



Newsletter numero 119 del 15.03.2013

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

- Effetto dei trattamenti antipertensivi in pazienti obesi e magri sulla frequenza degli eventi cardiovascolari: rianalisi del *trial* controllato e randomizzato "ACCOMPLISH" (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*)
- Effetto del "daily chlorhexidine bathing" sulle infezioni ospedaliere
- Terapia adiuvante con acido zoledronico in pazienti affette da tumore della mammella: revisione sistematica e metanalisi
- Associazione tra l'uso materno di acido folico e il rischio di disturbi autistici nei bambini
- Gastroprotezione in soggetti in terapia con aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria e secondaria di accidenti cardiovascolari: risultati di un'analisi costo-efficacia che include la *compliance*
- Somministrazioni multiple di integratori alimentari privi di efedra: effetti emodinamici, elettrocardiografici e contaminazione batterica
- Regressione della cirrosi durante il trattamento dell'epatite B cronica con tenofovir disoproxil fumarato: risultati di 5 anni di follow-up open label
- Immunoterapia anti-allergica: risparmio sulla spesa sanitaria negli adulti e nei bambini affetti da rinite allergica
- Frequenza e natura delle interazioni tra farmaci nelle unità di terapia intensiva

Effetto dei trattamenti antipertensivi in pazienti obesi e magri sulla frequenza degli eventi cardiovascolari: rianalisi del trial controllato e randomizzato "ACCOMPLISH"
(*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*)

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La scelta del tipo di trattamento anti-ipertensivo è fatta senza considerare il peso corporeo. D'altra parte, il riconoscimento di differenze cliniche e prognostiche tra i pazienti di diverso peso può risultare determinante nella scelta. Sorprendentemente, studi epidemiologici dimostrano che pazienti magri ipertesi sono più a rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti obesi. Dunque, il fenotipo ipertensivo dell'obeso potrebbe essere più benigno rispetto al fenotipo ipertensivo del magro.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la frequenza di morte da causa cardiovascolare e infarto del miocardio non fatale in pazienti trattati con 2 trattamenti anti-ipertensivi diversi in funzione del peso del paziente (BMI < 25, BMI compreso tra 25 < BMI < 30, BMI ≥ 30) tramite una rianalisi dei dati dello studio ACCOMPLISH in cui era stata prevista una valutazione di questo tipo.

ACCOMPLISH è stato uno studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato, disegnato per paragonare gli effetti di una combinazione tra un ACE-inibitore (benazepril) e un bloccante dei canali del calcio (amlodipina) e la combinazione di benazepril con un diuretico tiazidico (idroclorotiazide). I pazienti sono stati randomizzati da 548 centri presenti negli Stati Uniti, Svezia, Danimarca e Finlandia e l'*end-point* primario è stato la riduzione degli eventi cardiaci combinati con lo *stroke* in pazienti affetti da ipertensione ad alto rischio (*N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28). In particolare, è stato considerato il tempo trascorso tra l'arruolamento e il primo evento consistente in morte derivata da cause cardiovascolari (inclusi infarto, *stroke*, insufficienza cardiaca), in infarto del miocardio non mortale o in *stroke* non mortale. Prima di iniziare lo studio era stato deciso di valutare gli effetti dei trattamenti nei pazienti in funzione del loro BMI. In ciascun braccio dello studio sono stati inclusi circa 5700 pazienti e per 143 pazienti non è stato possibile valutare l'esito. D'altra parte, l'analisi è stata effettuata sulla base dell'*intention to treat*.

I pazienti arruolati erano pazienti ipertesi ad alto rischio per eventi cardiovascolari sulla base della concomitanza di altri fattori di rischio risultanti dall'anamnesi (eventi cardiovascolari, infarto del miocardio, procedure di ri-vascularizzazione, *stroke*, malattie arteriose periferiche, ipertrofia ventricolare sinistra, funzione renale alterata e diabete mellito). Benazepril è stato iniziato ad una dose di 20 mg/die in associazione con idroclorotiazide (12,5 mg/die) o amlodipina (5 mg/die). Il protocollo prevedeva fino ad un raddoppio del dosaggio di benazepril alla visita successiva e, se necessario, fino ad un raddoppio della dose di idroclorotiazide e amlodipina nelle altre visite. La pressione arteriosa media *target* era 140/90 mmHg (per i pazienti con diabete e insufficienza renale è stata raccomandata, ma non richiesta, una pressione *target* <130/80 mmHg). Se necessario potevano essere aggiunti altri trattamenti anti-ipertensivi (tranne ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina, bloccanti dei canali del calcio e diuretici tiazidici) inclusi beta-bloccanti, clonidina, alfa-bloccanti e spironolattone. Se necessario per il controllo dell'edema, poteva anche essere prescritto un diuretico dell'ansa una volta al giorno.

I pazienti sono stati divisi in funzione del peso corporeo: normopeso (BMI < 25), sovrappeso (25 < BMI < 30) e obesi (BMI ≥ 30). Per compensare le differenze nelle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti nei diversi gruppi, l'analisi statistica ha utilizzato il modello di regressione di Cox, che calcola il rischio normalizzando per età, sesso, diabete, anamnesi di eventi cardiovascolari, *stroke* e insufficienza renale. Lo studio ACCOMPLISH è stato interrotto anticipatamente quando è risultata una differenza statisticamente significativa tra i 2 trattamenti. L'osservazione media dei pazienti è risultata essere poco più di 35 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento (al termine del periodo di titolazione) le dosi medie erano 36,1 e 36,3 mg/die per il benazepril, 19,3 mg/die per l'idroclorotiazide e 7,7 mg/die per l'amlodipina. Il 29% dei pazienti riceveva anche altri farmaci anti-ipertensivi.

I risultati dell'analisi dimostrano che la percentuale di eventi nel gruppo dei pazienti normopeso è stata del 7%, in quello dei pazienti sovrappeso è stata del 6% e in quello dei

pazienti obesi è stata del 5%. In pratica, sono stati registrati 24,6 eventi (per 1000 anni-paziente) nei pazienti normopeso, 19,5 eventi nei pazienti sovrappeso e 17,2 eventi nei pazienti obesi. Tale differenza risulta significativa solo se si confrontano i pazienti obesi con quelli normopeso ($p=0,0066$) con un rischio relativo di 0,74 (IC 95%, 0,59-0,92) e si prendono in considerazione tutti e tre i gruppi ($p=0,0250$).

Le differenze dipendono quasi esclusivamente dal gruppo trattato con benazepril/idroclorotiazide. Infatti, in questo gruppo, la percentuale di eventi nel gruppo dei pazienti normopeso è stata del 9%, in quello dei pazienti sovrappeso è stata del 7% e in quello dei pazienti obesi è stata del 5%. Tale differenza risulta significativa se si confrontano i pazienti obesi con quelli normopeso ($p=0,0008$) con un rischio relativo di 0,61 (IC 95%, 0,46-0,81), i pazienti sovrappeso con quelli normopeso ($p=0,0163$) con un rischio relativo di 0,71 (IC 95%, 0,53-0,94) e si prendono in considerazione tutti e tre i gruppi ($p=0,0034$). In questi stessi pazienti sono risultate statisticamente significative anche le morti cardiovascolari con una $p<0,0001$ nel confronto tra pazienti obesi e quelli normopeso (rischio relativo di 0,40). Anche l'incidenza di *stroke* è risultata essere statisticamente diversa in questi 2 gruppi.

Nel gruppo dei pazienti trattati con benazepril/amlodipina la percentuale di eventi nei 3 gruppi è stata del 5%, il rischio relativo tra i gruppi è risultato 0,99, 0,97 e 0,96 e, quindi, non sono state osservate differenze significative.

Gli autori hanno poi valutato la frequenza di eventi nei pazienti all'interno delle 3 categorie di BMI in funzione dei trattamenti. Nel gruppo dei pazienti obesi, la frequenza degli eventi e degli *end-point* secondari non è stata diversa tra i due bracci. Al contrario, nei pazienti sovrappeso è stata osservata una maggiore frequenza di eventi nei pazienti trattati con benazepril/idroclorotiazide ($p=0,0369$) con un rischio relativo di 0,76 (IC 95%, 0,59-0,94). Queste differenze sono state più marcate nei pazienti normali ($p=0,0037$) con un rischio relativo di 0,57 (IC 95%, 0,39-0,84). L'abbandono dello studio e gli effetti avversi sono stati simili nei due bracci.

Gli autori ritengono che la fisiopatologia dell'ipertensione nei pazienti magri sia diversa da quella nei pazienti obesi. Infatti, in questi ultimi, l'ipertensione sembra essere dovuta ad un aumento del volume plasmatico, della gittata cardiaca e del tono simpatico renale piuttosto che da meccanismi vasocostrittori. Dunque, in questi pazienti appare logico l'uso di diuretico. D'altra parte, è logico anche utilizzare un bloccante dei canali del calcio, che tratta efficacemente gli accumuli di sodio. Al contrario, nei pazienti magri l'ipertensione sembra essere dipendente da una reattività superiore del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina. Un diuretico può avere l'effetto di stimolare ulteriormente questi sistemi. In questo caso, però, tutti i pazienti erano trattati anche con un ACE inibitore che avrebbe dovuto controllare l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina derivante dai diuretici.

La conclusione dello studio ACCOMPLISH è stata che il trattamento benazepril/amlodipina diminuiva del 20% il rischio di eventi cardiovascolari rispetto a benazepril/idroclorotiazide. Il presente studio corregge tali conclusioni dimostrando che la differenza tra i due trattamenti è del 43% nei soggetti normopeso e solo dell'11% nei pazienti obesi e, in questo caso, è risultata non significativa.

Il trattamento con benazepril/idroclorotiazide dei pazienti ipertesi ad alto rischio di eventi cardiovascolari fornisce una protezione cardiovascolare inferiore nei pazienti normopeso rispetto a quelli obesi. Al contrario, il trattamento con benazepril/amlodipina è ugualmente efficace nei due sottogruppi e offre una protezione cardiovascolare maggiore nei pazienti non obesi.

A commento dell'articolo, Messerli e Bangalore scrivono che il cosiddetto paradosso dell'obeso (cioè maggiore frequenza di eventi cardiovascolari in pazienti normopeso che in quelli obesi) è stato osservato in numerosi studi. D'altra parte, nei pazienti obesi/ipertesi il cuore è sovraccaricato sia da un elevato precarico (derivante dall'obesità) che da un elevato postcarico (derivante dall'ipertensione). Inoltre, in questi pazienti aumenta il contenuto lipidico del miocardio che può contribuire a rimodellamenti strutturali negativi. Ne consegue che disfunzioni del ventricolo sinistro e insufficienza cardiaca sono comuni nei pazienti obesi/ipertesi. Dati derivati dallo studio Framingham dimostrano un raddoppio del rischio di insufficienza cardiaca nei pazienti obesi e, in una meta-analisi che include 89 studi, l'insufficienza cardiaca aumenta più del 70% in pazienti con un BMI superiore a 30.

Lo studio di Weber et al. fa un passo in avanti nella comprensione del paradosso dell'obeso. Inoltre, lo studio solleva la questione se sia opportuno trattare con diuretici i pazienti obesi. A questo proposito c'è da notare che nello studio di Weber et al. l'effetto protettivo del trattamento con benazepril/amlodipina è leggermente superiore a quello osservato con benazepril/idroclorotiazide pur non raggiungendo la significatività (ovviamente anche a causa della numerosità delle osservazioni). C'è inoltre da notare che diuretici e ACE inibitori sono presidi terapeutici chiave nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e, come detto, gli obesi sono maggiormente a rischio per insufficienza cardiaca. Da questo punto di vista non è una sorpresa che il diuretico sia più efficace del bloccante dei canali del calcio, essendo discusso l'utilizzo di questi farmaci nell'insufficienza cardiaca. Dunque, secondo Messerli e Bangalore la superiorità del diuretico negli obesi rispetto al bloccante dei canali del calcio ha poco a che fare con l'obesità ma riflette semplicemente il fatto che tra gli obesi vi è una preponderanza di individui a rischio per insufficienza cardiaca.

Dunque, gli autori si chiedono se sia consigliabile prescrivere i diuretici agli obesi/ipertesi e la loro risposta è negativa. Infatti, gli obesi hanno un rischio 6-12 volte superiore di diabete ed è stato dimostrato che i diuretici aumentano del 35% il rischio di comparsa di diabete rispetto agli altri trattamenti anti-ipertensivi (ad esclusione dei beta-bloccanti). È vero che questo rischio è mitigato dall'uso concomitante di ACE inibitori, ma sembra non essere eliminato.

In conclusione, Messerli e Bangalore rifiutano la conclusione di Weber et al relativamente alla utilizzabilità dei diuretici nei pazienti obesi/ipertesi. Nel caso in cui il paziente presenti disfunzioni del ventricolo sinistro, allora i diuretici devono essere utilizzati a prescindere dal peso del paziente. Dunque, a loro parere, i diuretici devono essere considerati una terza scelta nel trattamento dell'ipertensione (tranne per i pazienti con insufficienza), una posizione assunta anche dalle ultime linee guida inglesi.

Parole chiave: Studio controllato randomizzato ACCOMPLISH, obesità, trattamento dell'ipertensione.

Conflitti di interesse: Novartis ha sponsorizzato lo studio ACCOMPLISH secondo quanto specificato in precedenza (*N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28). La Novartis non ha finanziato questa rianalisi, ma due autori sono dipendenti di questa industria. Altri autori sono consulenti della Novartis o hanno ricevuto finanziamenti da questa casa farmaceutica.

Riferimenti bibliografici

Weber M.A. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 537-45

Messerli F.H. and Bangalore S. Diuretic-based regimens for obese patients? *Lancet* 2013; 381: 512-13.

Effetto del "daily chlorhexidine bathing" sulle infezioni ospedaliere

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Le infezioni sostenute da organismi multifarmaco-resistenti [es. *Stafilococcus aureus* meticillina-resistente (MRSA), *enterococco* vancomicina-resistente (VRE)] e le complicanze infettive correlate all'assistenza ospedaliera (es. l'utilizzo ospedaliero del catetere venoso centrale) sono difficili da prevenire e, soprattutto, da trattare; esse, infatti, si associano ancora oggi, nonostante le diverse strategie di controllo promosse dal CDC (*Center for Disease Control and Prevention*), ad elevata mortalità e morbilità e, di riflesso, rappresentano una considerevole voce di spesa sanitaria. La clorexidina gluconato è un agente antisettico ad ampio spettro con una residuale attività antibatterica. Evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'utilizzo quotidiano di indumenti imbevuti di clorexidina riduce considerevolmente il numero delle colonie di VRE diminuendo del 66% il tasso di infezioni sostenute dallo stesso organismo.

L'obiettivo di questo studio clinico randomizzato multicentrico (USA) consiste nella valutazione dell'utilità dell'applicazione di indumenti bagnati con clorexidina ("chlorhexidine bathing") nel ridurre i rischi di infezioni da organismi multifarmaco-resistenti (*multidrug resistant organisms*, MDROs) e infezioni acquisite nosocomiali del torrente circolatorio (*BloodStream Infections*, BSI) in pazienti ad alto rischio.

Dal mese di Agosto 2007 a Febbraio 2009, il *trial crossover*, randomizzato per *cluster* (*randomizzazione per gruppi, detta anche randomizzazione a grappolo, NdA*) è stato condotto su pazienti ricoverati presso unità di terapia intensiva (*Intensive Care Units, ICUs*) o di trapianto di midollo osseo. Le unità coinvolte sono state poi assegnate in maniera casuale, ad effettuare quotidianamente o il bagno con indumenti imbevuti di clorexidina gluconato al 2% (periodo di intervento) o con una soluzione detergente (Confort Bath) priva di attività antibatterica (periodo di controllo) durante il primo semestre dello studio; nel secondo semestre si è poi proceduto al bagno quotidiano con il prodotto alternato. In pratica, l'esposizione a clorexidina al 2% veniva effettuata in maniera progressiva su tutta la superficie corporea escludendo il viso. Nei due giorni dopo la transizione è stato effettuato il controllo delle MDROs e in caso di risultato positivo, il paziente veniva sottoposto nuovamente al trattamento con clorexidina. Le nove ICUs partecipanti sono state divise in due gruppi: il Gruppo 1 (5 ICUs) assegnato prima al "*chlorhexidine bathing*" e poi a quello con il prodotto non antibatterico, viceversa il Gruppo 2 (4 ICUs). Prima dell'inizio dello studio, lo staff infermieristico è stato opportunamente formato sull'utilizzo di entrambe le tecniche di bagno. Lo staff infermieristico, inoltre, è stato incaricato di monitorare l'insorgenza di eventuali reazioni cutanee nei pazienti trattati che venivano poi riferite ai ricercatori che a loro volta le valutavano mediante l'utilizzo di una scala di valori da 1 a 4 e ne stabilivano l'eventuale relazione causale con la tecnica di bagno. Durante l'intero periodo di studio, ogni ICU coinvolta ha effettuato un'attenta sorveglianza delle infezioni; in particolare, nelle 48 ore dal ricovero fino alle dimissioni sono stati raccolti tamponi nasali e rettali per la verifica di infezioni da MRSA nel primo caso e VRE nel secondo; tali tamponi sono poi stati analizzati presso ogni singola unità coinvolta. Per tutti i pazienti con anamnesi positiva ad una delle due tipologie di infezioni o risultati positivi dall'analisi microbiologica sono state utilizzate metodiche di isolamento preventivo fino alla dimissione ospedaliera. Ogni mese, ciascuna ICU ha provveduto ad inviare al centro coordinatore almeno 10 isolati di MRSA e VRE per il test di suscettibilità alla clorexidina. La Sage Products, produttore della soluzione di clorexidina gluconato al 2% e del detergente non antibatterico ha fornito a tutte le unità partecipanti entrambi i prodotti per l'intero periodo di studio; inoltre, ha fornito supporto tecnico ed educativo e ha partecipato settimanalmente a teleconferenze con il gruppo di studio. L'azienda, tuttavia, non ha preso parte allo studio né nell'analisi dei dati né nella preparazione del manoscritto. I casi di infezione o colonizzazione di MRSA o VRE sono stati definiti prevalenti quando l'esame colturale, effettuato nelle 48 ore dal ricovero, mostrava la crescita dell'uno o dell'altro microrganismo; sono stati, invece, definiti incidenti i casi identificati oltre le 48 ore dopo il ricovero in pazienti con anamnesi positiva di MRSA o VRE. Inoltre, i casi incidenti o di infezione acquisita di MRSA o VRE dovevano rispettare i seguenti criteri: nessuna storia di MRSA o VRE, l'analisi microbiologica iniziale negativa con *follow-up* positivi per la crescita dopo più di 48 ore dal ricovero. Le BSI sono state identificate mediante l'utilizzo delle definizioni del *National Healthcare Safety Network*[#]. Le BSI sono state definite ospedaliere acquisite se identificate 48 ore dopo il ricovero; Le BSI primarie sono state definite ospedaliere acquisite se identificate dopo 48 ore dal ricovero, in assenza di una fonte accessoria di infezione. Le BSI associate a catetere centrale sono state definite primarie in pazienti con almeno un catetere venoso centrale applicato nelle 48 ore prima dell'identificazione dell'infezione. Nel mese di giugno 2008, a causa della contaminazione da *Burkholderia cepacia* la Sage Products ha ritirato dal commercio la soluzione al 2% di clorexidina gluconato e, di conseguenza, le unità partecipanti assegnate a cominciare con il prodotto in questione sono state costrette a shiftare sull'intervento di controllo (non antibatterico). Successivamente, con la disinfezione e l'approvazione da parte della commissione di revisione, l'antisettico è stato reintrodotta. Dodici ICUs provenienti da 7 ospedali sono state reclutate nello studio di cui una ha sospeso lo studio e 2 sono state eliminate dall'analisi a causa della scarsa aderenza al protocollo. Nell'ambito delle 9 ICUs rimanenti, alcune erano mediche, altre coronariche, chirurgiche e cardiocirurgiche; soltanto un'ICU era di trapianto di midollo osseo. Solo 8 (0,1%) su 7735 pazienti ricoverati hanno rifiutato di partecipare allo studio; pertanto, sono stati inclusi nell'analisi i dati provenienti da 7727 pazienti. Durante il periodo di controllo, sono stati identificati 165 nuovi casi di infezione acquisita di MRSA e VRE rispetto ai 127 osservati nel periodo di intervento. Il tasso di infezioni acquisite da MRSA o VRE osservato è stato del 23% inferiore durante il periodo di intervento (5,10 vs 6,60 casi per 1000 pazienti-die, P=0,03). Durante il periodo di intervento il tasso totale di acquisizione di VRE è risultato più basso del 25% rispetto al periodo di controllo (3,21

vs 4,28 casi per 1000 pazienti-die, $p = 0,05$). Allo stesso modo, anche se non statisticamente significativo, il tasso di acquisizione di MRSA è risultato più basso del 19% durante il periodo di intervento (1,89 vs 2,32 casi per 1000 pazienti-die, $p = 0,29$). Relativamente alle BSI ospedaliere acquisite, i risultati dello studio hanno rilevato un tasso inferiore del 28% nel periodo di intervento rispetto al controllo (4,78 vs 6,60 casi per 1000 pazienti-die, $P=0,007$). In particolare, nel periodo di intervento sono stati osservati il 31% in meno di casi di infezione (3,61 vs 5,24 casi per 1000 pazienti-die, $p = 0,006$) e il 53% in meno di infezioni associate al catetere venoso centrale (1,55 vs 3,30 casi per 1000 pazienti-die, $p = 0,004$). Dal confronto tra il periodo di intervento e quello di controllo non sono risultati statisticamente significativi i tassi relativi alle BSI secondarie. Il rischio di acquisizione di BSI primaria (calcolato mediante l'analisi di sopravvivenza secondo il modello Cox) è risultato significativamente più basso tra i pazienti sottoposti al periodo di intervento rispetto a quello di controllo ($p = 0,02$) e tale effetto si è dimostrato più elevato tra i pazienti a degenza più lunga. In particolare, il rischio relativo di BSI primaria è risultato pari a 0,69 (IC 95%: 0,47 – 0,99) nei pazienti sottoposti al bagno con clorexidina con degenza ospedaliera superiore ai 7 giorni rispetto al controllo. Nell'ambito delle 221 BSI primarie gli agenti patogeni più frequenti sono stati: stafilococchi (30%), bacilli Gram negativi (23%), enterococchi (20%) e funghi (13%). Il tasso di incidenza relativo alle BSI primarie sostenute da stafilococchi coagulasi-negativi e da funghi è risultato rispettivamente il 56% e il 53% più basso nel periodo di intervento rispetto al controllo [infezioni da stafilococchi (0,60 vs 1,36 casi per 1000 pazienti-die, $P=0,008$) infezioni da funghi (0,36 vs 0,76 casi per 1000 pazienti-die, $p = 0,06$)] anche se, nel secondo caso la differenza non è significativa. Nel periodo di intervento l'incidenza osservata delle BSI da catetere venoso centrale, sia quelle sostenute da organismi Gram positivi (0,89 vs 1,76 casi per 1000 cateteri-die, $p = 0,05$) che quelle da funghi (0,07 vs 0,77 casi per 1000 cateteri-die, $p < 0,001$) è risultata più bassa durante il periodo di intervento. Lo studio ha inoltre evidenziato il 90% in meno di infezione fungina associata a catetere venoso centrale nel periodo di intervento, mentre per le BSI da catetere venoso centrale, sostenute sia da organismi Gram negativi sia da VRE o MRSA non è stata riscontrata una riduzione significativa. I risultati ottenuti da un'analisi aggiuntiva, relativa ai 4 mesi di interruzione dell'uso dell'antisettico per via della contaminazione, hanno comunque confermato che l'incidenza totale delle BSI è risultata inferiore nel periodo di intervento rispetto a quello di controllo (4,78 vs 6,32 casi per 1000 pazienti-die, $p = 0,02$). La maggiore riduzione (40%) dell'incidenza delle BSI primarie si è osservata soprattutto nelle unità mediche di terapia intensiva (3,98 vs 6,62 casi per 1000 pazienti-die) anche se tale risultato non sembra essere influenzato dal tipo di reparto. Infine, dai test di suscettibilità alla clorexidina è emerso che l'agente antisettico è leggermente più attivo contro gli MRSA (713 isolati analizzati) rispetto ai VRE (393 isolati analizzati) con una MIC (concentrazione minima inibente) di 4 µg/ml vs 8 µg/ml necessaria per inibire il 90% degli organismi. Infine, il 2,0% dei pazienti assegnati al "chlorhexidine bathing" e il 3,4% di quelli sottoposti al trattamento di controllo ha manifestato reazioni cutanee; tuttavia, tutte le reazioni avverse (208) non sono state associate al tipo di intervento e l'85% di queste è risultata di grado lieve-moderato.

La detersione quotidiana con clorexidina gluconato al 2% riduce significativamente i rischi di infezioni da organismi multifarmacoresistenti e di sviluppo di infezioni ematiche.

Parole chiave: clorexidina, infezioni ospedaliere acquisite, batteri multiresistenti.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato parzialmente finanziato dalla Sage Products, proprietaria del brevetto della clorexidina. Diversi autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti dalle diverse ditte farmaceutiche, inclusa la Sage Products.

Riferimento bibliografico:

Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, Weinstein RA, Sepkowitz KA, Jernigan JA, Sanogo K, Wong ES. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):533-42.

Note:

Il National Healthcare Safety Network è la rete di sicurezza sanitaria nazionale più utilizzata nel sistema di assistenza sanitaria per la tracciabilità di un'infezione. Il NHSN offre servizi a tutta la Nazione per

identificare le aree problematiche, misurare i progressi nella prevenzione ed eliminare le infezioni nosocomiali.

Terapia adiuvante con acido zoledronico in pazienti affette da tumore della mammella: revisione sistematica e metanalisi

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

I bisfosfonati, inibendo l'attività degli osteoclasti, hanno un ruolo preventivo e terapeutico nell'osteoporosi. Questa classe di farmaci viene largamente impiegata in clinica nella prevenzione di fratture patologiche associate alla metastatizzazione ossea di molte neoplasie (mammaria, prostatica e polmonare). Diverse sono le evidenze precliniche, in modelli sperimentali di tumore della mammella, che documentano un'attività antitumorale dell'acido zoledronico, in termini di prevenzione dell'adesione all'osso e di induzione dell'apoptosi nelle cellule tumorali, di inibizione dell'angiogenesi e dell'interazione con cellule staminali mesenchimali. E' stato, quindi, ipotizzato che gli effetti benefici del farmaco, evidenziati in *setting* metastatici (cure palliative), potessero essere estesi al trattamento adiuvante in specifiche categorie di pazienti.

Obiettivo dello studio è valutare l'impatto sulla sopravvivenza e sull'incidenza di fratture dell'impiego di acido zoledronico vs il non uso (o l'uso ritardato) nel trattamento adiuvante di tumori della mammella in fase precoce (stadio I-III).

E' stata elaborata una revisione sistematica e metanalisi di studi clinici randomizzati. I *trial* sono stati selezionati, da due investigatori indipendenti, mediante motori di ricerca, PubMed, ISI, Cochrane Library, e dagli abstract dei principali meeting scientifici oncologici (the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, the San Antonio Breast Cancer Symposium, and the European Cancer Conference). Sono stati considerati eleggibili tutti i *trial* randomizzati che avessero considerato l'impiego di acido zoledronico in pazienti affette da neoplasia mammaria primitiva candidate alla terapia adiuvante vs placebo, indipendentemente dal tipo dello studio (fase II o III), dalla numerosità campionaria e dalla durata e dal dosaggio della terapia con acido zoledronico. Sono stati inclusi anche gli studi che hanno valutato l'impiego di acido zoledronico in fase precoce vs tardiva nella prevenzione dell'osteoporosi in pazienti in terapia adiuvante per un tumore della mammella. Procedure metanalitiche standard hanno permesso di analizzare gli *outcome*.

L'*outcome* primario dello studio è rappresentato dalla sopravvivenza globale (Overall Survival, OS). Gli *outcome* secondari sono: sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival, DFS), incidenza di metastasi ossee, numero di recidive (locoregionali o a distanza), incidenza totale di fratture ossee patologiche. E' stata, inoltre, valutata l'incidenza di osteonecrosi della mandibola, reazione avversa documentata legata all'impiego di acido zoledronico.

Quindici studi (13 full text e 2 abstract) sono stati considerati eleggibili e, quindi, compresi nell'analisi. Di questi, 5 hanno permesso l'impiego tardivo di acido zoledronico nel braccio di controllo per il trattamento dell'osteoporosi e 8 hanno indagato il ruolo di acido zoledronico nella prevenzione della perdita di densità minerale ossea (BMD); non vi erano, perciò, dati relativi alla sopravvivenza, ma solamente all'incidenza di fratture. Solo 7 studi erano disegnati per esaminare dati di sopravvivenza sia come *outcome* primari che secondari. Tutti gli studi analizzati riportavano l'incidenza di osteonecrosi della mandibola. In 2 casi, sono stati impiegati dati, presentati unicamente in sede congressuale (abstract), ottenuti da un aumento del tempo di *follow-up* di studi precedenti. Cinque studi hanno arruolato solo donne in pre- o peri-menopausa, 7 in post-menopausa e 3 sia in pre- che post-menopausa. La qualità metodologica degli studi è stata valutata mediante lo strumento fornito dalla Cochrane Collaboration per determinare il rischio di *bias*.

L'impiego di acido zoledronico sembra essere associato, in modo statisticamente significativo, ad un miglioramento della sopravvivenza globale (5 studi, 6414 pazienti; Hazard Ratio [HR], 0,81; Intervallo di Confidenza al 95% [IC 95%], 0,70-0,94; p=0,007). Una sottoanalisi, che ha considerato esclusivamente i *trial* che avessero un braccio osservazionale come *comparator*, ha confermato la significatività statistica (4 studi, 5349 pazienti; HR, 0,82; IC 95%, 0,70-0,96).

Un'ulteriore analisi di sensibilità, che ha escluso gli studi con trattamenti più brevi, non ha modificato la significatività statistica (HR, 0,81; IC 95%, 0,69-0,94). Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da malattia (7 studi, 7541 pazienti; HR, 0,86; IC 95%, 0,70-1,06; p=0,15), nell'incidenza di metastasi ossee (7 studi, 7543 pazienti; Odds Ratio [OR], 0,94; IC 95%, 0,64-1,37; p=0,074) e nel numero di recidive locoregionali (6 studi, 7422 pazienti; OR, 0,81; IC 95%, 0,50-1,30; p=0,38) o a distanza (6 studi, 7422 pazienti; OR, 0,88; IC 95%, 0,70-1,10; p=0,27) nei pazienti trattati con acido zoledronico vs placebo. Il trattamento con il farmaco è stato, inoltre, associato ad una minor incidenza totale di fratture ossee patologiche (7 studi, 7967 pazienti; OR, 0,78; IC 95%, 0,63-0,96; p=0,02). Un'ulteriore analisi di sensibilità, che ha considerato gli studi con trattamenti più duraturi, ha confermato un minor rischio di fratture (OR, 0,78; IC 95%, 0,63-0,97). L'osteonecrosi della mandibola si è presentata nello 0,52% (25 su 4774) delle pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco ed in nessuna paziente dei bracci di controllo.

Il trattamento con acido zoledronico in pazienti affette da tumore della mammella candidate alla terapia adiuvante riduce del 21% il rischio di sviluppare fratture patologiche associate a lesioni ossee, e migliora la sopravvivenza globale (riduzione del 19% del rischio di morte). Tuttavia, l'impiego di acido zoledronico non modifica significativamente la storia naturale della patologia in termini di sopravvivenza libera da malattia, incidenza di metastasi ossee e numero di recidive locoregionali o a distanza. Inoltre, i benefici osservati vanno rapportati al rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola, pari allo 0,52%.

Interessante potrebbe essere approfondire la risposta al trattamento con acido zoledronico a seconda dello stato menopausale della paziente; in letteratura è già stato dimostrato un miglioramento dell'effetto farmacologico antitumorale in presenza di basse concentrazioni di estrogeni. Non è stato possibile eseguire un'analisi dei sottogruppi pre/peri-menopausa - post-menopausa per l'eterogeneità delle definizioni di menopausa nei 15 *trial* considerati, potenziale fonte di *bias*, e perché in molti casi non erano disponibili i dati per ogni sottogruppo. Altri studi sono, quindi, necessari per valutare i meccanismi alla base di questo fenomeno e per approfondire il reale impatto dell'interazione estrogeni - acido zoledronico. In pazienti con segni clinici e strumentali di perdita ossea (osteopenia e osteoporosi) durante terapia endocrina adiuvante, candidate al trattamento con bisfosfonati, l'acido zoledronico potrebbe essere considerata la prima scelta.

Gli stessi autori ammettono l'esistenza di alcuni limiti: i risultati sono stati ricavati dai dati ottenuti da pubblicazioni o abstract, più affidabile sarebbe stata, invece, una metanalisi basata sui dati dei pazienti individuali ottenuti dagli autori dei singoli studi; alcuni studi inclusi nell'analisi sono stati disegnati con un braccio di controllo che ha ricevuto tardivamente acido zoledronico, questo implica il fatto che un numero di pazienti del gruppo di controllo abbia ricevuto il farmaco durante il *follow-up*, il che potrebbe aver dato luogo ad una sottostima degli effetti dell'acido zoledronico (si ricordi comunque che è stata condotta una sottoanalisi che ha escluso questi studi e che ha confermato la significatività statistica del dato ottenuto); molti studi, inclusi nell'analisi, non sono stati disegnati per valutare *outcome* di sopravvivenza o l'incidenza di fratture; non conoscere durata e regimi terapeutici può inficiare i risultati (considerando i *trial* >3 anni non si è persa la significatività statistica); sono stati esclusi 4 studi, che non avevano segnalato eventi in entrambi i bracci, questo approccio può essere messo in discussione, visto che molti lavori propongono l'inserimento nelle metanalisi anche degli studi con zero eventi; sono stati, infine, inclusi nell'analisi *trial* con un rischio di *bias* alto o non noto.

Parole chiave:

Acido zoledronico, tumore della mammella, metanalisi.

Conflitto di interesse:

Alcuni Autori hanno ricevuto finanziamenti da Novartis, produttrice e responsabile dell'immissione in commercio di acido zoledronico (Zometa).

Bibliografia:

Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Gnant M, Eidtmann H, Brufsky AM, Aft R, Tevaarwerk AJ, Swenson K, Lind P, Mauri D. Adjuvant Therapy With Zoledronic Acid in Patients With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2013 Feb 12. [Epub ahead of print].

Associazione tra l'uso materno di acido folico e il rischio di disturbi autistici nei bambini

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La supplementazione giornaliera con acido folico nel periodo periconcezionale riduce il rischio di difetti del tubo neurale. Non solo, altre evidenze scientifiche sottolineano che tale assunzione possa essere associata ad una riduzione del rischio di ulteriori disturbi dello sviluppo neurologico che si evidenziano solo dopo la nascita. Infatti, un recente studio norvegese (*Norwegian Mother and Child Cohort Study, MoBa*) (*JAMA* 2011;306(14):1566-73) condotto su 38.954 bambini ha evidenziato che l'assunzione materna di supplementi a base di acido folico, dalla 4^a settimana antecedente alla 8^a settimana successiva all'inizio della gravidanza, è associata ad un minore rischio di grave ritardo nel linguaggio nei bambini all'età di 3 anni.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra l'uso materno di *folic acid supplements* nel periodo periconcezionale (da 4 settimane prima a 8 settimane dopo l'inizio della gravidanza) e il rischio di disturbi dello spettro autistico (*autism spectrum disorders, ASDs*) [autismo, sindrome di Asperger, disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato (*pervasive developmental disorder not otherwise specified, PDD-NOS*)] nei bambini.

A tal fine è stata esaminata la coorte dello studio MoBa, che inizialmente includeva 109.020 bambini, nati tra il 1999 e il 2009, le cui madri avevano compilato un questionario, alla 18^a settimana di gestazione, relativo all'assunzione di preparati polivitaminici o integratori contenenti acido folico.

I dati, estrapolati dallo studio MoBa, sono stati raccolti e analizzati fino al 31 marzo 2012. I casi di ASD sono stati identificati mediante la somministrazione di un questionario alle madri dei bambini di 3, 5 e 7 anni e mediante l'uso del Registro Norvegese dei Pazienti (che raccoglie i dati relativi alle diagnosi dei pazienti che hanno avuto accesso a qualsiasi ospedale o clinica della Norvegia). I bambini con presunta ASD sono stati sottoposti ad una accurata valutazione clinica, utilizzando due strumenti diagnostici quali l'*Autism Diagnostic Interview Revised** e l'*Autism Diagnostic Observation Schedule***. L'esposizione materna a *folic acid supplements* è stata esaminata dalla 4^a settimana antecedente alla 8^a settimana successiva all'inizio della gravidanza. La data di inizio gravidanza corrispondeva al primo giorno dell'ultima mestruazione prima del concepimento. In questo studio sono stati considerati anche vari fattori di confondimento, che potrebbero aver influito sull'associazione tra utilizzo di acido folico e rischio di ASD, come grado d'istruzione e età dei genitori, gravidanza programmata, abitudine al fumo da parte della madre in gravidanza, indice di massa corporea (IMC) della madre, aumento del peso alla 18^a e 30^a settimana, parità e anno di nascita.

Per il calcolo dell'*Odds ratio* (OR) con un intervallo di confidenza (IC) al 95% relativo all'associazione acido folico e rischio di ASD, è stato utilizzato un modello di regressione logistica, aggiustato anche per anno di nascita, grado d'istruzione materna e parità. Tenuto conto, nell'ambito del campione in studio, della prevalenza complessiva del disturbo autistico dello 0,13% e della percentuale di pazienti esposte all'acido folico del 68% (con un livello di significatività pari a 0,05%), era necessaria una potenza del 93% per calcolare un OR di 0,50, una potenza del 73% per calcolare un OR di 0,60, una potenza del 45% per calcolare un OR di 0,70 e una potenza del 18% per calcolare un OR di 0,80.

Per valutare la possibilità di fattori di confondimento residui, è stato valutato anche l'effetto sull'associazione in base all'eventuale presenza di patologie materne e all'uso di farmaci durante la gravidanza. Il modello di regressione è stato, quindi, aggiustato anche per ansia, depressione, epilessia, preclampsia e diabete durante la gravidanza. E' stata, inoltre, condotta un'analisi secondaria sull'associazione tra uso materno di integratori contenenti olio di pesce e

il rischio di ASD, per stabilire se l'associazione era specificata per l'acido folico o simile rispetto ad altri supplementi. Un totale di 97.179 partecipanti è risultato eleggibile per l'analisi finale. Tuttavia, per isolare l'esposizione a supplementi a base di acido folico da altri fattori influenti sul rischio di ASD, sono stati esclusi i bambini nati prima della 32^a settimana di gestazione, quelli con peso alla nascita <2,5 kg e le nascite gemellari. Sono stati, inoltre, esclusi i bambini le cui madri non hanno riportato le informazioni relative all'assunzione di supplementi nel periodo considerato. Quindi, un totale di 12.003 bambini sono stati esclusi per una o più motivazioni.

Il campione finale includeva 85.176 bambini con un'età media di 6,4 anni nei 10,2 anni presi in considerazione (intervallo d'età = 3,3 anni). Nella coorte in studio, 270 (0,32%) bambini avevano una diagnosi di ASD, di cui 114 (0,13%) con disturbo autistico, 56 (0,07%) con sindrome di Asperger e 100 (0,12%) con PDD-NOS.

Nel periodo d'esposizione che va dalla 4^a alla 1^a settimana prima dell'inizio della gravidanza, il 32,9% delle madri assumeva acido folico. Tale percentuale aumentava al 70,7% nell'intervallo dalla 9^a alla 12^a settimana dopo l'inizio della gravidanza per poi ridursi al 45,8% dalla 13^a alla 16^a settimana. Le madri che assumevano acido folico nel periodo in studio considerato (dalla 4^a settimana prima alla 8^a settimana dopo l'inizio della gravidanza) presentavano maggiormente le seguenti caratteristiche: livello d'istruzione maggiore, IMC < 25, gravidanza programmata, non fumatrici e alla prima esperienza gestazionale. I risultati della regressione logistica indicavano un'associazione inversa tra l'assunzione di acido folico e il rischio di disturbo autistico. Il disturbo autistico era presente nello 0,10% (64/61.042) dei bambini le cui madri avevano assunto acido folico e nello 0,21% (50/24.134) dei bambini le cui madri non avevano assunto tale supplemento. L'OR aggiustato per il disturbo autistico era di 0,61 (IC 95%: 0,41-0,90) nei bambini nati da madri utilizzatrici di acido folico. Tuttavia, l'associazione inversa non si osservava nelle successive settimane di gravidanza; infatti, l'OR aggiustato alla 22^a settimana era di 0,96 (IC 95%: 0,60-1,55) nelle madri che assumevano ≥ 400 μg di acido folico e 1,02 (IC 95%: 0,62-1,67) nelle madri che assumevano < 400 μg . Un'analisi simile è stata condotta al fine di stabilire un'eventuale associazione tra il rischio di disturbo autistico e l'assunzione di integratori contenenti olio di pesce, ma in tal caso non è risultata alcuna correlazione (OR aggiustato=1,29; IC 95%: 0,88-1,89). La sindrome di Asperger e il PDD-NOS erano presenti rispettivamente nello 0,12% (21/17.218) e nello 0,15% (58/39.543) dei bambini le cui madri avevano assunto acido folico e nello 0,21% (27/12.899) e nello 0,17% (33/19.649) dei bambini le cui madri non avevano assunto tale supplemento. L'OR aggiustato per il disturbo autistico era rispettivamente di 0,65 (IC 95%: 0,36-1,16) e di 1,04 (IC 95%: 0,66-1,63) nei bambini nati da madri utilizzatrici di acido folico. L'analisi stratificata per livello di linguaggio e anno di nascita dei bambini ha, infine, mostrato che l'associazione inversa tra autismo e assunzione di acido folico diventa maggiore nei bambini con un grave ritardo del linguaggio rispetto a quelli con ritardo moderato o privi di ritardo, ma anche nei bambini con età maggiore (nati tra 2002-2004) rispetto a quelli più piccoli (nati tra 2005-2008).

Sulla base dei risultati di questo studio, si evidenzia che l'utilizzo materno di supplementi a base di acido folico nel periodo compreso tra le 4 settimane prima e le 8 settimane dopo il concepimento nella coorte MoBa è associato ad un rischio ridotto di sviluppare disturbo autistico (la forma più grave di ASD) nei bambini.

I punti di forza dello studio riguardano il disegno, la grandezza del campione esaminato e la raccolta prospettica dei dati, così come la combinazione di più fonti (*screening* e Registro) per identificare i casi di ASD. I dati di esposizione numerosi e accurati hanno permesso la differenziazione tra le varie tipologie di supplementi e tra le varie fasi gestazionali. Tuttavia, un limite importante dello studio riguarda la determinazione incompleta, nella coorte in studio, dei casi di ASD. Secondo gli autori, i risultati ottenuti non stabiliscono una correlazione causale tra l'assunzione di acido folico e il disturbo autistico, ma forniscono un razionale per condurre ulteriori analisi, indagando anche su potenziali fattori genetici e altri meccanismi biologici che potrebbero spiegare l'associazione inversa.

Nell'editoriale di accompagnamento, gli autori sottolineano che con l'assunzione di 200-400 $\mu\text{g}/\text{die}$ di acido folico (dosaggio tipico degli integratori multivitaminici venduti in Norvegia) la riduzione del rischio di disturbi autistici è limitato al periodo periconcezionale. Tuttavia, questo dato è in contrasto con l'incremento di diagnosi di ASD negli Stati Uniti da quando è stato

avviato nel 1998 il programma per l'utilizzo di acido folico. Ciò può dipendere sia da cambiamenti relativi alle modalità di diagnosi e di sorveglianza che ad un reale incremento di ASD per esposizione a fattori di rischio ancora non identificati. Inoltre, negli Stati Uniti l'assunzione media di acido folico è di 150 µg/die, dose che potrebbe, pertanto, essere troppo bassa per contribuire ad abbassare la prevalenza di tale patologia. In conclusione, secondo gli autori, è rassicurante che lo studio in esame non abbia mostrato associazione tra acido folico e aumento del rischio di disturbi autistici o ASD. Al contrario, può essere provocatorio affermare che il supplemento nutrizionale riduca il rischio di tali disturbi e tale dato dovrebbe essere confermato da ulteriori studi di popolazione.

Parole chiave: disturbo autistico, bambini, esposizione materna all'acido folico.

Riferimento bibliografico:

Surén P, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. JAMA. 2013;309(6):570-7.

Note:

* L'Autism Diagnostic Interview Revised è un questionario strutturato, che contiene più di 100 voci ed è rivolto ai genitori, riguardante quattro fattori principali: la comunicazione del bambino, la sua interazione sociale, i comportamenti ripetitivi ed i sintomi non corrispondenti all'età anagrafica del bambino.

** L'Autism Diagnostic Observation Schedule è un'intervista semistrutturata basata sull'osservazione diretta e standardizzata del bambino ed è divisa in moduli che esplorano il comportamento sociale in contesti comunicativi naturali del bambino. I diversi moduli comprendono prove selezionate in base all'età e al livello linguistico. Adatta per bambini dai 2 anni fino all'età adulta (anche per bambini non verbali).

Gastroprotezione in soggetti in terapia con aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria e secondaria di accidenti cardiovascolari: risultati di un'analisi costo-efficacia che include la compliance

A cura della Dr.ssa Laura Franceschini

Gli effetti protettivi di basse dosi di aspirina (ASA) (75 - 325 mg) nella prevenzione della sindrome coronarica acuta sono ben noti, soprattutto per la prevenzione secondaria in pazienti con malattie cardiovascolari. Le linee guida raccomandano che ASA sia somministrata appena possibile in una sindrome coronarica acuta (SCA) e continuata per tutta la vita del paziente. L'efficacia di ASA a basso dosaggio per la prevenzione primaria è invece meno certa: la riduzione degli eventi cardiovascolari deve essere ponderata con un aumento del rischio di effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale tra cui sanguinamento (in particolare nel tratto GI superiore) e dispepsia. Studi randomizzati e controllati con placebo e studi osservazionali hanno mostrato che ASA a basse dosi raddoppia il rischio di emorragia gastrointestinale rispetto al placebo; per evitare complicazioni gastrointestinali in soggetti in terapia con ASA, si somministrano spesso inibitori di pompa protonica (PPI), che riducono la produzione di acido gastrico e sono spesso utilizzati come terapia profilattica. La terapia con PPI si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di sintomi dispeptici, ulcere gastroduodenali e sanguinamenti GI in pazienti in trattamento con ASA a basso dosaggio.

In questo studio è stato valutato il rapporto costo-efficacia di quattro diverse strategie per la prevenzione primaria e secondaria di SCA, compresa la associazione preconstituita di ASA + PPI, l'associazione dei 2 singoli componenti considerando gli outcome cardiovascolare, gastrointestinale e la compliance dei pazienti.

È stato sviluppato un modello di Markov per confrontare i costi e i risultati delle diverse strategie per la prevenzione primaria e secondaria di SCA. Sono state eseguite 2 distinte analisi: una per la prevenzione primaria e una per la prevenzione secondaria. Nella analisi per la prevenzione primaria sono state messe a confronto le seguenti strategie: 1) nessun farmaco; 2) ASA a basso dosaggio in monoterapia (81 mg); 3) ASA a basso dosaggio con concomitante terapia con PPI [ASA + PPI] (omeprazolo 20 mg) e 4) una combinazione fissa di

basse dosi di ASA e PPI (acido acetilsalicilico 81 mg + omeprazolo 20 mg). Nel modello di prevenzione secondaria sono state messe a confronto solo le ultime 3 strategie.

In questo studio l'*end point* primario era il costo incrementale per anno di vita aggiustata per la qualità (QALY) guadagnato. Utilizzando questo *outcome* è stata rappresentata sia la qualità di vita della persona che la durata. Per tutte le analisi si è applicata la prospettiva del terzo pagante (l'ente che copre la spesa). L'*outcome* secondario era il numero di eventi SCA che si verificano con le differenti strategie di trattamento. La coorte dell'analisi per la prevenzione primaria era costituita da uomini di 60 anni di età, senza storia di SCA, ma con un aumento del rischio (10%) di sviluppare SCA nel successivo decennio. Sono rappresentati quindi pazienti con uno o più fattori di rischio cardiovascolare (ad esempio ipertensione, ipercolesterolemia, tabagismo) per i quali la prevenzione primaria con ASA a basso dosaggio era indicata.

La seconda coorte consisteva in uomini di 60 anni con una storia di SCA e un rischio a 10 anni di recidiva del 23% (sulla base di stime di rischio annue). In questo modello, la strategia di nessun trattamento farmacologico è stata eliminata, dal momento che questi pazienti avevano tutti una chiara indicazione ad assumere almeno ASA in monoterapia. Le coorti sono state seguite attraverso cicli di Markov di un anno per la durata della vita. Tutti i pazienti hanno iniziato in uno stato di salute in cui erano liberi da complicazioni cardiovascolari e gastrointestinali. I dati sulle stime di probabilità di efficacia clinica di trattamento sono stati derivati principalmente dalla letteratura pubblicata tramite una ricerca strutturata utilizzando PubMed ed EMBASE, affiancata da un gruppo di 4 esperti gastroenterologi e 1 cardiologo che, laddove non fossero disponibili dati in letteratura, o vi fossero dati contrastanti, ha fornito indicazioni.

Stime annue di probabilità di morte dipendenti dall'età sono invece state estratte dalle tavole di mortalità dei Paesi Bassi e applicate in tutto il modello. Per includere la *compliance* nel modello di Markov è stato introdotto un metodo, per cui la probabilità di un evento (ad esempio dispepsia, emorragia gastrointestinale superiore o SCA) era dipendente dalla *compliance* del paziente e calcolata secondo la seguente equazione:

$Risk\ placebo * (1 - (C(1 - RR)/100))$ [dove C è il tasso di *compliance* (0-100%) e RR è il rischio relativo di sviluppare un evento durante l'utilizzo di farmaci.] I costi sanitari sono invece stati stimati dal punto di vista del terzo pagante, considerando solo i costi diretti. Nella coorte di uomini che assume ASA a basso dosaggio per prevenzione primaria di SCA le strategie di trattamento senza farmaci e la terapia con ASA + PPI erano entrambe similmente costo-efficaci (per pazienti a medio rischio di sanguinamento GI), con la seconda strategia che forniva un incremento del rapporto costo-efficacia (*Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER*) di € 10.314 per QALY rispetto a nessun trattamento farmacologico. La monoterapia con ASA non era risultata costo-efficace.

In una coorte di pazienti di pari età, in prevenzione primaria di SCA, ad elevato rischio di sanguinamento GI, la monoterapia con ASA è risultata più costosa e meno efficace rispetto a nessuna terapia. ASA + PPI ha prodotto un ICER di € 10.449 per QALY rispetto a nessun farmaco. Rispetto ad ASA + PPI, la combinazione fissa ha prodotto un ICER di € 24.825 per QALY. In una coorte di 60 anni di età, con un rischio medio di sanguinamento gastrointestinale, in terapia con ASA a basso dosaggio per la prevenzione secondaria, ASA + PPI era risultato essere costo-efficace, ottenendo un ICER di 563 € per QALY. Rispetto ad ASA + PPI, l'associazione fissa era meno conveniente con un ICER di € 22.927 per QALY.

In presenza di un alto rischio di complicazioni del tratto GI, l'opzione di trattamento con ASA in monoterapia è stata scavalcata da ASA + PPI: sia ASA + PPI sia la combinazione fissa di entrambe le molecole sembravano strategie accettabili; la combinazione fissa ha prodotto un ICER di € 14.682 per QALY guadagnato rispetto ad ASA + PPI. Per quanto riguardava il rischio di SCA, nella prevenzione primaria e secondaria, i pazienti trattati con l'associazione fissa hanno avuto il più basso rischio di SCA (ricorrente) rispetto alle altre strategie ($p < 0,01$); in particolare, i pazienti trattati con ASA + PPI avevano anche un minor rischio di un SCA rispetto ai pazienti che assumevano ASA in monoterapia ($p < 0,01$). In prevenzione primaria, una SCA poteva essere evitata se 435 pazienti venivano trattati con ASA + PPI invece della monoterapia con ASA (NNT [*Number Needed to Treat*] = 435). L'NNT per la combinazione fissa era ancora più basso rispetto alla monoterapia con ASA: solo 124 pazienti trattati con la combinazione fissa invece di monoterapia con ASA per evitare una SCA. Per la prevenzione secondaria l'effetto preventivo dei PPI era più marcato, con un NNT di 385 e 74, rispettivamente. Il rischio

di sanguinamento gastrointestinale non ha influenzato il rischio di una SCA tra i diversi gruppi di trattamento.

L'elevata *compliance* del paziente all'ASA era la principale motivazione del minore rischio di SCA in pazienti che assumevano PPI in co-terapia o la combinazione fissa. Dal momento che i PPI riducono gli effetti collaterali gastrointestinali di ASA, la co-terapia con tali farmaci in associazione aumenta indirettamente l'aderenza all'ASA. Per studiare l'influenza della *compliance* ai PPI sul rischio di una SCA, è stata tracciata la *compliance* del paziente al PPI contro il numero di eventi SCA. Soprattutto nei pazienti trattati con ASA + PPI per la prevenzione secondaria è emerso che ad ogni diminuzione della *compliance* al PPI del 20%, corrispondeva un aumento del rischio di SCA dello 0,12%.

Anche in questo caso, il rischio di sanguinamento gastrointestinale non ha influenzato questi risultati. I risultati di questo studio costo-efficacia suggeriscono che l'uso di ASA a basso dosaggio per la prevenzione primaria è costo-efficace solo quando vi è co-somministrazione di un PPI; l'ASA in monoterapia non risultava conveniente: è infatti emerso che sia nessuna terapia farmacologica, sia ASA + PPI erano opzioni di trattamento migliori rispetto ad ASA in monoterapia per i pazienti con rischio di sanguinamento dal tratto gastrointestinale sia medio che alto.

Questi risultati, che non sono perfettamente in linea con altri presenti in letteratura, dipendono fortemente dai costi del PPI (relativamente ridotti nei Paesi Bassi per la presenza di bioequivalenti) e dalla *compliance* dei pazienti alla co-terapia con PPI: infatti, per i pazienti con un rischio di sanguinamento medio e una bassa *compliance* al PPI, la migliore opzione terapeutica era nessun farmaco. Altro motivo per cui i risultati di questo studio sono contrastanti rispetto ai precedenti è per l'effetto delle differenze strutturali del modello e dei parametri utilizzati: in questo modello la dispepsia è stata inclusa come stato di salute: la dispepsia, cronica o ricorrente è un sintomo comune e il rischio di sviluppare dispepsia è aumentato nei pazienti in terapia con ASA a basso dosaggio. La terapia con PPI aumenta la proporzione di pazienti con risoluzione dei sintomi dispeptici: ecco perchè l'inclusione di questo parametro nel modello dello studio compromette il rapporto costo-efficacia di ASA in monoterapia e favorisce il rapporto costo-efficacia della co-terapia con PPI.

Le analisi economiche sono state eseguite esclusivamente secondo la prospettiva del terzo pagante; se fossero stati inclusi anche i costi associati alla perdita di produttività, questo avrebbe portato a risultati ancora più favorevoli della co-terapia con PPI e della associazione fissa.

L'*outcome* secondario di questo studio era l'associazione tra le diverse strategie terapeutiche, il rischio assoluto di sviluppare un SCA e l'effetto della *compliance* ai PPI sul rischio assoluto di SCA. È emerso che i pazienti trattati con co-terapia con PPI o associazione fissa hanno presentato un minore rischio di SCA rispetto ai pazienti trattati con ASA in monoterapia o non trattati farmacologicamente. Ciò sottolinea l'ipotesi che una concomitante prescrizione di PPI riduce gli effetti collaterali gastrointestinali e di conseguenza, aumenta la *compliance* dei pazienti all'ASA, che a sua volta riduce la probabilità di sviluppare un SCA.

Le limitazioni di questo studio risiedono principalmente nel disegno ipotetico utilizzato: infatti le stime sono derivate dalla letteratura che ovviamente comprende studi eterogenei per metodi, popolazioni e periodi di *follow-up*; un'altra limitazione è la scarsa generalizzazione dei risultati di costo-efficacia a Paesi con sistemi sanitari che differiscono dall'Olanda che non dispongono di PPI generici a basso costo. Inoltre, è stata ipotizzata una relazione lineare tra *compliance* ed efficacia di ASA e/o PPI, che potrebbe però non riflettere la realtà: è noto infatti che l'effetto antiaggregante di ASA perduri per più giorni dopo l'assunzione, così l'influenza della adesione alla terapia di ASA può essere stata sovrastimata.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che la co-terapia con PPI è la strategia di trattamento da preferire nei pazienti che assumono ASA a basso dosaggio per la prevenzione di SCA. La combinazione fissa può essere costo-efficace in pazienti che sono ad aumentato rischio di emorragia gastrointestinale e con scarsa *compliance* al PPI. Sia la co-terapia con PPI che la combinazione fissa si sono rivelati essere più efficaci nella riduzione del rischio di SCA rispetto alla monoterapia con ASA.

Alla luce di ciò, le attuali linee guida potrebbero quindi necessitare di essere riviste ed ampliate raccomandando la co-terapia PPI per tutti soggetti in terapia con ASA a basso dosaggio nel

caso in cui la disponibilità in commercio di PPI generici possa garantire una riduzione dei costi.

Parole chiave: ASA, inibitori di pompa protonica, analisi costo-efficacia.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da Astra Zeneca. Due autori sono dipendenti di Astra Zeneca. Altri autori hanno ricevuto finanziamenti e /o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche, inclusa Astra Zeneca.

Riferimento bibliografico:

De Groot N. L et al. Gastroprotection in Low-Dose Aspirin Users for Primary and Secondary Prevention of SCA: Results of a Cost-Effectiveness Analysis Including Compliance. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Feb 16. [Epub ahead of print].

Somministrazioni multiple di integratori alimentari privi di efedra: effetti emodinamici, elettrocardiografici e contaminazione batterica

A cura del Dott. Gianluca Miglio

In passato gli integratori alimentari contenenti efedra sono stati commercializzati come mezzo per favorire il calo ponderale, "energy booster" e migliorativi della prestazione fisica. Nell'aprile del 2004 la FDA ha sancito il ritiro dal mercato di questi prodotti alla luce degli inaccettabili rischi per la salute legati ai loro effetti avversi. Tuttavia, sono tuttora in commercio integratori privi di efedra, ma contenenti ingredienti con strutture chimiche e attività biologiche simili a quelli dei loro controversi predecessori.

Scopo dello studio, in aperto con disegno crossover e randomizzazione per la sequenza di somministrazione degli integratori, è stato valutare gli effetti su frequenza cardiaca (FC), pressione arteriosa (PA) e parametri elettrocardiografici (ECG) di quattro integratori privi di efedra. Inoltre, è stata valutata la contaminazione batterica di questi prodotti.

Sono stati arruolati 12 volontari sani (maschi, età $31,2 \pm 7,8$ anni, peso $88,2 \pm 11,8$ kg). I criteri di esclusione sono stati: storia di consumo di qualsiasi integratore di origine vegetale, l'abitudine al fumo o l'utilizzo di farmaci. Ai partecipanti è stato chiesto di astenersi dal consumo di caffeina nei 5 giorni precedenti e nel corso di ogni fase dello studio e di evitare di svolgere un intenso esercizio fisico nel corso dello studio. Prima dell'inizio dello studio, tutti i partecipanti sono stati sottoposti a visita medica e a registrazione dell'ECG. In aggiunta, per escludere qualsiasi anomalia biochimica sono stati eseguiti esami ematochimici completi. Ogni fase di somministrazione degli integratori (fase d'integrazione) è durata 3 giorni ed è stata distanziata dalla successiva da un periodo di *washout* di 3 settimane. Gli integratori sono stati acquistati da locali venditori al dettaglio (Little Rock, AR, USA): Zantrex 3 (Zoller Laboratories, Salt Lake City, UT, USA; lot. no. 053191), Xenadrine EFX (Cytodyne, Hicksville, NY, USA; lot. no. 81498), Metabolift (Twin Laboratories, American Fork, UT, USA; lot. no. 205112473) e Guarana (Solaray, Park City, UT, USA; lot. no. 090911)*. Le raccomandazioni riportate nelle istruzioni relative alla posologia indicavano per Guarana, Metabolift e Zantrex 3, 2 capsule/3 volte al giorno, quelle di Xenadrine EFX, 2 capsule/2 volte al giorno. Nel corso di ciascuna fase di integrazione, 2 capsule di ciascun prodotto sono state assunte alle 9,00, alle 15,00 e alle 21,00. Il giorno 1 e il giorno 3, prima dell'assunzione mattutina e 2 h dopo, sono stati prelevati 7 ml di sangue venoso per la determinazione dei livelli di caffeina e di paraxantina, che è il principale metabolita attivo della caffeina. Al basale (24 h prima della fase di integrazione) e i giorni 1 e 3 di ciascuna fase di integrazione è stata determinata l'attività ECG nelle 24 h. Durante ogni fase di integrazione la PA è stata misurata al basale, 2 h dopo la prima e 2 h dopo la seconda assunzione giornaliera. Dodici capsule di ciascun prodotto sono state analizzate per determinare il contenuto di caffeina e 3 capsule sono state utilizzate per l'isolamento e l'identificazione della contaminazione batterica.

Nel corso dello studio non è stato osservato alcun evento avverso serio; tuttavia, sono stati riferiti dai volontari numerosi effetti avversi: quelli più comuni sono stati la nausea, il vomito e i sintomi correlabili alle azioni simpaticomimetiche. Queste osservazioni sono risultate in correlazione con le concentrazioni sieriche di caffeina e paraxantina.

Zantrex 3 è risultato il prodotto con il maggior contenuto di caffeina/capsula e a cui è stato associato il maggior apporto giornaliero di caffeina (rispettivamente, 183 mg/capsula e 1098 mg/die); valori minori sono stati invece rilevati per Xenadrine EFX (123 mg/capsula e 738 mg/die), Guarana (116 mg/capsula e 696 mg/die) e Metabolift (90 mg/capsula e 540 mg/die). Per Xenadrine EFX, il prodotto con la formulazione più complessa, è stato rilevato un apporto misurabile di teobromina (4,6 mg/capsula e 27,6 mg/die) e di teofillina (1,7 mg/capsula e 10,2 mg/die). Tracce di teobromina e di teofillina sono state rilevate anche negli altri prodotti. Le concentrazioni sieriche misurate di caffeina e di paraxantina sono risultate correlate alla dose di caffeina assunta: le maggiori sono state misurate per Zantrex 3 (rispettivamente, giorno 1, $5,53 \pm 1,36$ $\mu\text{g/ml}$ e $1,04 \pm 0,53$ $\mu\text{g/ml}$; giorno 3, $14,92 \pm 6,40$ $\mu\text{g/ml}$ e $6,11 \pm 2,27$ $\mu\text{g/ml}$), le minori per Metabolift (rispettivamente, giorno 1, $2,61 \pm 0,56$ $\mu\text{g/ml}$ e $0,57 \pm 0,21$ $\mu\text{g/ml}$; giorno 3, $5,51 \pm 2,14$ $\mu\text{g/ml}$ e $3,11 \pm 1,32$ $\mu\text{g/ml}$).

Rispetto alle misurazioni basali, per tutti gli integratori sono stati osservati aumenti dei valori della PA sia sistolica sia diastolica. Al giorno 1, l'aumento medio della PA sistolica è stato di $10,8 \pm 2,5$ mm Hg, al giorno 3 di $7,5 \pm 3,2$ mm Hg. Le variazioni maggiori della PA sistolica sono state osservate per Xenadrine EFX (al giorno 1, $13,1 \pm 3,9$ mm Hg, al giorno 3, $9,7 \pm 2,2$ mm Hg). Nel corso dello studio sono state registrate diciannove misurazioni di PA sistolica >140 mm Hg, la maggior parte al giorno 1. Al giorno 1 l'aumento medio della PA diastolica è stato di $5,3 \pm 3,1$ mm Hg, al giorno 3 di $4,7 \pm 2,8$ mm Hg. Le variazioni maggiori della PA diastolica sono state rilevate per Xenadrine EFX e per Zantrex 3. Nel corso dello studio sono state registrate 10 misurazioni della PA diastolica >90 mm Hg. Le differenze tra i prodotti negli effetti sulla PA sono risultate correlate alle dosi di caffeina.

Rispetto alle registrazioni basali, sono stati rilevati diversi e significativi cambiamenti dei parametri ECG. Per tutti gli integratori, ad eccezione di Xenadrine EFX, sono stati osservati significativi aumenti della FC massimale nelle 24 h. Letture di FC >140 bpm sono state rilevate in 17 occasioni; la maggiore (177 bpm) è stata registrata il giorno 1 in un volontario che ha assunto Zantrex 3. La FC media è stata altresì aumentata dopo l'assunzione degli integratori, tuttavia il cambiamento è risultato significativo solo per Zantrex 3 ($4,0 \pm 1,4$ bpm) ai giorni 1 e 3; per Metabolift l'aumento ($4,9 \pm 2,1$ bpm) è stato significativo solo al giorno 3. Non è stato misurato alcun aumento della FC minima nelle 24 h per nessuno degli integratori. Rispetto alle fasi di pre-integrazione e nel corso di ciascuna fase di integrazione sono stati osservati aumenti nel numero medio di eventi sopraventricolari; l'aumento è risultato statisticamente significativo solo per Xenadrine EFX (entrambi i giorni) e Metabolift (solo il giorno 1). Gli eventi sopraventricolari più comuni sono stati brevi sequenze (<10 battiti) di tachicardia sopraventricolare; questo tipo di evento è stato osservato per tutti gli integratori, con 12 episodi avvenuti in due individui. Anche gli eventi ventricolari, che sono stati brevi sequenze (<5 battiti) di tachicardia ventricolare e contrazioni ventricolari premature, sono aumentate nel corso di tutte le fasi di integrazione, ma in misura significativa solo per Zantrex 3 il giorno 3, e al limite della significatività il giorno 1 per Xenadrine EFX ($p=0,05$) e Zantrex 3 ($p=0,06$). Nel corso di ciascuna fase di integrazione sono state inoltre osservate significative diminuzioni delle sequenze di bradicardia sia il giorno 1 sia il giorno 3.

Due prodotti sono risultati pesantemente contaminati da *Bacillus lentus*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus megaterium*, *Paenibacillus thiaminolyticus* e *Paenibacillus amylolyticus*. Il carico microbico espresso come unità *colony forming unit* (cfu)/g è risultato: Xenadrine EFX $3,8 \times 10^5$ cfu/g, Guarana $2,8 \times 10^4$ cfu/g, Metabolift nessuna crescita e Zantrex 3 nessuna crescita. Le analisi non hanno rivelato la presenza del patogeno *Bacillus cereus* nei due prodotti contaminati. Tuttavia, successive analisi condotte su un lotto diverso (no. 82968) di Xenadrine EFX hanno rivelato la presenza di questo microorganismo.

I risultati suggeriscono che l'impiego a lungo termine di integratori alimentari privi di efedra potrebbe determinare significativi effetti emodinamici e sui parametri ECG. Gli effetti potrebbero essere più rilevanti in individui sensibili alla caffeina o non in salute. La scelta di impiegare questi prodotti dovrebbe tener conto anche delle possibili interazioni con i farmaci e della possibile contaminazione microbica.

Nonostante gli integratori alimentari "privi di efedra" si siano connotati per essere "privi di problemi", sta crescendo il numero di *case report* che documentano come il loro impiego si associ a significativi effetti simpaticomimetici. Questi integratori sono miscele di estratti

vegetali, molti dei quali contenenti significative quantità di metilxantine (ad es., caffeina, teobromina e teofillina), agenti "simpaticomimetici" naturali (ad es., sinefrina e feniletilamina) e agenti che possono esacerbare le azioni simpaticomimetiche (ad es., epicatechina gallato, epigallocatechina gallato). Sebbene la farmacologia delle metilxantine sia ben nota, gli effetti cardiovascolari degli integratori che contengono guarana, tè verde, yerba maté ed estratti di semi di kola sembrano differire da quelli dei tradizionali dosaggi di caffeina. Pertanto, i meccanismi che sottendono gli effetti di queste miscele multi-componente dovrebbero essere interpretati considerando l'insieme delle interazioni tra le varie sostanze.

Per gli integratori alimentari di origine vegetale la US Pharmacopoeia stabilisce in 1×10^4 cfu/g il limite accettabile di contaminazione da batteri non patogeni. Lo studio ha però dimostrato il superamento di questo limite per almeno due prodotti; un altro (non somministrato ai volontari) conteneva microorganismi patogeni; è ragionevole che la cospicua presenza di microorganismi abbia contribuito agli effetti avversi gastrointestinali osservati. La contaminazione microbica dei prodotti di origine naturale è un problema atteso ed è auspicabile che l'implementazione delle normative (ad es., delle *Good Manufacturing Practices*) lo possa arginare.

Un altro aspetto rilevante è l'ambiguità delle informazioni riportate nelle etichette di questi prodotti. L'assenza di chiare informazioni relative sia alla contaminazione microbica sia al contenuto di caffeina limita la possibilità di una corretta comprensione e di una completa conoscenza da parte degli utilizzatori, soprattutto di coloro che sono sensibili alla caffeina o che devono limitare l'assunzione di caffeina.

Un limite dello studio è l'assenza di un gruppo placebo. In parte questo è legato alla difficoltà di concepire e reperire un adatto placebo: idealmente sarebbe potuto essere l'integrato Guarana decaffeinato, non disponibile in commercio al momento dello studio. L'impiego di un placebo avrebbe potuto permettere di discriminare meglio tra gli effetti avversi osservati, tuttavia già descritti in altri studi su prodotti contenenti caffeina controllati con placebo.

Parole chiave: integratori alimentari, sicurezza, studio in aperto con disegno *crossover*.

Riferimento bibliografico

Foster L. *et al.* Multiple dosing of ephedra-free dietary supplements: hemodynamic, electrocardiographic, and bacterial contamination effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;93:267-274.

Note:

*I prodotti impiegati in questo studio, pur essendo reperibili via internet, non sono riportati nel registro degli integratori alimentari del Ministero della Salute. [NdA].

Regressione della cirrosi durante il trattamento dell'epatite B cronica con tenofovir disoproxil fumarato: risultati di 5 anni di follow-up open label

A cura della Dr.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

L'infezione cronica da HBV porta, nel 15-40% dei casi, alla comparsa di cirrosi epatica ed epatocarcinoma. La terapia antivirale con inibitori della HBV polimerasi/trascrittasi inversa ha ridotto la frequenza di insufficienza epatica e di epatocarcinoma nei pazienti cirrotici. Studi preliminari suggeriscono che la soppressione della replicazione virale sia in grado non solo di arrestare la progressione verso la cirrosi ma anche, nel fegato già cirrotico, di riconvertire l'architettura del parenchima verso lo stato originale.

L'obiettivo del presente studio è stato stabilire gli effetti istologici, sulla fibrosi e sulla cirrosi da infezione cronica da HBV, di un trattamento di almeno 5 anni con l'inibitore della HBV polimerasi/trascrittasi inversa tenofovir disoproxil fumarato (DF).

Si tratta di un *follow-up open label* dei trial NCT00117676 ed NCT00116805 (studi di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, tenofovir DF vs adefovir dipivoxil; *N Engl J Med.* 2008;359(23):2442-55). Il reclutamento dei pazienti è stato condotto tra maggio 2005 e giugno 2006; sono stati inclusi negli studi pazienti con infezione cronica da HBV (positivi o negativi per

HBeAg) e sono state effettuate biopsie epatiche alla *baseline* e fra la settimana 44 e la settimana 48. Questi studi hanno già dimostrato la superiorità di tenofovir DF rispetto ad adefovir nella soppressione virale e nella regressione dell'infezione epatica durante le prime 48 settimane di trattamento. Nella fase di *follow-up*, lo studio si è focalizzato sulla valutazione istologica della fibrosi e della cirrosi con una terza biopsia effettuata fra le settimane 228 e 240 (5 anni). I pazienti originariamente trattati con adefovir in entrambi i trial dopo 48 settimane sono passati al trattamento con tenofovir, mentre quelli trattati fin dall'inizio con tenofovir hanno continuato la terapia con questo antivirale, in entrambi i casi in aperto. Gli *endpoint* dello studio erano: il miglioramento istologico (definito tale in presenza di una riduzione di almeno due punti dell'indice necroinfiammatorio di Knodell* in assenza di peggioramento della fibrosi); la regressione della fibrosi (con diminuzione di almeno un punto secondo la scala di Ishak**); la risposta biochimica, definita come il ritorno delle ALT a concentrazioni normali e la risposta virologica, definita come la presenza di non più di 400 copie di HBV DNA/ml di plasma. Gli *endpoint* sierologici comprendevano la scomparsa dell'HBeAg dal siero e la sieroconversione ad anti-HBs.

Dei 641 pazienti iniziali, 585 (91%) sono stati inclusi nella fase *open label*, per una durata prevista di sette anni; 489 (76%) hanno completato le 240 settimane di trattamento con tenofovir DF e 348 (54%) sono stati sottoposti alla biopsia epatica al quinto anno. Durante i 5 anni di *follow-up* la proporzione dei partecipanti che hanno sviluppato una necroinfiammazione di grado lieve o non hanno sviluppato alcuna necroinfiammazione (punteggio di Knodell 0-3) è aumentata dall'8% (27/348) della *baseline*, al 49% (171/348) dopo un anno e all'80% (278/348) dopo 5 anni ($p < 0,0001$). Al basale, il 39% dei partecipanti (136/348) presentava una fibrosi di grado lieve o nessuna fibrosi; dopo il primo anno questa proporzione era salita al 43% (149/344) e al 63% (219/348) dopo 5 anni. Al contrario, tenofovir DF ha prodotto una riduzione delle cirrosi presenti al basale (la valutazione completa secondo la scala Ishak è stata ottenuta in 344 pazienti): al basale, infatti, il 38% dei partecipanti (133/348) aveva totalizzato un punteggio ≥ 4 sulla scala di Ishak ma questa proporzione si era ridotta al 28% (97/334) dopo il primo anno ed al 12% (42/348) al quinto anno. Complessivamente, il miglioramento istologico si è verificato nell'87% dei pazienti, mentre la fibrosi è regredita nel 51% dei casi ($p < 0,0001$); inoltre, dei 96 pazienti con cirrosi al basale (28%; Ishak score ≥ 5), 71 (74%) hanno mostrato una risoluzione della malattia a 5 anni, mentre solo 3 dei 252 partecipanti che inizialmente non avevano cirrosi l'avevano sviluppata al controllo del quinto anno. La differenza fra la percentuale di pazienti cirrotici che hanno mostrato una regressione della malattia e quella dei pazienti non cirrotici al basale che sono invece progrediti verso la cirrosi è stata quindi statisticamente significativa ($p < 0,0001$). La soppressione virale (HBV DNA < 400 copie/ml) è stata ottenuta in 330 (99%) dei 334 pazienti dei quali era disponibile la quantificazione. Tra i pazienti HBeAg-positivi trattati con tenofovir per 240 settimane, la probabilità complessiva di perdita dell'antigene "S" e di sieroconversione è stata rispettivamente del 9% e del 7%. Il farmaco ha mostrato un buon grado di sicurezza: 91 pazienti (16%) hanno accusato effetti avversi, ma solo in nove casi si sono registrati effetti gravi collegati al tenofovir. Inoltre, in questo arco temporale non è emersa alcuna resistenza all'antivirale. È interessante osservare che l'indice di massa corporea (BMI) si è rivelato un fattore prognostico indipendente per la regressione della cirrosi; infatti i pazienti con un peso corporeo normale (BMI < 25) hanno avuto una probabilità 18,9 volte maggiore di regressione rispetto ai pazienti obesi (BMI ≥ 30).

Lo studio ha messo in luce l'efficacia di tenofovir DF nella soppressione virale a lungo termine dell'infezione cronica da HBV. Sono state analizzate le biopsie epatiche (al basale, ad un anno e a 5 anni) di un'ampia coorte di pazienti, dimostrando la regressione istologica della fibrosi e della cirrosi dopo 5 anni di trattamento. I possibili limiti dello studio sono stati presi in considerazione dagli stessi autori. La variabilità nell'interpretazione del dato istologico è stata minimizzata affidando la diagnosi ad un patologo indipendente (non a conoscenza degli *outcome* attesi) ed analizzando un elevato numero di campioni bioptici (molti dei quali di pazienti con cirrosi alla *baseline*). A riprova dell'attendibilità del risultato, il trattamento si è rivelato efficace in diversi sottogruppi di soggetti, che rappresentano popolazioni differenti in termini demografici e di caratteristiche della malattia; questo lo rende potenzialmente applicabile ad un ampio spettro di pazienti. I limiti legati ad un trattamento a lungo termine, necessario per ottenere la regressione della fibrosi e la conversione della cirrosi, sono stati superati grazie al buon profilo di sicurezza, all'elevata tollerabilità e alla scarsità degli effetti

avversi di tenofovir DF. Gli autori sottolineano inoltre la presenza di una correlazione inversa tra BMI e regressione della fibrosi, correlazione precedentemente osservata anche per l'infezione cronica da HCV e l'ipertensione portale e meritevole di un approfondimento. Infine, nonostante altri inibitori della trascrittasi inversa si siano già mostrati efficaci nel migliorare il quadro istologico, lo sviluppo di importanti fenomeni di resistenza ha impedito la soppressione virale a lungo termine rendendo sfavorevole la prognosi. Nel caso di tenofovir DF l'alta barriera genetica allo sviluppo di resistenza dovrebbe, mantenendo per lungo tempo la soppressione virale, diminuire l'incidenza di epatocarcinoma.

Questo studio ha dimostrato per la prima volta che in pazienti con infezione cronica da HBV, il trattamento con tenofovir DF fino a 5 anni è sicuro ed efficace. La soppressione a lungo termine dell'infezione da HBV permette la regressione della fibrosi epatica e la riconversione della cirrosi.

Parole chiave: HBV, cirrosi, inibitori della trascrittasi inversa, tenofovir DF.

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato da Gilead Sciences, azienda produttrice del tenofovir DF. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti da Gilead Sciences e da altre Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Marcellin P et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, published online Dec 10, 2012; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1).

Note:

***Scala di Knodell:** sistema di punteggio semiquantitativo standardizzato per la valutazione istologica dell'entità della fibrosi epatica, basato sull'indice numerico di attività istologica (numerical histologic activity index, HAI). Il modello prevede 4 punteggi separati per ogni componente della lesione: da 0 a 10 per la necrosi periportale con o senza necrosi a ponte da 0 a 4 per la degenerazione intralobulare e necrosi focale da 0 a 4 per l'infiammazione portale da 0 a 4 per la fibrosi. Le prime tre categorie valutano complessivamente l'intensità dell'attività infiammatoria (grading) mentre la quarta indica il grado di fibrosi (staging). In questo modello si utilizzano punteggi di fibrosi in scala discontinua, infatti la fibrosi è così classificata: 0 = assente; 1 = espansione fibrosa portale; 3 = fibrosi a ponte (porto-portale o porto-centrale); 4 = cirrosi. La somma degli score viene riportata come HAI della biopsia. Il limite principale di questo sistema è quello di raggruppare attività necro-infiammatoria e fibrosi, mentre tali parametri descrivono lesioni di tipo differente ed hanno diversa implicazione prognostica.

**** Scala di Ishak:** revisione del modello di Knodell, che utilizza una scala continua di valori e descrive il grado di attività e lo stadio di fibrosi come due parametri separati. La valutazione del grading viene effettuata considerando separatamente le diverse forme di necrosi e attribuendo un punteggio massimo di 18 per la componente necro-infiammatoria. La valutazione dello staging viene effettuata utilizzando una scala continua di valori e attribuendo un punteggio massimo di 6 per lo stadio di fibrosi.

Immunoterapia anti-allergica: risparmio sulla spesa sanitaria negli adulti e nei bambini affetti da rinite allergica

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

La rinite allergica (*Allergic Rhinitis*, AR) colpisce da 1 a 5 persone negli USA, con costi clinici e sociali considerevoli. L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) somministrata per via sottocutanea è indicata in USA per il trattamento di AR nei pazienti con sintomi non adeguatamente controllati da farmaci, in quelli con esperienza di reazioni avverse importanti a farmaci o in quelli che desiderano ridurre l'uso a lungo termine della loro terapia.

La presente analisi ha valutato se il rapporto costo-beneficio associato all'uso di AIT, dimostrato nei bambini affetti da AR in USA, è esteso anche agli adulti con diagnosi di AR.

Gli autori hanno esaminato 12 anni di dati contenuti nel *Florida Medicaid* nel seguente modo:

- 1- confrontando il ricorso alle cure e i costi relativi di tutti i pazienti selezionati (adulti e bambini) con nuova diagnosi di AR che ricevevano *de novo* AIT rispetto a controlli abbinati con nuova diagnosi di AR che non ricevevano AIT.
- 2- applicando la stessa analisi descritta al punto 1 a due sottogruppi: adulti (età ≥ 18 anni) e bambini (età < 18 anni) per verificare se
 - a- il risparmio associato ad AIT precedentemente verificato per i bambini con diagnosi di AR (basata su 10 anni di dati) si mantiene anche in questo campione più ampio di bambini (basato su 12 anni di dati);
 - b- c'erano differenze significative nel ricorso alle cure e nei relativi costi tra gli adulti con nuova diagnosi di AR che ricevevano AIT *de novo* rispetto ai controlli appaiati;
 - c- la dimensione del rapporto costo-beneficio differiva tra gli adulti trattati con AIT e i bambini.

Sono stati esaminati i dati delle prescrizioni farmaceutiche ottenute dal programma *Florida Medicaid* sia per i bambini che per gli adulti, tra luglio 1997 e giugno 2009. Per ogni prescrizione è stata identificata la data ed il tipo di assistenza fornito, come le prescrizioni farmacologiche o mediche, e le procedure chirurgiche e diagnostiche. Ciascuna prescrizione includeva anche i dati demografici dei pazienti e l'informazione clinica (diagnosi primaria e secondaria identificata mediante l'*International Classification of Disease*, ninth edition [ICD-9]). I pazienti con nuova diagnosi di AR erano quelli che non avevano una diagnosi di AR nell'anno precedente la loro prima diagnosi. I pazienti che ricevevano AIT *de novo* erano quelli caratterizzati da prescrizione di AIT seguita (o preceduta) da diagnosi di AR e che avevano ricevuto almeno due o più prescrizioni di AIT. Per selezionare i controlli idonei all'analisi, sono stati identificati i soggetti con nuova diagnosi di AR che non avevano ricevuto AIT in qualsiasi momento dello studio. Ciascun paziente idoneo trattato con AIT è stato abbinato ad un massimo di 5 controlli. I pazienti trattati con AIT dovevano essere abbinati almeno ad un controllo su tutte le 8 seguenti variabili (altrimenti erano esclusi dall'analisi successiva): demografiche (età alla prima AR diagnosi ± 6 mesi, sesso e razza/etnia), grado di comorbidità (*Charlson Comorbidity Index* - CCI), data di inizio di AIT (o data *match*) e diagnosi di comorbidità (asma, dermatite atopica e congiuntivite), durante l'anno precedente l'inizio di AIT. Per i controlli combinati era richiesto di avere almeno 18 mesi di *follow-up* dalla data indice. Per assicurare che qualsiasi differenza osservata negli esiti non era attribuibile alle varie patologie non correlata ad AR, i pazienti sono stati combinati secondo CCI (*range* 0-37) valutato per l'anno precedente la diagnosi di AR. Complessivamente, sono state selezionate 3 coorti di pazienti trattati con AIT combinati con i controlli: tutti i pazienti, solo gli adulti e solo i bambini. Tra tutti i pazienti registrati nel *Florida Medicaid*, il 5,8% (436.373/7.524.231) avevano una diagnosi di AR; tra i 307.809 arruolati con nuova diagnosi di AR, il 2,7% (8.370) ricevevano *de novo* AIT. In totale, sono stati identificati 5760 pazienti trattati con AIT e 297.178 controlli idonei al *matching*; di questi, 4967 pazienti (**1319 adulti**: 86,2% femmine, 53,7% di razza non bianca; età media alla diagnosi di AR 47,3 anni; e **3648 bambini**: 57,3% maschi, 74,5% di razza non bianca, età media alla diagnosi di AR 7,6 anni) trattati con AIT, sono stati combinati con 19278 controlli (4.815 adulti e 14.463 bambini). I pazienti trattati con AIT hanno mostrato a 18 mesi, una riduzione del 38% dei costi sanitari, rispetto ai controlli (\$ 6,637 vs \$ 10,644, $p < 0,0001$) con un risparmio significativo osservato entro 3 mesi dall'inizio della terapia con AIT ed un notevole risparmio anche per i ricoveri, le visite ambulatoriali e per il servizio farmaceutico (rispettivamente del 34%, 52% e 10%). Gli adulti e i bambini trattati con AIT, mostravano rispettivamente un 30% (\$ 10,457 vs \$ 14,854, $p < 0,0001$) e un 42% (\$ 5,253 vs \$ 9,118, $p < 0,0001$) di riduzione dei costi sanitari in 18 mesi. La media del risparmio per paziente a 18 mesi, ottenuta dagli adulti trattati con AIT non differiva significativamente da quella osservata per i bambini (\$ 4,397 vs \$ 3,965, $p = 0,435$); quella invece ottenuta per le visite ambulatoriali nei bambini trattati con AIT era almeno 3 volte maggiore rispetto a quella ottenuta negli adulti trattati con AIT (\$ 2,342 vs \$ 811, $p < 0,0001$). Il risparmio associato alla terapia con AIT è stato osservato entro tre mesi dall'inizio del trattamento e per i 18 mesi successivi di *follow-up* per la popolazione combinata e per i sottogruppi (adulti e i bambini). Nonostante i potenziali benefici dimostrati, solo una percentuale minima (2-9%) dei pazienti con diagnosi di AR, riceve una terapia di AIT.

Alcuni limiti di questo studio sono rappresentati da: a) una possibile differenza dei costi relativi alla terapia con AIT tra i vari gruppi in analisi, a causa di eventuali differenze nelle modalità di esposizione al farmaco e nel grado di comorbidità; b) potenziali *bias* legati alla natura

retrospettiva dello studio; c) mancata estendibilità dei risultati di questo studio ad altre popolazioni di pazienti; d) durata differente della stagione del polline tra gli Stati del Sud e Nord degli USA; infatti negli Stati del Sud, la "stagione del polline" dura più a lungo ed i costi medi per i pazienti affetti da AR potrebbero essere maggiori rispetto ai pazienti che vivono nelle zone più fredde; e) i dati delle prescrizioni farmaceutiche potrebbero includere codici mancanti, imprecisi o non corretti, sebbene sia improbabile che tali errori differiscano tra le coorti di pazienti; f) a causa del periodo limitato di *follow-up* a 18 mesi, i risultati di questo studio possono aver sottostimato i benefici clinici ed economici a lungo termine associati alla terapia con AIT, considerando il suo potenziale di riduzione del rischio di asma; g) infine, dati i limiti dei dati di prescrizione, gli autori non hanno potuto valutare il costo di AR associato al fallimento della terapia o alle spese proprie dei pazienti (es. per farmaci da banco) per il trattamento di AR.

I pazienti con nuova diagnosi di AR che hanno iniziato la terapia con AIT, hanno comportato costi significativamente minori rispetto ai controlli non trattati. Il notevole risparmio dei costi attribuito alla terapia con AIT nei pazienti pediatrici con AR è stato osservato anche negli adulti.

Parole chiave: immunoterapia allergene-specifica, rinite allergica, studio retrospettivo.

Conflitto di interessi: Alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende farmaceutiche (incluse quelle produttrici dei vaccini).

Riferimenti bibliografici

Hankin CS et al. Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, Epub ahead of print, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.662>.

Frequenza e natura delle interazioni tra farmaci nelle unità di terapia intensiva

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Le interazioni tra farmaci (*drug-drug interactions*, DDIs) possono essere responsabili della tossicità o della riduzione dell'effetto terapeutico di un trattamento, aumentando morbilità e mortalità, soprattutto nei pazienti fragili. Nelle unità di terapia intensiva (*Intensive Care Unit*, ICU), le DDIs costituiscono una fonte importante di eventi avversi da farmaci, tuttavia raramente ne è stata valutata la frequenza e la natura, in particolare tenendo in considerazione la rilevanza clinica percepita e documentata.

L'obiettivo dello studio è quello di determinare la frequenza e la natura di potenziali interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti in un'ampia unità di terapia intensiva.

Lo studio osservazionale è stato condotto in un grande ospedale universitario olandese, all'interno di un'ICU che gestisce i dati dei pazienti con un sistema computerizzato, da cui sono state ricavate le informazioni sui farmaci somministrati fra il 2002 e il 2009. È stato inoltre utilizzato un *database* nazionale fornito dalla Royal Dutch Pharmacists Association che definisce circa 530 tipi di DDIs, distinte per principio attivo o classe di appartenenza dei farmaci: le interazioni sono classificate con una scala a 6 punti sulla base della potenziale gravità clinica (da "non molto grave" a "potenzialmente letale", categorie A-F) e con una scala a 5 punti che riguarda l'evidenza clinica (da "non provato" a "fortemente provato", categorie 0-4). È stato creato un algoritmo per identificare le DDIs potenziali (pDDIs) nel *database* delle prescrizioni fatte ai pazienti dell' ICU e sono state selezionate quelle gravi (categorie D-E-F) e quelle la cui severità era sconosciuta; sono state in seguito inserite in un questionario somministrato a 5 medici delle ICU e 4 farmacisti ospedalieri con esperienza, con l'obiettivo di individuare quelle considerate rilevanti, cioè che avrebbero richiesto un intervento del medico curante, quale il monitoraggio del paziente o l'interruzione della terapia, se si fossero verificate. In caso di disaccordo fra gli esperti, le DDIs sono state considerate ambigue e discusse in seguito in un gruppo costituito da 2 dei medici delle ICU e 2 dei farmacisti di maggiore esperienza, un

moderatore e due "facilitators", fino al raggiungimento di un consenso. Infine il numero e la percentuale di pDDIs rilevanti è stato determinato con un algoritmo computerizzato, considerando un intervallo massimo di 24 ore fra la somministrazione dei due farmaci con la potenziale interazione. Sono state individuate le classi farmaceutiche* più frequentemente coinvolte in pDDIs.

I dati raccolti riguardano 9644 ammissioni all' ICU e 1469880 somministrazioni di farmaci, con una media di 152 somministrazioni per ricovero. La lunghezza mediana del ricovero era 1,7 giorni (range interquartile: 0,87-4,25) e l'età mediana dei pazienti 63 anni (51-73). Senza applicare restrizioni, l'algoritmo computerizzato ha identificato 2662230 pDDIs di 85 tipi diversi, che corrispondevano a 3892 ammissioni. Sono stati selezionati 53 tipi di pDDIs valutati come gravi e inseriti nel questionario. Gli esperti li hanno suddivisi nel seguente modo: 12 rilevanti, 11 non rilevanti e 30 ambigui. Rispetto ai farmacisti, i medici delle ICU erano meno inclini a considerare rilevante un tipo di pDDI (54,7% vs 30,2%, $p < 0,001$). Dei 30 tipi di interazione ambigui, in seguito a discussione di gruppo, 24 sono stati etichettati come rilevanti e 6 come non rilevanti. Quindi complessivamente sono stati individuati 36 tipi di pDDIs rilevanti, che corrispondevano a 1084 ricoveri e 16122 eventi (tasso: 33,6/100 giorni di ricovero). Ogni ricovero aveva una media di 1,67 pDDI grave. Le classi di farmaci più frequentemente responsabili erano gli antitrombotici (932 ammissioni, 9,7% del totale) e gli antibiotici sistemici (902, 9,4%).

Questo è il primo studio ad essersi focalizzato sulla frequenza e sulla natura di pDDIs in un ICU generale. Sono evidenziate alcune limitazioni: è stato condotto in un unico centro; il tasso di eventi avversi o reazioni avverse ai farmaci non è stato determinato; la rilevanza clinica delle pDDIs può essere considerata soggettiva, visto il modo in cui è stata stabilita.

I risultati concordano con quelli di un altro studio condotto recentemente in 400 ICU cardiache e cardiotoraciche in cui i farmaci più coinvolti nelle pDDIs erano anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici. Nell'ICU dello studio viene generalmente prescritta l'eparina come anticoagulante in caso di necessità, e sostituita con anticoagulanti cumarinici quando il paziente viene dimesso; i risultati mostrano che il 9,7% del totale dei ricoveri e l'86% di quelli con una o più pDDIs rilevanti, hanno avuto almeno un'interazione con anticoagulanti, in particolare cumarinici, che richiedono quindi particolare attenzione.

Gli autori concludono raccomandando di migliorare i sistemi di sensibilizzazione attualmente in uso sulla segnalazione delle potenziali interazioni e propongono di utilizzare un sistema computerizzato che aiuti a ridurre le pDDIs: dovrebbe essere adattato con cura al contesto e allertare i medici solo in caso di elevata rilevanza per il paziente, per aumentarne l'efficacia e l'accettazione da parte dei clinici.

In conclusione, potenziali interazioni tra farmaci considerate clinicamente rilevanti si sono presentate in circa l'11% dei ricoveri nell'unità di terapia intensiva, limitando l'analisi alle interazioni considerate severe e rilevanti. I farmaci più frequentemente coinvolti erano anticoagulanti e antibiotici sistemici.

Parole chiave: interazioni tra farmaci, unità di terapia intensiva, studio osservazionale.

Riferimento Bibliografico: Askari M et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Feb 18. doi: 10.1002/pds.3415. [Epub ahead of print].

Note

*Per la classificazione dei farmaci è stato utilizzato l'Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC), secondo livello. L'ATC è un sistema di tipo alfanumerico che suddivide i farmaci in base a uno schema costituito da 5 livelli gerarchici: il secondo livello contiene il gruppo terapeutico principale, contraddistinto da un numero a due cifre.

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 Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) 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 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@segr.it con oggetto: CANCELLA.
