OR è risultato uguale a 1,81 (IC95% 0,92-3,62) per l'aspirina, 0,65 (IC95% 0,38-1,12) per l'ibuprofene e 0,8 (IC95% 0,63-1,03) per l'acetaminofene. Aggiustando per i potenziali fattori di confondimento (incluso il parto cesareo), OR è risultato uguale a 1,19 per l'aspirina (IC95% 0,50-2,87), 0,56 per l'ibuprofene (IC95% 0,28-1,11) e 0,86 per l'acetaminofene (IC95% 0,63-1,17). Restringendo l'analisi ai nati alla trentasettesima settimana o dopo la trentasettesima settimana, OR è risultato uguale a 1,47 per l'aspirina (95% IC 0,52-4,12), 0,42 per l'ibuprofene (95% IC 0,20-0,89) e 0,9 per l'acetaminofene (95% IC 0,64-1,27).

Il principale limite di questo studio è l'affidabilità delle madri nel ricordare l'assunzione dei farmaci. Numerosi fattori, tuttavia, suggeriscono che questo *bias* è improbabile. Ad esempio, se si ammettesse che è più probabile che le madri con neonati affetti da PPHN ricordino di aver assunto farmaci, sarebbe stato osservato un aumentato rischio associato a acetaminofene. Ma questo non è stato osservato. Inoltre, non c'è evidenza che la pubblica opinione ritenga che ci sia un'associazione tra aspirina e PPHN e, contemporaneamente, associazione inversa tra ibuprofene e PPHN.

La mancata associazione tra assunzione materna di FANS e PPHN è contraria ai risultati degli studi sull'animale e ai *case report*. D'altra parte, è possibile ipotizzare che gli effetti dell'aspirina possano essere diversi da quelli degli altri FANS. L'apparente riduzione di rischio in seguito all'esposizione prenatale di ibuprofene è intrigante ma non può essere spiegata dal possibile effetto del farmaco sulla chiusura del dotto arterioso. Inizia ad essere riconosciuto un ruolo importante dell'infiammazione nella patogenesi della ipertensione polmonare e gli autori ipotizzano che l'effetto protettivo dell'ibuprofene, se vero, potrebbe essere ricollegato alle proprietà antinfiammatorie.

Questo studio non sostiene l'ipotesi che il consumo materno di FANS in generale, e di ibuprofene in particolare, sia associato ad un aumentato rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN).

Conflitti di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Parole chiave: Farmaci antinfiammatori non steroidei, ipertensione polmonare, gravidanza.

Riferimenti bibliografici

Van Marter L.J. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Late Pregnancy and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics* 2013; 131:79-87.

Effetto dell'aspirina a basso dosaggio sugli esiti funzionali di eventi cerebrovascolari in una popolazione femminile

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Evidenze scientifiche hanno ormai dimostrato l'efficacia dell'aspirina nella prevenzione degli eventi cardiovascolari; tuttavia, ad oggi pochi studi e con risultati contrastanti hanno valutato l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sulla morbilità associata all'ictus. Sarebbe, infatti, importante trovare un modo per ridurre la morbilità da eventi ischemici cerebrovascolari soprattutto nelle donne, perché gli esiti funzionali di tali eventi si manifestano in forma più grave nella popolazione femminile.

L'obiettivo di questo studio clinico randomizzato e controllato consiste nel valutare gli effetti dell'uso di 100 mg di aspirina a giorni alterni sugli esiti funzionali degli eventi cerebrovascolari in una popolazione femminile nell'ambito del *Women's Health Study* (WHS).

Lo studio WHS, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, prevedeva la somministrazione di 100 mg di aspirina e di vitamina E (600 UI) a giorni alterni. Lo studio WHS si proponeva di arruolare donne americane di età ≥ 45 anni e di valutare gli effetti dei due farmaci sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari e del cancro. In totale, dal 1992 al 1995, sono state arruolate 39876 donne di età ≥ 45 anni, senza storia di malattie cardiovascolari o cancro ed assegnate a ricevere uno o entrambi i trattamenti in studio o il placebo. I dati personali (abitudini di vita e caratteristiche demografiche) sono stati raccolti, mediante un questionario, al momento dell'arruolamento e, successivamente, ogni sei mesi (nel primo anno) e poi una volta all'anno. Per l'accertamento degli esiti è stata predisposta una commissione medica, in cieco rispetto alla terapia farmacologica, composta anche da un neurologo vascolare. Sono state prese in esame tutte quelle cartelle cliniche relative a pazienti che avevano riportato nel questionario una nuova diagnosi di attacco ischemico transitorio (TIA) o di ictus. In particolare, il TIA, clinicamente confermato, è stato definito come deficit focale neurologico a rapida o improvvisa insorgenza che si sviluppa in meno di 24 ore; l'ictus, come un deficit focale neurologico a rapida o improvvisa insorgenza che persiste per almeno 24 ore. Nel caso di ictus fatali, al fine di confermarne clinicamente il meccanismo cerebrovascolare, sono stati valutati gli esami autoptici, i certificati di morte, le cartelle cliniche ed ulteriori informazioni concesse dai familiari delle pazienti. Inoltre, con lo scopo di distinguere tra eventi emorragici ed ischemici sono stati valutati anche i risultati di TC e di RMN.

Per la valutazione della disabilità post-ictus è stata utilizzata la scala modificata di Rankin* (mRS) il cui punteggio è compreso tra 0 e 6 punti, categorizzando a priori gli *score* in tre livelli (0-1, 2-3, 4-6). Gli esiti funzionali considerati sono stati: TIA e le tre categorie di disabilità funzionale (lieve, moderata e grave) secondo mRS.

Le caratteristiche al basale dei gruppi assegnati al placebo e all'aspirina sono risultate simili. Dopo una media di 9,9 anni di *follow-up*, sono stati osservati 460 ictus clinicamente confermati (366 ischemici, 90 emorragici e 4 non specificati) e 405 TIA. I risultati hanno evidenziato che le pazienti assegnate a ricevere 100 mg di aspirina a giorni alterni avevano un rischio più basso di TIA (RR= 0,77; IC95%, 0,63 - 0,94) ed una tendenza ad avere un rischio inferiore di ictus totale (RR= 0,86; IC95%, 0,72 - 1,04), accompagnata da una riduzione significativa del rischio di ictus ischemico (RR= 0,80; IC95%, 0,65 - 0,98), ma non di quello emorragico (RR= 1,30; IC95%, 0,86 - 1,97). Nell'ambito dell'ictus totale e di quello ischemico confrontato con l'assenza dell'evento ischemico (ictus o TIA), i risultati hanno dimostrato che l'aspirina rispetto al placebo si associava ad un rischio significativamente più basso di TIA (OR= 0,77; 95% IC, 0,63 - 0,94); le stesse pazienti, in aggiunta, mostravano un rischio più basso, seppur non significativo, anche nei confronti degli altri esiti considerati. Nel caso di ictus emorragico, lo studio ha evidenziato, inoltre, che il trattamento con aspirina rispetto al placebo si associava, anche se in maniera non significativa, ad aumentato rischio di disabilità funzionale post-ictus moderata (2-3) e grave (4-6) paragonata all'assenza dell'evento nelle donne randomizzate con aspirina rispetto a quelle randomizzate a placebo.

Da un'analisi secondaria è emerso che nell'ambito di alcune caratteristiche cliniche e/o abitudini di vita solo l'abitudine al fumo rappresentava un fattore in grado di modificare l'insorgenza degli esiti in studio ($p=0,03$); tra le donne non fumatrici o ex-fumatrici, le donne

randomizzate ad aspirina mostravano un rischio significativamente ridotto di TIA o di disabilità funzionale moderata paragonate a quelle randomizzate a placebo (OR=0,71; 95% IC, 0,58-0,89 per TIA e OR=0,67; 95% IC, 0,48-0,93 per mRS 0-1). Tuttavia, nell'ambito delle pazienti fumatrici, i dati dello studio non hanno evidenziato effetti positivi dell'aspirina sugli esiti funzionali da eventi cerebrovascolari.

Il punto di forza dello studio è rappresentato dal fatto che è stata arruolata una coorte di donne, apparentemente in salute, assegnate a ricevere aspirina o placebo; a differenza di studi precedenti ciò ha reso possibile valutare l'impatto dell'assegnazione casuale ad uno dei due bracci sull'insorgenza di TIA o sulla disabilità funzionale post-ictus da lieve a grave rispetto all'assenza dell'evento cerebrovascolare. Inoltre, la scala di Rankin modificata, che tiene conto anche della disabilità precedente l'ictus, pur presentando dei limiti, è, tuttavia, riconosciuta quale metodo valido nell'ambito degli RCT.

Lo studio ha messo in evidenza che 100 mg di aspirina a giorni alterni potrebbero prevenire l'insorgenza di eventi ischemici cerebrovascolari, in particolare di TIA, mentre non sono stati osservate differenze tra l'assunzione di aspirina vs placebo nella disabilità funzionale post-ictus.

Infine, i risultati di questo studio sottolineano l'importanza di utilizzare metodi di prevenzione primaria, per esempio, l'aspirina o trattamenti antipertensivi per ridurre l'incidenza di ictus e la morbilità ad esso associata.

Parole chiave: RCT, aspirina a basse dosi, eventi cerebrovascolari.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Rist PM et al. Effect of low-dose aspirin on functional outcome from cerebral vascular events in women. *Stroke*. 2013;44(2):432-6.

Note:

*Scala di Rankin modificata: La Scala di Rankin rappresenta uno strumento di valutazione della gravità degli esiti funzionali dell'ictus, in 5 punti che categorizza i pazienti in base alla loro capacità di effettuare attività precedentemente svolte e la loro richiesta eventuale di assistenza. La sua forma modificata usa una scala a 6 punti (0-5), contemplando anche i pazienti con assenza di sintomi. 0 = assenza di sintomi, 1= nessuna disabilità significativa, 2= disabilità lieve, 3= disabilità moderata, 4= disabilità moderatamente grave, 5= disabilità grave, 6= decesso.

Metformina e carcinoma della prostata: beneficio sullo sviluppo e sulla mortalità

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

La metformina ha dimostrato di avere proprietà antitumorali. Recentemente, è stato scoperto che la sua assunzione può migliorare la progressione del carcinoma prostatico *castration-resistant* (*Castration-Resistant Prostate Cancer*, CRPC: questa la definizione riportata dagli autori nell'originale, ndr). I meccanismi molecolari alla base dell'effetto antineoplastico della metformina comprendono l'attivazione della via dell'*adenosine monophosphate protein kinase* (AMPK) che inibisce la cascata di trasduzione del segnale del *mammalian target of rapamycin* (mTOR).

Questo studio ha valutato se l'uso di metformina si possa associare al miglioramento degli esiti clinici ed alla riduzione della progressione di CRPC.

Sono stati reclutati retrospettivamente 3045 pazienti affetti da carcinoma prostatico localizzato, trattati con radioterapia nel periodo compreso tra Gennaio 1992 e Dicembre 2008 presso il "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center", New York. Tutti i pazienti hanno avuto una

diagnosi di adenocarcinoma tramite biopsia. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con evidenza di metastasi linfonodali o distanti, identificati tramite TC, RMI e/o scansione ossea e i pazienti con precedente trattamento radioterapico pelvico o prostatectomia radicale. I restanti 2901 pazienti sono stati inclusi nella coorte di studio. I pazienti sono stati seguiti ogni 3 mesi dalla fine del trattamento per il primo anno e ogni 6 mesi per i successivi 5 anni. Gli esiti sono stati valutati a partire dal completamento della radioterapia. Le misure di esito includevano sopravvivenza libera da recidiva di *prostate-specific antigen* (PSA-RFS), sopravvivenza libera da metastasi distanti (DMFS), mortalità specifica per carcinoma prostatico (PCSM) e sopravvivenza globale (OS). La recidiva di PSA è stata definita in base ai criteri di Phoenix: valore nadir di PSA post-trattamento >2 ng/ml. La PCSM è stata definita come decesso chiaramente associato al cancro della prostata.

Per l'analisi sono stati confrontati 3 gruppi: pazienti che assumevano metformina, pazienti trattati con antidiabetici diversi da metformina e pazienti non diabetici che non assumevano metformina. Sono stati definiti utilizzatori di metformina tutti i pazienti che avevano iniziato il trattamento dopo diagnosi di cancro alla prostata o in qualsiasi momento successivo alla radioterapia. Ventinove pazienti (18%) hanno iniziato il trattamento con metformina dopo aver completato la radioterapia. Il tempo di esposizione a metformina è stato calcolato dal momento della prima visita all'ultimo utilizzo registrato di metformina. Sono stati classificati nel gruppo dei pazienti diabetici tutti coloro che avevano ricevuto diagnosi di diabete al momento del trattamento per il carcinoma prostatico o dopo la terapia. In quarantaquattro pazienti (14%) il diabete è insorto dopo l'inizio del trattamento antitumorale. Due investigatori hanno revisionato indipendentemente tutti i casi per valutare l'accuratezza della diagnosi di diabete e per l'inquadramento del farmaco antidiabetico nella classe appropriata (metformina, sulfaniluree, tiazolidinedioni, inibitori della dipeptidil peptidasi-4, meglitinidi, inibitori dell'alfa-glucosidasi, agonisti del recettore *glucagon-like-peptide* e insulina). L'indice di massa corporea (BMI) era disponibile per 416 uomini. Lo status cardiovascolare pre-trattamento è stato valutato per tutti i pazienti con particolare attenzione per storia di angina instabile, infarto miocardico, o intervento cardiaco incluso intervento cardiaco percutaneo (es. *stent*) o intervento arterio-coronarico di *bypass*. I pazienti sono stati stratificati in gruppi di rischio ridotto, intermedio o elevato in base al *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) risk classification v.3.2012. Per valutare le misure di esito, gli autori hanno condotto un'analisi di regressione univariata e multivariata, utilizzando i metodi k-sample, Fine e Gray, regressione Cox, test log-rank e Kaplan-Meier.

Il *follow-up* mediano per l'intera coorte è risultato di 8,7 anni, con età mediana dei pazienti di 69 anni. Dei 2901 pazienti inclusi nell'analisi, 319 hanno avuto diagnosi di diabete e 157 di questi assumevano metformina. La durata media di impiego del farmaco è stata di 63,4 mesi con una dose mediana di 500 mg due volte al giorno. La recidiva di PSA si è manifestata rispettivamente nel 16,5% dei pazienti trattati con metformina, nel 32,7% dei diabetici non trattati con metformina e nel 25,8% dei pazienti non affetti da diabete. La PSA-RFS a 10 anni è stato rispettivamente del 67,3%, 55,7% e 65,5% (log-rank $p < 0,001$). Lo sviluppo di una metastasi distante è risultato nel 5,7% dei pazienti trattati con metformina, nel 24,1% nei diabetici non utilizzatori di metformina e nell'11,5% dei pazienti non diabetici. La DMFS a 10 anni è stato rispettivamente del 89,7%, 66,1% e 86,1% (log-rank $p < 0,001$), la PCSM rispettivamente del 2,7%, 21,9% e 8,2% mentre la OS a 10 anni è risultata rispettivamente del 81,6%, 55,4% e 71,8%. L'uso di metformina è stato associato in maniera indipendente ad un miglioramento di tutti gli esiti in confronto ai pazienti diabetici non utilizzatori di metformina; PSA-RFS (HR 1,99; 95% CI [1,24-3,18]; $p = 0,004$); DMFS (HR 3,68; 95% CI [1,78-7,62]; $p < 0,001$) e PCSM (HR 5,15; 95% CI [1,53-17,35]; $p = 0,008$). Metformina è associato inoltre anche ad una riduzione nello sviluppo di CRPC nei pazienti con recidiva di PSA, in confronto ai pazienti diabetici non utilizzatori di metformina (aOR 14,81; 95% CI [1,83-119,89]; $p = 0,01$). Nonostante, i pazienti diabetici trattati con metformina, avessero assunto anche altri farmaci appartenenti ad altre classi di antidiabetici, questi ultimi non hanno dimostrato influenze significative sugli esiti dell'analisi.

I risultati di questo studio indicano che l'uso di metformina si associa ad un beneficio clinicamente significativo nei pazienti con cancro alla prostata sottoposti a radioterapia. Questa è la prima evidenza clinica che metformina può migliorare gli esiti di sopravvivenza specifici del cancro alla prostata. Metformina riduce fortemente la progressione da cancro alla prostata androgeno-sensibile a CRPC. Questo studio presenta alcuni limiti: primo, è possibile che

l'analisi possa essere stata soggetta ad errore a causa di *confoundings* non caratterizzati, poiché lo studio è di tipo retrospettivo e l'uso di metformina non è una variabile randomizzata; secondo, non è stato possibile includere nell'analisi variabili importanti quali patologie concomitanti, BMI, e gravità e la durata del diabete a causa della difficoltà nel determinarle con accuratezza. Inoltre, a causa del numero limitato di pazienti trattati con metformina e degli eventi insorti, la metodologia di questa analisi non ha potuto prendere in considerazione il tempo di esposizione a metformina o al diabete.

L'uso di metformina può migliorare gli esiti di malattia valutati in questo studio (PSA-RFS, DMFS, PCSM, OS) e ridurre lo sviluppo di CRPC nei pazienti affetti da carcinoma prostatico.

Parole chiave: metformina, carcinoma prostatico, analisi retrospettiva.

Riferimenti bibliografici

Spratt DE et al. Metformin and prostate cancer: benefit for development of castration-resistant disease and prostate cancer mortality. Eur Urol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.12.004>.

Utilizzo dell'abiraterone in pazienti con cancro della prostata metastatico senza precedente chemioterapia (studio COU-AA-302)

A cura della Dott.ssa Serena Bodei

Il cancro della prostata (CaP) metastatico *castration-resistant* (secondo la definizione riportata dagli autori nell'originale, ndr), caratterizzato da crescita tumorale nonostante un livello sierico di testosterone <50 ng/dl, causa approssimativamente 258.400 morti l'anno in tutto il mondo. La morte sopravviene solitamente nei 24-48 mesi dopo l'inizio della resistenza farmacologica ed è comunemente preceduta da una sequenza di eventi associati al deterioramento della salute e al peggioramento dei sintomi.

Tra i trattamenti opzionali per i pazienti non ancora in chemioterapia esistono trattamenti ormonali di II linea che danno una buona risposta, anche se è stato dimostrato che nessuna di queste opzioni ritarda la progressione o prolunga la vita. Dopo la terapia ormonale di II linea, si procede generalmente con una chemioterapia con docetaxel, con il quale si è osservato un prolungamento della sopravvivenza. Dato l'uso limitato di chemioterapici in questi pazienti, non è ancora attuabile una terapia efficace, che ritardi o prevenga la progressione della malattia.

L'abiraterone acetato è il primo inibitore del citocromo P450c17, enzima chiave della sintesi di androgeni sia a livello testicolare che extra-gonadico. L'associazione abiraterone più basse dosi di prednisone migliora la sopravvivenza nei pazienti con CaP metastatico *castration-resistant*, che hanno già effettuato chemioterapia con docetaxel e questa terapia di combinazione è già stata approvata dalla FDA. Gli studi di fase I e II condotti in pazienti che non avevano ricevuto ancora chemioterapia hanno inoltre dimostrato un'alta percentuale di risposte di lunga durata, suggerendo che questi pazienti potrebbero avere benefici dalla somministrazione di abiraterone

In questo studio di fase III è stato valutato l'effetto dell'abiraterone in associazione a prednisone sulla sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS) valutata radiologicamente, sulla sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), sull'aumento del dolore e su altre misure clinicamente rilevanti di progressione della malattia in pazienti con CaP metastatico *castration-resistant* in progressione, senza precedente chemioterapia e che non avevano sviluppato sintomi clinicamente significativi associabili al cancro.

Si tratta di uno studio multinazionale, di fase III, in doppio cieco, controllato vs placebo. Il reclutamento si è svolto tra aprile 2009 e giugno 2010. Sono stati arruolati 1088 pazienti randomizzati a ricevere l'associazione abiraterone acetato-prednisone (546 pazienti) e placebo-prednisone (542 pazienti). Il gruppo abiraterone ha ricevuto 1 g/die di abiraterone in unica somministrazione giornaliera. Tutti i pazienti hanno ricevuto 5 mg due volte/die di prednisone. Il primo *cut-off* clinico è stato il 20 dicembre 2010 (mortalità 13%), il secondo, un anno dopo (mortalità 43%). Per tutti i pazienti, la durata media del *follow-up* è stata di 22,2 mesi. Le caratteristiche demografiche di base erano bilanciate tra i due gruppi.

I criteri di inclusione erano rappresentati da età ≥ 18 anni; diagnosi di adenocarcinoma prostatico confermato istologicamente o citologicamente; aumento del PSA in accordo con i criteri PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) o progressione radiografica nei tessuti molli o nell'osso, con o senza aumento del PSA; deprivazione farmacologica di androgeni in corso, con un livello sierico di testosterone < 50 ng/dl; valutazione ECOG* tra 0 e 1; nessun sintomo (0-1) o sintomi moderati (2-3) definiti in accordo con BPI-SF**. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi viscerali che avevano ricevuto ketoconazolo per oltre 7 giorni.

Sono stati stabiliti due *endpoint* coprimari: la PFS radiografica e la OS, definita come il tempo dalla randomizzazione alla morte per qualsiasi causa. La PFS radiografica è stata determinata da un radiologo esterno in cieco. L'assenza di progressione di lesioni ai tessuti molli è stata misurata con l'uso di CT o con MRI. Non sono stati inclusi negli *endpoint* primari le modificazioni del PSA.

Gli *endpoint* secondari erano: il tempo prima dell'uso di oppioidi per il trattamento del dolore da cancro, l'inizio di una chemioterapia citotossica, il peggioramento della valutazione ECOG, la progressione del PSA.

Altri *endpoint* comprendevano la PFS radiografica valutata dai medici dello studio e non da un radiologo in cieco, la percentuale di risposta del PSA ($\geq 50\%$ del PSA dal basale), la percentuale della risposta obiettiva in accordo con i criteri RECIST, la qualità di vita misurata in base ai reports dei pazienti sul dolore (scala BPI-SF) e sullo stato funzionale (questionario FACT-P#).

Al momento della prima analisi *ad interim*, il trattamento con abiraterone-prednisone, ha portato alla riduzione del 57% del rischio di progressione radiografica o morte (HR per abiraterone acetato-prednisone vs prednisone, 0,43; IC95%, 0,35-0,52; $p < 0,001$).

Al momento della seconda analisi *ad interim*, il tempo medio di sopravvivenza era di 16,5 mesi nel gruppo abiraterone-prednisone e di 8,3 mesi nel gruppo prednisone (HR 0,53; IC 95%, 0,45-0,62; $p < 0,001$). L'effetto del trattamento con abiraterone sull'OS è stato significativamente favorevole (tutti gli HR $< 1,0$) in tutti i sottogruppi studiati. La PFS radiografica è sì correlata positivamente con l'OS, con un coefficiente di correlazione pari a 0,72.

Il secondo *endpoint* coprimario era rappresentato dall'OS. L'analisi è stata fatta dopo che si sono osservate 333 morti (43% dei 773 eventi). Nel gruppo con prednisone sono state osservate più morti (186 su 542 pazienti [34%] vs 147 su 546 [27%]). C'è stata una diminuzione del 25% del rischio di morte nel gruppo abiraterone-prednisone (HR 0,75; IC 95%, 0,61-0,93; $p = 0,01$) indicando una forte tendenza al miglioramento; anche se il limite di significatività prefissato ($p \leq 0,001$) non è stato raggiunto con il numero di eventi osservati. L'effetto del trattamento con abiraterone è stato costantemente favorevole (tutti HR, $< 1,0$).

L'associazione abiraterone-prednisone ha abbassato il rischio di diminuzione del punteggio ECOG (di ≥ 1 punto) del 18% rispetto a prednisone (tempo di diminuzione 12,3 mesi vs 10,9; HR per il declino 0,82; IC95%, 0,71-0,94; $p = 0,005$). Il tempo medio per l'inizio della chemioterapia era di 25,2 mesi nel gruppo abiraterone-prednisone e di 16,8 mesi nel gruppo prednisone (HR 0,58; IC95%, 0,49-0,69; $p < 0,001$). Nel gruppo con abiraterone è stato osservato un significativo allungamento temporale prima dell'inizio dell'uso di oppioidi per il trattamento del dolore. Il tempo medio di progressione del PSA è stato di 11,1 mesi nel gruppo abiraterone-prednisone e di 5,6 mesi nel gruppo placebo-prednisone, con il 51% di riduzione del rischio (HR 0,49; IC95% 0,42-0,57; $p < 0,001$). La latenza temporale media prima dell'aumento del dolore è stato di 26,7 mesi nei pazienti con abiraterone-prednisone e di 18,4 mesi nei pazienti con prednisone (HR 0,82; IC95% 0,66-0,92; $p = 0,003$). I tassi di risposta del PSA e di risposta obiettiva alla terapia erano significativamente più alti nel gruppo abiraterone-prednisone. Sulla base dei dati di sicurezza ed efficacia provenienti dalla seconda analisi *ad interim*, la commissione di sicurezza ha raccomandato all'unanimità di aprire lo studio nel febbraio 2012.

Nel 48% dei pazienti con abiraterone-prednisone e nel 42% dei pazienti con prednisone sono stati osservati eventi avversi di grado 3 e 4; nel 33% e nel 26% dei pazienti sono stati riportati eventi avversi gravi e nel 4% e nel 2% dei pazienti sono stati osservati eventi avversi che hanno portato alla morte. Gli eventi avversi più comunemente riportati nel gruppo abiraterone-prednisone erano spossatezza, artralgia ed edema periferico. L'8% dei pazienti di questo gruppo e il 3% del gruppo prednisone hanno riportato eventi avversi di grado 3 e 4 classificati come epatotossici, caratterizzati soprattutto da un aumento dei livelli di aminotransferasi. Nessun paziente è morto per questi eventi avversi e la loro frequenza, in seguito

all'interruzione del trattamento, era simile in entrambi i gruppi. Nei due gruppi, gli eventi avversi che più frequentemente hanno portato alla morte sono stati quelli associati alla progressione della malattia (0.6% dei pazienti in entrambi i gruppi). Nel 19% dei pazienti del gruppo con l'associazione e nel 16% dei pazienti con prednisone solo sono stati osservati disturbi cardiaci. Nel gruppo con abiraterone-prednisone sono stati osservati più effetti tossici (la maggior parte di grado 1 o 2) associati agli effetti mineralcorticoidi: ipertensione (22% vs 13%), ipopotassiemia (17% vs 13%), ritenzione di fluidi o edema (28% vs 24%).

La valutazione dell'efficacia includeva immagini radiografiche successive per valutare la PFS radiografica (CT, RMI o scansione ossea, ogni 8 settimane durante le prime 24 settimane e dopo ogni 12 settimane) e la misurazione dei livelli di PSA. Tutti i pazienti sono stati sottoposti al monitoraggio dei livelli chimici ematici, valori ematologici, assetto della coagulazione, lipidi sierici e funzionalità renale. La sicurezza cardiaca è stata monitorata mediante ECG seriali. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro è stata misurata al basale. Gli *outcome* riportati dai pazienti sono stati valutati ad ogni visita con l'utilizzo di BPI-SF. Ogni tre visite è stato completato il questionario FACT-P.

Questo studio di fase III dimostra che i pazienti in associazione abiraterone/basse dosi di prednisone presentano una PFS radiografica doppia paragonati ai pazienti in trattamento con solo prednisone (16,5 mesi vs 8,3 mesi; HR 0,53).

Nonostante le varie terapie disponibili, la necessità è quella di trovare farmaci non tossici che possano migliorare e mantenere la qualità e la durata della vita evitando la morbilità associata con la progressione della malattia. Visti gli effetti antitumorali durevoli ed il profilo di sicurezza dell'abiraterone, sembra che questo farmaco possa essere utilizzato a lungo termine senza preoccupazione per effetti tossici pericolosi per la vita. I risultati di questo studio mostrano che l'inibizione della sintesi extragonadica di androgeni porta a benefici che superano quelli della terapia standard con prednisone, attualmente utilizzata. In aggiunta al significativo aumento della PFS radiografica, il trattamento con abiraterone è stato associato anche al miglioramento della sopravvivenza generale. L'effetto benefico dell'associazione abiraterone-prednisone sulla sopravvivenza, se confrontato col prednisone da solo, è stato dimostrato anche dal fatto che gli effetti del trattamento sono stati costantemente positivi in tutti i sottogruppi di pazienti, inclusi gli uomini più anziani e quelli con una riduzione dello stato funzionale, con dolore crescente, ed aumento della gravità della malattia. Si è osservato un più basso tasso di morte precoce in pazienti con CaP metastatico *castration-resistant* asintomatici o moderatamente sintomatici. La sicurezza dell'abiraterone in questo studio è stata simile a quella riportata precedentemente in studi condotti con abiraterone in pazienti con CaP metastatico *castration-resistant* e progressione della malattia dopo chemioterapia con docetaxel. Non è stato identificato nessun effetto tossico specifico in questa popolazione, nonostante una durata più lunga del trattamento abiraterone-prednisone. Come già accennato, le anomalie funzionali epatiche (viste tipicamente nei primi tre mesi di terapia) e gli effetti tossici cardiaci sono stati più comuni nei pazienti con abiraterone-prednisone. Le anomalie cardiache tendono a comparire più tardi. L'interruzione della terapia per tossicità è stata del 10% nei pazienti con abiraterone-prednisone e del 9% nei pazienti con solo prednisone.

I risultati dimostrano che la terapia con abiraterone in associazione a prednisone porta a significativi miglioramenti della PFS e dell'OS in pazienti con CaP metastatico *castration-resistant* che non hanno ancora effettuato chemioterapia citotossica.

Parole chiave: cancro prostatico metastatico, abiraterone acetato, RCT.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Janssen Research & Development. Alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende Farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici:

Charles J Ryan et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.

Note:

* La scala ECOG misura "l'indice della qualità della vita" ed è utilizzata per la valutazione del grado di progressione della malattia e dell'influenza della malattia sulla capacità del paziente di svolgere le attività quotidiane. Tale scala va da 0 a 5, in cui 0 indica l'assenza di disturbi, 5 indica la morte.

** Il BPI-SF è uno degli strumenti più diffusi per la valutazione del dolore determinato dal cancro. E' costituito da 15 quesiti che indagano la presenza di dolore nelle 24 ore precedenti e al momento attuale, la sua localizzazione, l'intensità, il sollievo e l'interferenza dell'esperienza dolorosa con la qualità di vita. Utilizza principalmente scale di valutazione numeriche da 0 a 10 (punteggi fino a 4 sono indicativi di un dolore che non interferisce con l'attività quotidiana, punteggi più alti si riferiscono ad un dolore che, progressivamente, impatta sulle normali abitudini di vita).

Il questionario FACT -P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) è un questionario con 12 domande, che integra per quanto riguarda il cancro della prostata la versione generale FACT -G. Il risultato finale è calcolato sulla base delle risposte. Il FACT-P discrimina tra lo stato della malattia, la malattia locoregionale o metastatica in una serie di domini, ad esclusione dello stato di benessere sociale.

Uso dei beta-bloccanti nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta: risultati di una *network meta-analysis*

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Come dimostrano i *trial* clinici, tali farmaci prolungano la sopravvivenza, prevengono le aritmie e migliorano i sintomi nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, in particolar modo nei pazienti con scompenso cronico. Tuttavia, vi sono opinioni controverse su quale sia il beta-bloccante di scelta nel trattamento di tale patologia. Le evidenze disponibili si basano su un campione ridotto di pazienti sottoposti ad un *follow-up* di breve durata, che non permettono di stabilire l'eventuale superiorità di un beta-bloccante rispetto ad un altro.

Lo scopo di questo studio è stato effettuare una *network meta-analysis* per confrontare in termini di efficacia e sicurezza i diversi beta-bloccanti utilizzati per il trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta.

La meta-analisi "a rete" è stata condotta selezionando, mediante una revisione sistematica, da Medline/Pubmed, *Web of Science*, *Embase*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Trials* e dalle linee guida di Società Scientifiche, come *American College of Cardiology*, *American Heart Association* e *European Society of Cardiology*, studi clinici randomizzati riguardanti il confronto tra un beta-bloccante e un altro beta-bloccante o un altro trattamento di confronto, in pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta. I criteri di inclusione prevedevano studi che avevano valutato i seguenti *outcome*: mortalità per tutte le cause, morte cardiovascolare, morte improvvisa, sospensione del trattamento e modifiche della frazione di eiezione ventricolare sinistra dal basale. Sono stati esclusi, invece, gli studi clinici non randomizzati, con un numero di pazienti arruolati < 100 e con un periodo di *follow-up* < 3 mesi. Sono state derivate le percentuali grezze di eventi osservati in ciascuno per costruire tabelle 2x2 con numero grezzo di eventi e della popolazione totale arruolata nel singolo studio. I risultati sono stati rappresentati in termini di *odds ratio* (OR) con un intervallo di confidenza del 95%; sono stati calcolati dalle tabelle 2x2 anche la riduzione del rischio assoluto e il numero di pazienti da trattare per prevenire il decesso (NNT). E' stata, inoltre, valutata l'influenza di studi di piccole dimensione/*bias* di pubblicazione mediante *funnel plots** e modificazione della regressione di Harbord del test di Eggers. Si è determinato ancora se i differenti dosaggi dei singoli beta-bloccanti usati in ciascuno studio potessero influire sulle misure di esito, mediante un'analisi di meta-regressione pesata. Data la variabilità nella durata dei *follow-up* in ciascuno studio, sono state valutate le percentuali delle misure di esito per 1000 anni-persona al fine di ottenere il log *Hazard ratio* di un beta-bloccante rispetto ad un altro.

Dopo aver analizzato 720 citazioni, sono stati selezionati per l'analisi 21 studi per un totale di 23.122 pazienti, trattati con atenololo, bisoprololo, bucindololo, carvedilolo, metoprololo, nebulololo o placebo/trattamento di riferimento. I pazienti coinvolti avevano un'età media di 61 anni e per il 77% erano di sesso maschile, con scompenso cardiaco di natura ischemica nel 57% dei casi, frazione di eiezione ventricolare sinistra al basale del 25% e un *follow-up* medio

di 12 mesi. Oltre al trattamento standard per lo scompenso (ad eccezione del beta-bloccante), il gruppo di controllo aveva assunto placebo in tutti gli studi, tranne che in due (dove il gruppo di controllo aveva assunto un ACE inibitore, ma non il beta-bloccante). Solo uno studio ha eseguito un confronto diretto fra carvedilolo e metoprololo tartrato, anche se limitato dal sottodosaggio del metoprololo e della sua formulazione a breve durata d'azione piuttosto che a rilascio prolungato.

La meta-analisi complessiva ha confermato una riduzione significativa della mortalità nei pazienti assuntori di beta-bloccante rispetto al gruppo di confronto (placebo o farmaco attivo) con un OR di 0,71 (95% IC: 0,64-0,80; $P < 0,001$). Tale dato era in linea con quanto osservato nella meta-analisi separata tra gli studi clinici con un *follow-up* più breve (< 12 mesi) (OR 0,57; 95% IC: 0,46-0,70) e gli studi con un *follow-up* di durata maggiore (> 12 mesi) (OR 0,70; 95% IC: 0,60-0,81). Nessun *bias* di pubblicazione è stato osservato mediante modificazione della regressione di Harbord del test di Eggers. L'analisi bayesiana ha confermato che l'assunzione del beta-bloccante riduce in maniera significativa la mortalità rispetto al placebo/terapia standard (OR 0,69; 95% IC: 0,56-0,80). In particolare, i beta-bloccanti riducono in misura significativa le morti per cause cardiovascolari, così come le morti improvvise, aumentano la frazione di eiezione in media del 4,1% e mostrano un profilo di tollerabilità simile ai trattamenti di confronto. Anche se tutti i beta-bloccanti hanno mostrato una riduzione della mortalità, l'effetto numericamente maggiore è stato osservato con il carvedilolo (OR più basso). Tuttavia, dal confronto tra i singoli beta-bloccanti, nessun farmaco ha mostrato superiorità rispetto all'altro in termini di riduzione della mortalità. Il carvedilolo ha presentato, inoltre, il miglior profilo di tollerabilità (dato dal minor numero di sospensioni del trattamento), ma ciò nonostante non è risultato statisticamente superiore agli altri beta-bloccanti. Bucindololo ha determinato il maggior aumento della frazione di eiezione ventricolare ma, anche in questo caso, senza mostrare una superiorità statistica rispetto ai farmaci della sua classe. La maggiore riduzione del rischio assoluto per mortalità è stata misurata con il carvedilolo (riduzione del 6%), con un numero di pazienti da trattare per prevenire il decesso di 15. I risultati ottenuti in termini di OR non sono stati, inoltre, inficiati dai differenti dosaggi dei singoli beta-bloccanti usati negli studi clinici, come mostrato dall'analisi di meta-regressione.

La nuova metodica di network meta-analisi ha permesso di dimostrare che la classe dei beta-bloccanti fornisce benefici evidenti in termini di riduzione della mortalità in confronto al placebo o al trattamento standard in pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta e che tali benefici (riduzione della mortalità e aumento della frazione di eiezione) persistono indipendentemente dalla durata del trattamento e dal beta-bloccante utilizzato. Si tratta, quindi, di un effetto di classe e nessun beta-bloccante risulta superiore all'altro.

Alla luce di tale conclusione, gli autori dello studio sono dell'opinione che è possibile ridurre i costi relativi alla terapia con beta-bloccante optando per la molecola della classe con minor costo. Inoltre, il profilo di tollerabilità, dato dalla percentuale di sospensioni prematura del trattamento, è risultato quantitativamente migliore per il carvedilolo (sebbene la differenza non sia risultata statisticamente significativa). Questo aspetto è cruciale nei pazienti in politerapia, poiché la non aderenza alla terapia è la causa più frequente di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca acuta, con importanti implicazioni per il trattamento clinico e la prognosi dei pazienti. Gli autori sottolineano, tuttavia, che lo studio è limitato dalla qualità e dalla quantità dei dati degli studi clinici inclusi nell'analisi. Pertanto, i risultati estrapolati andrebbero interpretati con cautela.

Nell'editoriale di accompagnamento, Mentz RJ sottolinea i vantaggi che si possono ottenere nella pratica clinica dai risultati dello studio di Chatterjee et al. Quando occorre iniziare una terapia in pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta si dovrebbe somministrare la dose più bassa di uno dei beta-bloccanti disponibili (in particolare carvedilolo, metoprololo succinato a lunga durata d'azione e bisoprololo) fino alla dose *target* usata negli studi clinici o alla massima dose tollerata. In particolare, sarebbe preferibile optare per il carvedilolo, a meno che il paziente abbia ipotensione sintomatica o aritmia ventricolare, nel qual caso, è preferibile scegliere il metoprololo succinato. Se il paziente presenta eventi avversi ad un beta-bloccante (es. spossatezza, ipotensione, problemi polmonari o sessuali), è

preferibile sostituire il farmaco con un differente beta-bloccante, monitorando la gravità dell'evento insorto. Altri aspetti importanti correlati al trattamento con beta-bloccanti devono essere ancora ulteriormente approfonditi. Ad esempio, questi pazienti sono spesso affetti anche da broncopneumopatia cronico-ostruttiva e, nonostante sembri che molti tollerino l'uso del beta-bloccante, occorre chiarire se vi è una reale differenza nell'uso dei beta-bloccanti cardioselettivi e non e se vi è una potenziale interazione con i beta-agonisti broncodilatatori.

Parole chiave: beta-bloccanti, scompenso cardiaco, network meta-analisi

Riferimento bibliografico:

Chatterjee S et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55.

Mentz RJ. β blockers for heart failure: which works best? *BMJ*. 2013 Jan 24;346:f480.

Note:

* Il funnel plot è un grafico che raffigura in ascissa i valori dei risultati di efficacia e in ordinata la precisione dei singoli trial. In assenza di publication bias la distribuzione dei valori è caratterizzata da un andamento grossolanamente gaussiano: ossia i trial di grandi dimensioni sono rappresentati all'apice della campana e i trial di piccole dimensioni alla base della stessa. In presenza di publication bias la distribuzione dei valori perde l'aspetto gaussiano. Ovviamente l'interpretazione di un funnel plot è molto condizionata dall'impressione dell'esaminatore e pertanto va integrata (ma non sostituita) dai risultati dei test statistici formali (test di Egger, test di Harbor ed altri).

Efficacia dello switch a lurasidone in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo precedentemente trattati con altri antipsicotici: studio randomizzato, in aperto, di 6 settimane

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Lurasidone è un antipsicotico di seconda generazione che ha ricevuto l'approvazione nel mese di ottobre 2010 da parte della Food and Drug Administration per il trattamento della schizofrenia (ed è in attesa di approvazione da parte dell'EMA, NdA). Il lurasidone si può differenziare da altri antipsicotici di seconda generazione per il suo profilo di legame recettoriale, con alta affinità per il recettore serotoninergico 5-HT₇, noradrenergico α_{2C} (azione antagonista), e serotoninergico 5-HT_{1A} (azione agonista parziale debole-moderata), oltre che per l'alta affinità di legame per i recettori D₂ della dopamina e 5-HT_{2A} della serotonina. Lurasidone ha una scarsa affinità per i recettori 5-HT_{2C} della serotonina, H₁ dell'istamina e M₁ dell'acetilcolina. Lurasidone è associata a minimo aumento di peso e ad alterazioni clinicamente non significative nei livelli di glucosio, lipidi, prolattina, o intervallo QT all'elettrocardiogramma.

La gestione dei pazienti affetti da schizofrenia è complessa ed è caratterizzata da una notevole eterogeneità nella risposta al trattamento: un farmaco antipsicotico che si dimostra efficace e tollerabile per una persona può essere inadeguato e non tollerato da un'altra. Lo *switch* tra i diversi farmaci antipsicotici è una condotta comunemente messa in pratica nel trattamento della schizofrenia, nel tentativo di trovare il regime ottimale per un individuo. Alcuni studi hanno esaminato i risultati dello *switch* tra i farmaci antipsicotici: il più vasto e probabilmente più noto è lo studio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness*), in cui sono stati arruolati circa 1.500 pazienti con schizofrenia; e, a seconda delle circostanze o delle ragioni dello *switch* e il farmaco che era stato sostituito, il paziente aveva *outcome* diversi.

L'obiettivo di questo studio era esaminare l'efficacia, nei pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, dello switch a lurasidone usando 3 differenti regimi posologici.

Questo studio multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli della durata di 6 settimane è stato condotto in 28 centri negli Stati Uniti ed ha arruolato soggetti con diagnosi di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo secondo i criteri del DSM IV, età ≥ 18 anni e durata di malattia ≥ 1 anno. Le condizioni di idoneità per uno *switch* erano: insufficiente efficacia e/o dubbi su sicurezza e tollerabilità, condizioni di stabilità clinica per almeno le 8 settimane precedenti definite da un punteggio ≤ 4 alla scala *Global Impressions Severity* (CGI-S)** e

dosaggio della terapia precedente rimasto stabile ($\pm 50\%$) per almeno i 28 giorni precedenti e nessuna assenza di esacerbazione di malattia per almeno 8 settimane prima dello screening. Soggetti in terapia con 2 farmaci antipsicotici (ma non di più) al momento dello screening erano considerati eleggibili, ma il trattamento con il farmaco antipsicotico considerato "secondario", doveva essere sospeso prima della randomizzazione. I soggetti inoltre dovevano essere pazienti ambulatoriali o risiedere in una struttura residenziale non per acuti. I criteri di esclusione comprendevano: la presenza di un altro disturbo di asse I o asse II o un dosaggio giornaliero durante i 28 giorni precedenti lo *screening* di farmaci antipsicotici pre-*switch* superiore a quanto segue: aripiprazolo 30 mg; asenapina 20 mg; iloperidone* 24 mg, olanzapina 20 mg, paliperidone 12 mg, quetiapina 800 mg, risperidone 8 mg o ziprasidone 160 mg; mentre nel caso di antipsicotici di prima generazione la dose non doveva essere superiore all'equivalente di 12 mg di aloperidolo. Erano inoltre esclusi soggetti con persistente mancanza di miglioramento dei sintomi psicotici nonostante adeguati trattamenti con 2 o più farmaci antipsicotici nei 12 mesi precedenti; soggetti considerati dallo sperimentatore a rischio imminente di suicidio, o gesti auto/eterolesivi, soggetti con ideazioni suicidarie al basale o che avevano tentato il suicidio nei 90 giorni prima della randomizzazione.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un periodo di *screening* di 14 giorni durante i quali hanno continuato a ricevere il loro farmaco pre-*switch*. I soggetti che hanno poi continuato a soddisfare i criteri di inclusione sono stati assegnati in modo casuale a 1 dei 3 bracci in aperto di lurasidone: (1) lurasidone 40 mg/die per 14 giorni, seguiti da un dosaggio flessibile tra 40 e 120 mg/die per 4 settimane, (2) lurasidone 40 mg/die per 7 giorni, poi 80 mg/die per 7 giorni, seguiti da dosaggio flessibile tra 40 e 120 mg/die per 4 settimane, e (3) lurasidone 80 mg/die per 14 giorni, seguiti da dosaggio flessibile tra 40 e 120 mg/die per 4 settimane. L'antipsicotico pre-*switch* veniva ridotto del 50% al 7° giorno e successivamente l'interruzione completa doveva avvenire il 14° giorno. Al momento della randomizzazione i soggetti sono stati stratificati sulla base del fatto che il farmaco antipsicotico pre-*switch* avesse proprietà sedative (olanzapina o quetiapina) o non sedative (tutti gli altri antipsicotici), per garantirne un'equa distribuzione nei 3 bracci di trattamento. Lurasidone veniva somministrato una volta al giorno alla sera, con il cibo o entro 30 minuti dopo il pasto.

Il trattamento con benztropina (fino a 6 mg/die) era consentito solo se necessario per il trattamento (non a scopo profilattico) dei sintomi extrapiramidali; potevano essere impiegati anche: biperiden (fino a 16 mg/die), triexifenidile (fino a 15 mg/die), o difenidramina (fino a 100 mg/die). Era ammesso anche il trattamento con propranololo (fino a 120 mg/die), se necessario per l'acatisia. L'uso concomitante di lorazepam, temazepam o zolpidem era permesso nel corso dello studio a discrezione del ricercatore con le seguenti limitazioni: lorazepam fino a 4 mg/die per i sintomi di ansia o agitazione; zolpidem (≤ 10 mg/die), zolpidem a rilascio prolungato ($\leq 12,5$ mg/die), temazepam (≤ 30 mg/die), eszopiclone* (≤ 3 mg/die), e zaleplon (≤ 10 mg/die) potevano essere somministrati per l'insonnia al momento di coricarsi, se necessario. I pazienti potevano essere trattati con qualsiasi stabilizzatore dell'umore (ad esempio, litio, valproato, e lamotrigina) o antidepressivo, a discrezione del ricercatore. Erano proibiti potenti induttori o inibitori dell'enzima CYP3A4 in tutte le fasi dello studio, così come erano proibiti integratori fitoterapici (ad es., Ginkgo biloba, kava, e erba di San Giovanni); gli interventi psicoterapeutici e psicosociali erano invece consentiti.

L'*outcome* primario (efficacia) è stato il tempo al fallimento del trattamento, definito come qualsiasi circostanza di insufficiente risposta clinica, esacerbazione della malattia di base, o la sospensione causa di un evento avverso. Gli *outcome* secondari includevano: il tempo alla sospensione per qualsiasi motivo (interruzione per tutte le cause); incidenza di eventi avversi e le variazioni rispetto al basale di peso, indice di massa corporea, circonferenza vita, assetto lipidico, glicemia a digiuno, emoglobina glicosilata, insulinemia, proteina C-reattiva, prolattina, e punteggi alle seguenti scale di valutazione: Anormale Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Barnes Akathisia Scale (BAS), Simpson-Angus Scale (SAS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), CGI-S, Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Columbia Suicide Severity Rating Scale**.

Sono stati reclutati un totale di 377 soggetti, di cui 244 (64,7%) randomizzati: 74 sono stati assegnati a lurasidone 40 mg/die nelle settimane 1 e 2; 88 a ricevere 40 mg/die per una settimana seguiti da 80 mg/die nella settimana 2; 82 a ricevere 80 mg/die nelle settimane 1 e 2. Quattro soggetti erano stati randomizzati ma non hanno ricevuto il farmaco in studio (3 hanno ritirato il consenso e 1 è stato ricoverato in ospedale prima della prima

somministrazione).

Nella popolazione in studio, omogenea per caratteristiche demografiche e cliniche di base, 86/240 pazienti (35,8%) erano stati precedentemente trattati con un antipsicotico sedativo (olanzapina o quetiapina), mentre 154/240 pazienti (64,2%) erano stati trattati con un antipsicotico non sedativo. Lurasidone 40, 80, e 120 mg/die sono stati il dosaggio quotidiano rispettivamente per 51 (21,3%), 119 (49,6%), e 70 (29,2%) dei soggetti. La percentuale di soggetti randomizzati che ha completato 2 settimane e che stava ancora ricevendo lurasidone in monoterapia all'*endpoint* dello studio erano 192/224 (85,7%). L'*endpoint* primario non ha mostrato differenze statisticamente o clinicamente significative tra i 3 gruppi di trattamento. Un totale di 19 soggetti (7,9%) ha avuto fallimento del trattamento e un totale di 42 soggetti (17,5%) ha interrotto il trattamento. I tempi di fallimento del trattamento differivano numericamente tra i soggetti che avevano precedentemente ricevuto un antipsicotico sedativo rispetto a quelli che ne avevano ricevuto uno non sedativo: 10/86 (11,6%) vs 9/154 (5,8%), rispettivamente.

L'*endpoint* secondario, il tempo di interruzione per tutte le cause, differiva in modo significativo per coloro che avevano precedentemente ricevuto un antipsicotico sedativo rispetto a quelli che ne avevano uno non sedativo: 21/86 (24,4%), vs 21/154 (13,6%).

I tassi di effetti avversi emergenti dal trattamento erano: nausea 13,8%, insonnia 12,9%, acatisia 12,5%, cefalea 9,6%, vomito 7,1%, sonnolenza 6,7%, secchezza delle fauci 5,8%. Sono state osservate differenze dei tassi tra i soggetti che in precedenza erano trattati con un antipsicotico sedativo rispetto a quelli che avevano ricevuto un antipsicotico non sedativo. Ad esempio, l'insonnia si è registrata per 16/86 (18,6%) vs 15/154 (9,7%) dei soggetti, astenia 7/86 (8,1%) vs 3/154 (1,9%), vomito 8/86 (9,3%) vs 9/154 (5,8%), sonnolenza 3/86 (3,5%) vs 13/154 (8,4%), sedazione 2/86 (2,3%) vs 8/154 (5,2%), acatisia 12/86 (14%) vs 18/154 (11,7%), e l'ansia 5/86 (5,8%) vs 4/154 (2,6%). La sospensione a causa di un evento avverso è stata osservata in 16/240 (6,7%) dell'intero campione, ma è stata evidenziata in 10/86 (11,6%) vs 6/154 (3,9%) per i soggetti che avevano ricevuto un antipsicotico sedativo rispetto ad un antipsicotico non sedativo. Dei soggetti che hanno interrotto il trattamento per gli effetti avversi le cause sono state: riacutizzazione della malattia di base (n = 2), insonnia (n = 3), ansia (n = 1), acatisia (n = 1), nausea (n = 1), addominalgie (n = 1) e vomito (n = 1) nel gruppo di pazienti precedentemente trattati con un antipsicotico sedativo; esacerbazione della patologia di base (n = 2), sonnolenza (n = 1), debolezza muscolare (n = 1), disforia (n = 1), e agitazione (n = 1) nel gruppo di pazienti che erano stati trattati con un antipsicotico non sedativo. Eventi avversi gravi emergenti dal trattamento non sono stati comuni (5 soggetti, 2,1%): 3 (4,2%) erano in trattamento con lurasidone 40 mg/die per le 2 settimane e 2 (2,3%) con lurasidone 40 mg/die per la prima settimana seguiti da 80 mg; non c'erano invece eventi avversi gravi nel gruppo di trattamento lurasidone 80 mg/die. Un soggetto (1,2%) apparteneva al sottogruppo di precedente terapia con antipsicotico sedativo e 4 soggetti (2,6%) al sottogruppo antipsicotico non sedativo. Non ci sono stati decessi durante lo studio. I cambiamenti dal basale riguardo al peso, al profilo metabolico, e ai valori di prolattina non sono stati clinicamente rilevanti. Il ricorso a terapie con farmaci anticolinergici è stato osservato in 43 soggetti (17,9%): di questi 11 (4,6%) avevano una specifica indicazione di acatisia. β -bloccanti sono stati utilizzati per la medesima indicazione in 3 soggetti (1,3%). L'uso concomitante di benzodiazepine variava da 38 a 41 soggetti (15,8% - 17,1%), nelle 6 settimane di lo studio. Tra i pazienti che avevano ricevuto un antipsicotico pre-*switch* sedativo, l'uso di benzodiazepine variava tra 12 e 14 soggetti (14,0% - 16,3%), mentre tra i pazienti che avevano un antipsicotico non sedativo pre-*switch*, l'uso di benzodiazepine variava tra 26 e 28 soggetti (16,9% - 18,2%). L'uso concomitante di zolpidem è stato osservato in 44 soggetti (18,3%). La Columbia Suicide Severity Rating Scale ha rilevato in 2/235 soggetti (0,9%) la comparsa di ideazione suicidaria (nessuno con gravi ideazione suicidaria), 2/235 (0,9%) con un peggioramento dell'ideazione suicidaria e 0/235 con comparsa di comportamento suicidario o franco tentativo di suicidio. Le variazioni medie dei punteggi alle scale PANSS, CGI-S dal basale all'*endpoint* erano simili in tutti i gruppi randomizzati. Tra tutti i soggetti, le variazioni medie nei punteggi sono stati i seguenti: totale PANSS -5,8; CGI-S -0,3; e CDSS -1,3.

Le limitazioni di questo studio, denunciate dagli autori stessi, riguardano innanzitutto la durata: 6 settimane, non possono essere sufficientemente lunghe per catturare l'intera gamma di cambiamenti post-*switch* sia per la sicurezza che per i parametri di efficacia. Le differenze tra i gruppi nell'*outcome* primario potrebbero essere state influenzate dalla consapevolezza

dello sperimentatore che tutti i soggetti sono stati trattati in aperto con lurasidone. È poi ipotizzabile che alcuni singoli soggetti avrebbero beneficiato di una titolazione più lunga, ma ciò non era praticabile nel contesto di uno studio a breve termine. È inoltre difficile interpretare un miglioramento in efficacia del trattamento in assenza di un gruppo di controllo parallelo.

Lo switch a lurasidone può essere realizzato con successo iniziando con 40 mg/die per 2 settimane, o 80 mg/die per 2 settimane, o 40 mg/die per 1 settimana seguito da 80 mg/die la seconda settimana, in assenza di differenze clinicamente significative in termini di tempo al fallimento del trattamento, interruzione del trattamento per tutte le cause, eventi avversi, variabili metaboliche o differenze nei punteggi globali alle scale di valutazione. Le proprietà dell'antipsicotico antecedente lo switch possono influenzare l'incidenza di eventi avversi.

Lo *switch* dovrebbe quindi essere adattato al singolo individuo, prestando in particolar modo attenzione alla comparsa di insonnia nei soggetti che erano in trattamento con un antipsicotico sedativo prima dello *switch* a lurasidone.

Parole chiave: schizofrenia, lurasidone, studio randomizzato a gruppi paralleli.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da Sunovion Pharmaceutical Inc. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

McEvoy J. P., et al. Effectiveness of Lurasidone in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Switched From Other Antipsychotics: A Randomized, 6-Week, Open-Label Study. *J Clin Psychiatry* 2013

Note:

- Farmaco non in commercio in Italia

** Scale di valutazione utilizzate:

Anormale Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS): scala di valutazione clinica a 12 item, progettata allo scopo di valutare la gravità delle discinesie con particolare attenzione ai movimenti orofacciali, degli arti e ai movimenti del tronco, in pazienti in trattamento con farmaci neurolettici. Gli item supplementari valutano la gravità globale della malattia, l'incapacità funzionale ed il livello di consapevolezza dei movimenti del paziente e il grado di distress associato a tali elementi.

Barnes Akathisia Scale (BAS): scala di valutazione utilizzata per valutare presenza e severità dell'acatisia secondaria a trattamento farmacologico. Include sia una valutazione oggettiva che soggettiva, entrambe con punteggi da 0 a 3, oltre a una valutazione clinica globale dell'acatisia fatta su una scala da 0 a 5

Simpson-Angus Scale (SAS): scala a 10 items, focalizzati sulla rigidità piuttosto che sulla bradicinesia e non valutano la rigidità o il rallentamento soggettivi. I punteggi vanno da 0 a 4.

Positive and Negative Schizophrenic Syndrome Scale (PANSS): scala di valutazione sintomatologica per i pazienti affetti da schizofrenia: è composta da 30 elementi suddivisi in 3 distinti gruppi: sintomi positivi, sintomi negativi e sintomi patologici generali.

Clinical global impressions-Severity of Illness scale (CGI-S): una scala per la valutazione della severità dei sintomi del paziente, in cui i punteggi sono: 0= non valutato; 1= normale, non malato; 2= borderline; 3= lievemente malato; 4= moderatamente malato; 5= marcatamente malato; 6= severamente malato; 7= fra i pazienti più malati.

Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS): scala di valutazione a 9 item: Umore depresso, Perdita di speranza, Autosvalutazione, Idee di riferimento, Colpa patologica, Aggravamento mattutino, Risveglio precoce, Suicidio e Depressione osservata. Impiegata per la valutazione della gravità dei sintomi depressivi nei soggetti schizofrenici, sia in fase di remissione che di ricaduta, indipendentemente dai sintomi negativi, positivi ed extrapiramidali.

Efficacia e sicurezza della QVA149 in confronto all'associazione salmeterolo + fluticasone in pazienti con BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO): lo studio ILLUMINATE

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La QVA149 è un'associazione a dose fissa di indacaterolo (un *Long-Acting β_2 -Agonist*: LABA)+ glicopirronio¹ (un *Long-Acting Muscarinic-Antagonist*: LAMA) in fase di sviluppo come broncodilatatore duale per il trattamento della BPCO.

Lo studio ILLUMINATE, multicentrico (93 centri in 10 paesi), randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, ha confrontato la QVA149, somministrata una sola volta al giorno, all'Associazione Salmeterolo+Fluticasone (ASF), somministrata due volte al giorno.

Sono stati arruolati pazienti di età ≥ 40 anni, fumatori o ex-fumatori (almeno 10 pacchetti di sigarette/anno), con *Forced Expiratory Volume in 1 second* (FEV_1) pari al 40-80% del volume previsto e rapporto FEV_1 post-broncodilatatore/*Forced Vital Capacity* (FVC) $< 0,70$. Sono stati esclusi i pazienti con esacerbazioni della BPCO, che hanno richiesto il trattamento con antibiotici, glucocorticoidi sistemici o il ricovero nell'anno precedente la randomizzazione. I pazienti arruolati sono stati randomizzati 1:1 a ricevere QVA149 110/50 μg (somministrato tramite l'inalatore *Breezhaler*[®]) o ASF 50/500 μg (somministrato tramite l'inalatore *Accuhaler*[®]). Le somministrazioni sono state effettuate al mattino tra le 08.00 e le 10.00 (entrambi gli inalatori) e 12 h dopo (solo *Accuhaler*[®]). Inalatori di salbutamolo sono stati forniti come *rescue medication* nel corso dello studio. Prima del periodo di *run-in* sono state eseguite le misure spirometriche necessarie a valutare l'eleggibilità del paziente e il valore della FEV_1 post-broncodilatatore (60 min dopo l'inalazione sequenziale di ipratropio bromuro 84 μg e salbutamolo 400 μg). In seguito, i pazienti sono stati rivalutati alla randomizzazione (il giorno 1) e alle settimane 6, 12, 18 e 26. Nel corso delle visite del *follow-up* sono stati misurati il FEV_1 e la FVC: il giorno 1 e le settimane 12 e 26, a 45 e 15 min pre-dose e a 5, 30 min, 1, 2, 4, 8 e 12 h post-dose; le settimane 6 e 18, a 45 e 15 min pre-dose e a 30 min e 1 h post-dose. Il giorno 1 e le settimane 12 e 26 sono state eseguite misurazioni spirometriche seriali di 12 h. Il giorno 1 e le settimane 12 e 26 i ricercatori hanno valutato la dispnea tramite il *transition dyspnea index*² e i pazienti lo stato di salute tramite il *St George's Respiratory Questionnaire for COPD patients* (SGRQ-C)³. Durante ogni visita sono stati registrati gli eventi avversi (EA) e i segni vitali. Il giorno 1 e la settimana 26 sono stati eseguiti gli elettrocardiogrammi (ECG), gli esami ematici e urinari. I pazienti con esacerbazione della BPCO da moderata a severa hanno interrotto il trattamento e sono usciti dallo studio.

L'*endpoint* primario è stato dimostrare la superiorità del trattamento con QVA149 vs quello con ASF, in termini di *Area Under the Curve* 0-12 h del FEV_1 post-dose standardizzato (AUC_{0-12h} FEV_1) dopo 26 settimane. Gli *outcome* secondari hanno compreso il FEV_1 pre-dose (come media dei valori misurati a 45 e a 15 min pre-dose), i picchi del FEV_1 , la AUC_{0-12h} FVC, i picchi della FVC, la FVC pre-dose, i dati della spirometria seriale, i punteggi focali del *transition dyspnea index*, i punteggi totali del SGRQ-C, l'impiego di *rescue medication* e i sintomi clinici riferiti dal paziente e registrati la mattina e la sera. La sicurezza è stata valutata registrando gli EA, i segni vitali e i risultati degli esami ematici e urinari.

Il primo paziente è stato arruolato il 25 marzo 2011, mentre l'ultimo ha completato lo studio il 12 marzo 2012. Sono stati randomizzati 523 pazienti e 522 (QVA149 n=258; ASF n=264) sono stati considerati per l'analisi (un paziente per errore non ha ricevuto alcun trattamento e perciò è stato escluso dall'analisi). Hanno completato lo studio 432 pazienti: 83% gruppo QVA149 vs 82,2% gruppo ASF. Le ragioni principali d'interruzione sono state gli EA e il ritiro del consenso. Al basale le caratteristiche dei pazienti sono risultate ben bilanciate tra i gruppi: età media ~ 63 anni; percentuale di maschi $\sim 71\%$; percentuale di bianchi $\sim 89\%$; durata della BPCO ~ 7 anni; percentuale di pazienti con BPCO moderata $\sim 80\%$; percentuale di utilizzatori al basale di glucocorticoidi inalatori (GI) $\sim 35\%$; fumatori $\sim 48\%$; FEV_1 medio pre-broncodilatatore $\sim 1,5$ l, FEV_1 medio post-broncodilatatore $\sim 1,7$ l; FEV_1 percentuale pre-broncodilatatore prevista $\sim 51\%$, FEV_1 percentuale post-broncodilatatore prevista $\sim 60\%$; reversibilità del FEV_1 percentuale post-broncodilatatore $\sim 20\%$; media del FEV_1 /FVC post-broncodilatatore ~ 50 .

Durante lo studio l' AUC_{0-12h} FEV_1 è risultata significativamente ($p < 0,0001$) maggiore nel gruppo QVA149 vs quello ASF [differenze dei valori medi al giorno 1, 0,073 l (IC 95% 0,051-0,096 l),

alla settimana 12, 0,123 l (0,090-0,155 l) e a quella 26, 0,138 l (0,100-0,176 l)]. Anche i FEV₁ pre-dose sono risultati significativamente ($p < 0,0001$) maggiori per il gruppo QVA149 vs quello ASF [alla settimana 12, 0,092 l (0,059-0,125 l) e alla settimana 26, 0,103 l (0,065-0,141 l)]. Al giorno 1 e alle settimane 12 e 26, nel gruppo QVA149 vs quello ASF sono stati rilevati valori significativamente ($p < 0,0001$) maggiori dei picchi del FEV₁ [rispettivamente, 0,066 l (0,043-0,089 l), 0,145 l (0,112-0,179 l) e 0,155 l (0,115-0,194 l)]. I risultati analizzati per i sottogruppi definiti per età, genere sessuale, *status* di fumatore, severità della BPCO e impiego al basale di GI sono risultati confrontabili a quelli dell'intera coorte. Al giorno 1 e alle settimane 12 e 16, il QVA149 ha prodotto una rapida broncodilatazione: in confronto all'ASF i valori medi del FEV₁ sia 5 min sia 30 min post-dose sono risultati significativamente ($p < 0,0001$) maggiori. Al giorno 1 e alle settimane 12 e 26 i dati della spirometria seriale hanno dimostrato un miglioramento del FEV₁ significativamente maggiore nel gruppo QVA149 vs quello ASF ($p < 0,0001$ per tutti i punti). Alle settimane 12 e 26 anche la FVC è stata significativamente maggiore nel gruppo QVA149 vs quello ASF ($p < 0,0001$ per tutti i tempi). Alle settimane 12 e 26, rispetto alla ASF, il QVA149 ha prodotto un significativo miglioramento della AUC_{0-12h} FVC, del picco della FVC e della FVC pre-dose ($p < 0,0001$ per tutti i parametri). Alla settimana 26, rispetto all'ASF, il QVA149 ha migliorato significativamente i punteggi focali del *transition dyspnoea index* e la differenza tra i trattamenti è stata di 0,76 punti (0,26-1,26; $p = 0,0031$). Alla settimana 26, il 67,5% dei pazienti nel gruppo QVA149 e il 56,6% di quelli nel gruppo ASF hanno avuto un aumento ≥ 1 punto del punteggio (*odds ratio* 1,56; 1,01-2,42; $p = 0,046$). Nel corso dello studio i punteggi totali SGRQ-C non sono risultati statisticamente differenti tra i due gruppi, ma per entrambi è stata dimostrata una diminuzione dal basale (da ~42 punti a ~35 punti), ad indicare un miglioramento dello stato di salute. Alla settimana 26, l'impiego della *rescue medication* è stato significativamente inferiore nel gruppo QVA149 vs quello ASF ($p = 0,019$). In generale, la diminuzione dei punteggi dei sintomi non è stata significativamente differente tra i due gruppi, ma nel corso delle 26 settimane la percentuale di giorni senza sintomi diurni è stata significativamente maggiore nel gruppo QVA149 (differenza tra i valori medi 2,50, $p = 0,049$).

L'incidenza degli EA è stata comparabile tra i due gruppi. I soli EA riferiti da $>10\%$ dei pazienti in entrambi i gruppi sono stati le esacerbazioni della BPCO e le naso-faringiti. Molti casi di peggioramento della BPCO sono stati di severità modesta (gruppo QVA149, $n = 26$; gruppo ASF $n = 41$). Solo nel gruppo ASF sono state registrate polmoniti confermate dalla radiografia del torace ($n = 4$). Il *back-pain* da modesto a moderato e le infezioni batteriche delle vie aeree superiori sono stati più comuni nel gruppo QVA149 vs quello ASF. Gli EA che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati più frequenti nel gruppo ASF vs quello QVA149; il peggioramento della BPCO è risultato l'EA che più comunemente ha portato all'interruzione del trattamento (QVA149 6,2% vs ASF 7,6%). L'incidenza di EA seri è stata simile tra i due gruppi. Un paziente nel gruppo ASF è deceduto per cause cardiovascolari (morte improvvisa).

In pazienti con BPCO da moderata a severa, rispetto all'ASF somministrato due volte al giorno, la QVA149 somministrata una sola volta al giorno, produce un miglioramento sostenuto statisticamente e clinicamente significativo della funzione polmonare che si accompagna a un significativo beneficio sintomatico. I risultati indicano il potenziale della broncodilatazione duale come opzione di trattamento per i pazienti con BPCO senza esacerbazioni dei sintomi.

È stato dimostrato che sia i LABA sia i LAMA diminuiscono i sintomi, migliorano la funzione polmonare e lo stato di salute e diminuiscono le esacerbazioni della BPCO. Effetti simili sono stati descritti per le associazioni LABA+GI. Esistono inoltre studi che hanno messo a confronto monoterapie con LABA o LAMA e LABA-GI. Nonostante questi studi suggeriscano che nella BPCO le associazioni LABA-GI esercitino effetti additivi e superiori a quelli delle monoterapie, una recente *Cochrane review*, che ha confrontato le evidenze pubblicate sulle associazioni LABA-GI vs LABA nella BPCO, ha messo in discussione la superiorità delle terapie di associazione (Nannini et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD006829). I risultati dello studio ILLUMINATE indicando la superiorità dell'associazione a dosi fisse LABA+LAMA vs LABA-GI sulla funzione polmonare e sui sintomi. I risultati di questo studio supportano l'impiego di uno o più broncodilatatori *long-acting* senza GI nella gestione dei pazienti con BPCO da moderata a severa: una strategia suggerita nel 2011 dalla *Global Initiative for Chronic*

Obstructive Lung Disease (GLOD; http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_report_2011_Feb21.pdf). Ulteriori studi sono però necessari per valutare le associazioni a dosi fisse LABA+LAMA in pazienti con BPCO più severa o con esacerbazioni di malattia, per i quali è attualmente raccomandato l'impiego dei GI. Un ulteriore beneficio della QVA149 è la singola somministrazione giornaliera, che semplificando il trattamento, potrebbe aumentare l'aderenza alla terapia, un elemento cruciale in caso di terapia cronica.

Nell'editoriale di accompagnamento Donald P. Tashkin sottolinea l'importanza dei risultati dello studio ILLUMINATE. Egli però evidenzia che esso non ha valutato l'efficacia comparativa delle associazioni in pazienti con ostruzione delle vie aeree da moderata a severa e storia di esacerbazioni negli anni precedenti. Pertanto, sono necessari ulteriori studi che confrontino l'efficacia e la sicurezza dei broncodilatatori inalatori duali vs le associazioni LABA+GI in pazienti con BPCO da moderata a severa e storia di esacerbazioni, per i quali le associazioni LABA-GI sono oggi la prima scelta. Inoltre, dato che alcuni pazienti con BPCO severa potrebbero non rispondere adeguatamente alla terapia duale con LABA+LAMA o LABA+GI, saranno necessari altri studi che valutino l'efficacia e la sicurezza delle associazioni triple LABA+LAMA+GI, in confronto a quelle duali. Infine, in futuro, lo sviluppo di singole molecole dotate di proprietà di *Muscarinic Antagonist* e β_2 -*Agonist* (MABA) potrebbe semplificare la "creazione" di associazioni triple (es., MABA+GI) in un unico e conveniente dispositivo d'inalazione.

Parole chiave: associazione indacaterolo+glicopirronio, broncopneumopatia cronica ostruttiva, studio di fase 3.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da Novartis Pharma AG e alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche o di avere rapporti professionali con aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Vogelmeier et al. Efficacy and safety of once-day QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. doi:10.1016/S2213-2600(12)70052-8.

Tashkin DP. Future of fixed-dose longacting β_2 -agonist and antimuscarinic combination therapy in COPD. *Lancet Respir Med*. doi:10.1016/S2213-2600(12)70055-3.

Note:

¹ Il glicopirronio bromuro è anche noto con la sigla NVA237 [NdA].

² E' un questionario per la misura dei cambiamenti rispetto al basale nella severità della dispnea. Si compone di 24 *item* e il punteggio è compreso da -3 (deterioramento maggiore) a +3 (miglioramento maggiore).

³ E' un questionario progettato per misurare l'impatto percepito dai pazienti della malattia sullo stato di salute, sulla vita quotidiana e sul benessere. Si compone di 50 *item* e il punteggio (da 0 a 100) indica una limitazione maggiore per valori crescenti.

Efficacia e sicurezza della combinazione di ezetimibe/simvastatina paragonata ad una strategia terapeutica intensificata con ipolipemizzanti in soggetti diabetici con o senza sindrome metabolica

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Nei pazienti affetti da diabete e sindrome metabolica (MetS), che presentano un rischio maggiore d'insorgenza di patologie o eventi cardiovascolari (CVD, Cardiovascular Disease), si associa spesso un profilo dislipidemico caratterizzato da elevati livelli di trigliceridi, apolipoproteina (Apo) B e LDL-C (colesterolo LDL, *low-density lipoprotein*) e bassi livelli di HDL-C (Colesterolo HDL, *high-density lipoprotein*). Per raggiungere il *target* lipidico raccomandato dalle linee guida, è necessario utilizzare una terapia combinata o intensificare la terapia con statine. Ezetimibe è un inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo. Diversi studi e meta-analisi hanno dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe alla statina vs la

statina in monoterapia ha ridotto significativamente LDL-C. Nello studio VYMET (*Vytorin in Metabolic Syndrome study*), il trattamento con una combinazione di ezetimibe/simvastatina ha ridotto significativamente i livelli di LDL-C, non-HDL-C, colesterolo totale e Apo B rispetto ad atorvastatina in monoterapia. Tuttavia, evidenze scientifiche che confermano gli effetti di un'associazione ezetimibe/simvastatina in una popolazione di soggetti con diabete e MetS

L'obiettivo primario è stato valutare l'efficacia di uno switch di trattamento a ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs dose doppia di statina basale in soggetti diabetici raggruppati in base alla presenza o assenza di MetS. L'obiettivo secondario è stato comparare ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs switching a rosuvastatina 10 mg nello stesso sottogruppo di soggetti.

Questa è un'analisi post hoc* di uno studio randomizzato, doppio cieco, della durata di 12 settimane in soggetti diabetici con o senza MetS. I soggetti sono stati inclusi se presentavano almeno 3 dei seguenti criteri di inclusione: BMI (Body Mass Index) ≥ 30 Kg/m²; trigliceridi ≥ 150 mg/dl; HDL-C < 40 mg/dl (uomini) e < 50 mg/dl (donne); diagnosi di ipertensione o pressione sistolica ≥ 85 mmHg o assunzione di farmaci antipertensivi; diagnosi di diabete di tipo 2 o alterata glicemia a digiuno o assunzione di farmaci per l'iperglicemia. Lo studio è stato condotto tra Giugno 2009 e Marzo 2011 in 86 centri in Austria, Bulgaria, Cile, Costa Rica, Croazia, Egitto, Estonia, Germania, Grecia, Ungheria, Italia, Lettonia, Lituania, Perù, Portogallo e USA. Sono risultati eleggibili soggetti non asiatici maschi o femmine di età ≥ 18 e < 80 anni, con diabete mellito di tipo 1 o 2 e sintomatica/evidente CVD. Criteri di esclusione sono stati: razza asiatica; patologie endocrine o metaboliche; la presenza di una delle seguenti patologie non controllate o di recente insorgenza: diabete, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, patologie digestive e malassorbimento intestinale; assunzione di sostanze agenti sui lipidi, potenti inibitori del CYP3A4, succo di pompelmo, corticosteroidi sistemici, ciclosporine, danazolo, acido fusidico, warfarin. Dopo un periodo di *run-in* di 6 settimane in trattamento con simvastatina 20 mg o atorvastatina 10 mg, i soggetti eleggibili per lo studio sono stati randomizzati in rapporto 2:1:2 a ezetimibe/simvastatina 10/20 mg e il placebo, statina al doppio del suo dosaggio basale (simvastatina 40 mg o atorvastatina 20 mg) e il placebo o *switched* a rosuvastatina 10 mg e il placebo corrispondente per 6 settimane. L'*endpoint* primario dello studio è stato l'efficacia del trattamento con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs un dosaggio di statine doppio rispetto al basale. L'*endpoint* secondario è stato la valutazione dell'efficacia tra ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs rosuvastatina 10 mg. L'*endpoint* di efficacia è stata la percentuale di cambiamenti rispetto al basale in LDL-C, colesterolo totale, trigliceridi, HDL-C, non-HDL-C, Apo B, Apo A-I e la proteina C reattiva altamente sensibile (hs-CPR), il rapporto colesterolo LDL/HDL, colesterolo totale/HDL e non-HDL/HDL e Apo B/Apo A-I. Sono stati randomizzati 808 pazienti, 617 (76,4%) con MetS e 191 (23,7) senza MetS. Nel sottogruppo di soggetti con MetS, 242 (39,3%) sono stati randomizzati a ezetimibe/simvastatina 10/20 mg, 120 (19,4%) ad una dose doppia di statina basale e 255 (41,3%) a rosuvastatina 10 mg. Nel sottogruppo di soggetti senza MetS, 80 (41,9%) sono stati randomizzati a ezetimibe/simvastatina 10/20 mg, 42 (22,0%) ad una dose doppia di statina basale e 69 (36,1%) a rosuvastatina 10 mg. In entrambi i sottogruppi, la media quadratica minima (LS mean, *least square mean*)** dei cambiamenti percentuali dal basale in LDL-C è stata maggiore nei soggetti che assumevano ezetimibe/simvastatina 10/20 mg paragonato alla dose doppia di statina basale e numericamente maggiore vs lo *switching* a rosuvastatina 10 mg. Nei soggetti con MetS, i cambiamenti percentuali in LS mean (IC95%) dal basale in LDL-C sono stati -22,49% (-25,68; -19,30), -9,64% (-14,18; -5,11) e -19,20% (-22,32; -16,09) con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg, con dose doppia di statina e con rosuvastatina 10 mg, rispettivamente. Nei soggetti senza MetS, i cambiamenti percentuali in LS mean (IC95%) dal basale in LDL-C sono stati -25,14% (-31,28; -19,00), -4,75% (-12,97; 3,47) e -19,75% (-26,38; -13,12) con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg, con dose doppia di statina e con rosuvastatina 10 mg, rispettivamente. Più soggetti con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg (MetS:51,9%; no MetS:62,3%) hanno raggiunto il target lipidico di LDL-C < 70 mg/dl comparati al trattamento con dose basale doppia di statine (MetS:29,1%; no MetS:21,4%) o con *switching* a rosuvastatina 10 mg (MetS:43,8%; no MetS:37,9%). In entrambi i sottogruppi, è stato raggiunto il target di non-LDL-C < 100 mg/dl con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg (MetS:53,2%; no MetS: 68,8%) paragonati al trattamento con dose basale doppia

di statine (MetS:29,9%; no MetS:33,3%) o con *switching* a rosuvastatina 10 mg (MetS:40,6%; no MetS:62,1%). Più soggetti hanno avuto una Apo B < 80 mg/dl con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg (MetS:44,9%; no MetS:55,8%) paragonati a dose basale doppia di statine (MetS:26,5%; no MetS:33,3%) o con *switching* a rosuvastatina 10 mg (MetS:35,1%; no MetS:51,5%). Nei soggetti senza MetS, i cambiamenti percentuali dal basale in colesterolo totale e Apo B sono stati numericamente maggiori in soggetti trattati con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs rosuvastatina 10 mg, e il non-HDL-C è risultato simile tra i 2 gruppi. Tutti i soggetti senza MetS hanno presentato un lieve decremento in Apo A-I indipendentemente dal trattamento, sebbene i soggetti in trattamento con dose doppia di statina basale hanno presentato una maggiore riduzione vs ezetimibe/simvastatina 10/20 mg. I profili di sicurezza e tollerabilità sono stati simili tra i gruppi di trattamento. Nel sottogruppo di soggetti con MetS, il 9,5, 8,3 e 7,5% dei soggetti ha avuto ≥1 evento avverso (Adverse Event, AE) nel gruppo ezetimibe/simvastatina, nel gruppo in dose doppia di statina basale e nel gruppo rosuvastatina, rispettivamente. Quattro pazienti del gruppo ezetimibe/simvastatina e 3 soggetti del gruppo in dose doppia di statina basale hanno interrotto il trattamento a causa di un AE; per ciascun gruppo, 2 AE sono stati ritenuti correlati al farmaco. Sono stati raccolti, rispettivamente, 6 (2,5%), 1 (0,1%) e 4 (1,6%) *reports* di AE gastrointestinali in soggetti in trattamento con ezetimibe/simvastatina, con dose doppia di statina basale e con rosuvastatina; 3 (1,2%) *report* di AE epatite-correlati in soggetti trattati con rosuvastatina. Nei soggetti senza MetS, il 12,7; 7,1 e 13,2% ha avuto ≥1 AE nel gruppo ezetimibe/simvastatina, nel gruppo in dose doppia di statina basale e nel gruppo rosuvastatina, rispettivamente. Hanno interrotto il trattamento a causa di AE, 3 soggetti trattati con ezetimibe/simvastatina e 1 con rosuvastatina. Sono stati raccolti 4 (5,1%) e 3 (4,4%) *report* di AE gastrointestinali in soggetti in trattamento con ezetimibe/simvastatina e rosuvastatina, rispettivamente e 1 (1,5%) *report* di AE epatite-correlato in soggetti trattati con rosuvastatina. I risultati di questa analisi *post hoc* confermano *report* precedenti che hanno dimostrato che l'associazione di ezetimibe con una statina è una potenziale opzione terapeutica in grado di migliorare il profilo lipidico più di un trattamento con statine in monoterapia e di consentire di raggiungere un *target* di LDL-C individuale più basso in pazienti con MetS e diabete. Tuttavia, studi clinici sono attualmente in corso per valutare gli *outcome* CVD in soggetti trattati con ezetimibe aggiunto ad una statina.

I risultati di questo studio mostrano che uno *switching* ad un trattamento con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg è stato più efficace nel ridurre i valori di colesterolo LDL, colesterolo totale e Apo B vs una dose doppia di statina basale o uno *switching* a rosuvastatina 10 mg, indipendentemente dalla presenza di MetS.

Parole chiave: ezetimibe, statine, sindrome metabolica, analisi *post hoc*.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato supportato da Merck Sharp & Dohme Corp. Alcuni autori sono dipendenti di Merck & Co, altri autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Merck & Co.

Riferimenti bibliografici:

Jimenez JG et al. The efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin combination compared with intensified lipid-lowering treatment strategies in diabetic subjects with and without metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Dec 26. doi: 10.1111/dom.12059.

Note:

*Analisi *post-hoc*: con l'espressione *post-hoc analysis* o *analisi a posteriori* si comprendono tutte quelle analisi statistiche non contemplate nel protocollo di ricerca, che vengono effettuate dopo la conclusione della raccolta dei dati.

** *LS mean (least square mean) o media quadratica minima*: il metodo dei minimi quadrati è un approccio standard per la soluzione approssimata di sistemi sovradeterminati, cioè insiemi di equazioni, in cui ci sono più equazioni che incognite. "Minimi quadrati" significa che la soluzione complessiva minimizza la somma dei quadrati degli errori commessi nei risultati di ogni singola equazione.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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