



Newsletter numero 125 del 15.06.2013

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

- o Analisi dei trial sui farmaci pediatrici per le condizioni neuropsichiatriche
- o Dupilumab nell'asma persistente con livelli elevati di eosinofili
- o Sicurezza dei vaccini anti-Papilloma virus umano (Human Papilloma Virus - HPV): una revisione sistematica
- o Minore incidenza di outcome cardiovascolari registrati in pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina aspart rispetto a quelli trattati con regular insuline umana: evidenza osservazionale in medicina generale
- o Effetto della duloxetina su dolore, funzionalità e qualità della vita nei pazienti con neuropatia periferica indotta da chemioterapia: uno studio clinico randomizzato
- o Livelli di trait-anxiety prima e dopo il trattamento con antidepressivi: uno studio di coorte in 3 tempi
- o Valutazione dell'efficacia degli acidi grassi polinsaturi n-3 nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare: risultati di uno studio clinico randomizzato (Risk and Prevention Study, R&P)
- o Una iniziale terapia antipertensiva di combinazione riduce il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi: studio di coorte abbinato
- o Farmacovigilanza attraverso note non strutturate contenute nelle cartelle cliniche

Analisi dei trial sui farmaci pediatrici per le condizioni neuropsichiatriche
A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Nonostante l'ampio numero di farmaci disponibili per il trattamento delle condizioni neuropsichiatriche, molti di questi non sono stati adeguatamente testati nei bambini, e l'uso off-label rimane diffuso.

Lo scopo di questo studio è stato definire qualitativamente e quantitativamente lo stato della ricerca clinica sull'uso dei farmaci neuropsichiatrici nei bambini.

A tal fine, utilizzando il registro ClinicalTrials.gov, sono stati selezionati, in data 1 novembre 2011, gli studi clinici relativi alle 5 condizioni neuropsichiatriche che, secondo la WHO rappresentano il maggior carico nei bambini: depressione, schizofrenia, emicrania, disturbo bipolare ed epilessia. Criteri di inclusione sono stati: essere disegnato come uno studio interventistico farmacologico volto a valutare efficacia o sicurezza di un farmaco (sono quindi stati esclusi studi di farmacocinetica, farmacodinamica o di selezione della dose), data di inizio 1 gennaio 2006 o successiva. Gli studi sono stati esclusi qualora terminati o sospesi prima dell'arruolamento dei soggetti, e gli studi contro comparatore attivo in cui il farmaco in studio è stato considerato farmaco indice. Nel caso di studi testa-a-testa tra 2 o più farmaci, entrambi i farmaci sono stati valutati ed esaminati separatamente. La selezione dei farmaci è stata effettuata sulla base della classificazione ATC utilizzando il WHO Anatomic Therapeutic Chemical Classification System. Farmaci non presenti in questo database, ma in sviluppo al momento dell'inizio dello studio sono stati inclusi per una analisi separata come "nuovi farmaci". Per ogni studio è stato considerato: la data di inizio, il minimo ed il massimo di età eleggibile, la condizione neuropsichiatrica e i farmaci valutati.

Sono stati considerati pediatrici gli studi che hanno arruolato solo pazienti di età <18 anni o, quando il punto mediano del range di età dei partecipanti è stata comunque <18 anni. Trentacinque studi, che non specificavano il limite di età superiore per l'arruolamento (24 dei quali avevano come limite inferiore un'età 15) sono stati classificati studi su adulti.

Per ogni farmaco in studio è stato determinato lo stato di approvazione da parte della FDA. Farmaci in sviluppo non sono stati considerati approvati per nessun gruppo di età o indicazione. Formulazioni nuove di farmaci già approvati sono stati considerati non approvati dalla FDA. Farmaci che hanno ricevuto approvazione FDA per l'uso pediatrico tra il 2006 ed il 2011 sono stati revisionati individualmente ed è stato determinato se i risultati dei trial esaminati avessero contribuito alla loro approvazione.

È stata misurata la percentuale di studi volti a espandere l'uso dei farmaci alla popolazione pediatrica e la percentuale di studi pediatrici sui farmaci disponibili.

Su un totale di 2824 trial identificati, 1778 sono stati esclusi (958 non erano interventistici farmacologici, 752 non erano di efficacia o di sicurezza, 68 sono terminati prima dell'arruolamento dei soggetti) per una coorte finale di 1046 studi, dei quali solo il 10% (108) erano pediatrici. Tra gli studi pediatrici, 17 (6%) avevano riguardato la depressione, 16 (6%) la schizofrenia e 42 (26%) l'epilessia. Il numero di farmaci studiati è risultato 303, di cui il 90% (273 farmaci) non aveva approvazione FDA per uso pediatrico e il 97% non aveva approvazione FDA per uso pediatrico nelle specifiche condizioni neuropsichiatriche considerate. Nessun farmaco di quelli studiati per il disturbo bipolare, la depressione o l'emicrania era approvato dalla FDA per l'uso nei bambini. Solo il 19% (57; IC 95% 15-23%) della totalità dei farmaci era in studio nella popolazione pediatrica; mentre il 95% (288; 93-97%) dei farmaci era in studio nell'adulto.

I farmaci per il trattamento della depressione e della schizofrenia sono stati i meno rappresentati negli studi pediatrici con solo l'8% di farmaci studiati in ciascuna condizione. Gli antiepilettici sono risultati i più ampiamente studiati nei bambini con il 51% (25/49) dei farmaci inclusi negli studi.

Nel complesso, il 76% (74/97) degli studi pediatrici stava espandendo l'uso dei farmaci all'età pediatrica testando un farmaco non precedentemente approvato dall'FDA per l'uso nei bambini. Allo stesso tempo il 26% (25; 17-35%) degli studi stava valutando l'uso di un farmaco per un'indicazione non approvata. Di questi ultimi il 12% riguardava la schizofrenia e il 42% l'emicrania. Solo l'8% (9/106; 3-13%) valutava l'uso di un nuovo farmaco o una nuova

formulazione nei bambini e tutti concernevano farmaci antiepilettici. In confronto, il 42% (38–46%) degli studi condotti negli adulti riguardava indicazioni non approvate e il 32% (29–35%) riguardava nuovi farmaci.

Escludendo i 314 studi che supportavano lo sviluppo di un nuovo farmaco o formulazione e che avevano raggiunto risultati simili, è risultato che il 13% (97/732) rappresentava studi pediatrici per condizioni neuropsichiatriche, tra queste depressione e schizofrenia sono risultate le meno studiate.

Escludendo i farmaci e le formulazioni nuove, l'83% (142/170) non era approvato dall'FDA per l'uso pediatrico e il 95% (160/170) non era approvato nei bambini per l'indicazione in studio. Tuttavia, solo il 29% dei farmaci disponibili era in studio in trial pediatrici.

Tra i 106 studi pediatrici, alla data giugno 2012, 6 avevano contribuito all'approvazione FDA per l'uso pediatrico: 3 supportavano l'approvazione del rizatriptan nel sollievo dall'emicrania in bambini tra i 6 e i 17 anni; 2 riguardavano il paliperidone per la schizofrenia in pazienti tra i 12 e i 17 anni; 1 era sull'uso dell'aripirazolo nel trattamento di bambini tra i 13 e i 17 anni affetti da schizofrenia.

I limiti dello studio riportati dagli autori sono tutti insiti nella metodologia dello studio stesso: l'uso del registro ClinicalTrials.gov, che potrebbe non riportare tutti gli studi neuropsichiatrici rilevanti; l'impossibilità di verificare le informazioni riportate nei singoli trial e colmare eventuali record mancanti; non poter assicurare l'aggiornamento delle fonti utilizzate per verificare lo stato di approvazione dei farmaci, con particolare riferimento ai farmaci in via di sviluppo e le più recenti approvazioni.

Nonostante la crescente prevalenza della malattia neuropsichiatrica, solo una piccola percentuale di trial è incentrata sulla popolazione pediatrica. Questi studi coprono inoltre solo una frazione dei farmaci disponibili, con una carenza più marcata per depressione e schizofrenia, condizioni che rappresentano anche il maggior carico di malattie neuropsichiatriche nei bambini.

Gli autori sottolineano come le strategie attuali dovrebbero essere rafforzate per superare le barriere ancora presenti nella ricerca pediatrica e per aumentare le opzioni terapeutiche basate sull'evidenza per bambini con disabilità neurologiche o psichiatriche.

Parole chiave: studi pediatrici, farmaci off-label, condizioni neuropsichiatriche.

Riferimento bibliografico:

Murthy S. et al., Analysis of pediatric clinical drug trials for neuropsychiatric conditions. Pediatrics 2013; 131: 1125-31.

Dupilumab nell'asma persistente con livelli elevati di eosinofili

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Nel 10-20% dei pazienti l'asma non è ben controllata dai trattamenti in uso. Alcune evidenze suggeriscono che i pazienti affetti da asma moderata/severa possano essere divisi in fenotipi diversi. Ad esempio, circa la metà della popolazione asmatica presenta processi infiammatori associati all'attività dei linfociti helper di tipo 2 (Th2) e attivazione dei pathway dipendenti da interleuchina (IL)-4 e IL-13. Il dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che inibisce il segnale sia della IL-4 che della IL-13.

Scopo dello studio è stato quello di verificare l'efficacia e la sicurezza del dupilumab in adulti con asma persistente moderata o severa e elevati livelli di eosinofili.

Lo studio di Fase II, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo è stato condotto in 28 siti degli Stati Uniti tra marzo 2011 e ottobre 2012. Un periodo di 2 settimane di screening è stato seguito da 12 settimane di trattamento e 8 settimane di follow-up.

I pazienti inclusi avevano un'età di 18-65 anni e soffrivano di asma persistente moderata/severa e una conta di eosinofili ematici superiore a 300 cellule/ μ l o un livello di eosinofili superiore al 3% nell'espettorato. I pazienti avevano sintomi non ben controllati con dosi medie/alte di glucocorticoidi inalatori più LABA (fluticasone [>250 μ g] e salmeterolo [50 μ g] 2 volte/die o farmaci equivalenti). I pazienti soffrivano di asma da almeno 12 mesi e avevano un FEV1 allo screening o alla randomizzazione di almeno il 50% rispetto a quello predetto, un punteggio nel questionario ACQ5 relativo all'asma compreso tra 1,5 e 3 allo screening (il questionario fornisce punteggi compresi tra 0 e 6, con i punteggi più bassi indicanti un miglior controllo dell'asma) e almeno un'esacerbazione dell'asma nei 2 anni precedenti allo screening (ospedalizzazione, visita al pronto soccorso o somministrazione di almeno 1 dose orale di glucocorticoidi).

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere un'iniezione sottocutanea di dupilumab (300 mg) una volta alla settimana o placebo per 12 settimane. Inoltre i pazienti hanno ricevuto glucocorticoidi e LABA alle dosi assunte prima della randomizzazione per 4 settimane. Successivamente, i pazienti hanno sospeso i LABA (settimana 4) e, in seguito, anche i glucocorticoidi (sospesi gradualmente tra la settimana 6 e la settimana 9). In tal modo è stato studiato l'effetto del dupilumab sia come terapia di associazione, sia durante la sospensione degli altri farmaci sia in monoterapia. La somministrazione del dupilumab è stata sospesa dopo 12 settimane o fino alla comparsa di una esacerbazione dell'asma (definita come: riduzione del 30% del PEF in 2 giorni consecutivi, utilizzo di almeno 6 dosi aggiuntive di albuterolo o levalbuterolo nelle 24 ore per 2 giorni consecutivi, necessità di utilizzare glucocorticoidi sistemici, un aumento di almeno 4 volte dell'utilizzo di glucocorticoidi inalatori o ospedalizzazione a causa dell'asma).

L'end-point primario è stato il presentarsi di un'esacerbazione dell'asma, come definita sopra, durante le 12 settimane di trattamento. End-point secondari sono stati il tempo all'esacerbazione e il cambio del FEV1, della PEF mattutina e serale, dell'ACQ5, dei sintomi d'asma (valutati tramite punteggio compreso tra 0 e 4, con i punteggi più alti che rappresentano sintomi più severi), dei risvegli notturni e del numero di inalazioni di albuterolo o levalbuterolo nelle 24 ore tra la visita al baseline e la visita della settimana 12. Sono stati misurati anche biomarcatori dell'attività farmacologica (quali per esempio la frazione di ossido nitrico nell'espiazione - FeNO, le chemochine seriche CCL17, TARC, le IgE, YKL40, CEA, eotaxina-3, CCL26 ed i livelli di eosinofili periferici); infine è stata valutata la sicurezza del trattamento.

Dei 491 pazienti valutati, 104 sono stati randomizzati. Il trattamento è stato completato dall'87% dei pazienti nel gruppo dupilumab e dal 67% nel gruppo placebo. La causa più frequente di abbandono è stata la mancanza di efficacia, più frequente col placebo che con il dupilumab (21% vs 2%). Esacerbazione dell'asma è stata osservata in 26 pazienti, 3 trattati con dupilumab e 23 con placebo (6% vs 44%; OR 0,08, IC 95% 0,02-0,28, $p < 0,001$). Il tempo all'esacerbazione è stato maggiore e il rischio di esacerbazione è stato minore tra i pazienti trattati con dupilumab rispetto al placebo (HR 0,1, 0,03-0,34, $p < 0,001$). Anche nella maggior parte degli altri end-point secondari, i pazienti trattati con dupilumab stavano meglio e le differenze con il placebo sono risultate statisticamente significative. Nei pazienti trattati con dupilumab si è registrato un aumento significativo del FEV1 alla visita della settimana 2 che si è mantenuto alla visita della settimana 12 nonostante la sospensione dei LABA e dei glucocorticoidi. Stesso trend si è registrato col PEF mattutino e, meno, con quello serale. I sintomi asmatici (ACQ5) sono migliorati in entrambi i gruppi alla settimana 1, ma nelle settimane successive ACQ5 ha continuato a migliorare nel gruppo dupilumab, mentre si è stabilizzato nel gruppo placebo. Differenze significative tra i due gruppi si sono registrate a partire dalla visita della settimana 3 fino alla visita della settimana 12. Mentre nel gruppo placebo i punteggi dell'asma sono aumentati dalla baseline alla visita della settimana 12, nel gruppo dupilumab si è osservato un'iniziale diminuzione dei sintomi e il punteggio si è mantenuto al di sotto del punteggio osservato alla visita di baseline fino alla visita della settimana 12. I risvegli notturni sono stati stabili nel gruppo placebo fino alla settimana 6 e sono aumentati tra la sesta e la dodicesima settimana. Al contrario nel gruppo dupilumab, i risvegli notturni sono diminuiti a partire dalla settimana 1 e tale dato è stato registrato fino alla settimana 12. Anche l'uso al bisogno di albuterolo o levalbuterolo ha avuto un andamento simile agli altri end-point secondari.

Per quanto riguarda i biomarcatori farmacodinamici, nel gruppo placebo la FeNO è rimasta stabile fino alla visita della settimana 8 ed è aumentata alla settimana 12, in corrispondenza della cessazione dei glucocorticoidi. Nel gruppo dupilumab, FeNO è diminuito in modo marcato alla visita della settimana 4 ed è rimasto al di sotto dei valori di baseline per tutto lo studio, inclusa la settimana 12 quando erano stati eliminati i glucocorticoidi. Anche i livelli di TARC, eotassina-3 e IgE sono risultati significativamente differenti tra il gruppo dupilumab e quello placebo ($p < 0,001$), tutti a favore del dupilumab. La maggior parte dei pazienti trattati con dupilumab non ha mostrato variazioni significative degli eosinofili.

Durante lo studio sono stati osservati 4 eventi avversi gravi (3 nel gruppo placebo e 1 nel gruppo dupilumab), nessuno dei quali apparentemente correlati al trattamento. Nel gruppo dupilumab si è osservato un effetto avverso probabilmente correlato al trattamento: un angioedema in una donna di 42 anni dopo la somministrazione della nona dose che si è manifestato come un rash papulare progressivo, orticaria ed edema sia nel sito dell'iniezione che in altre parti del corpo. L'angioedema è perdurato una settimana e si è risolto in seguito alla somministrazione di prednisone e difenidramina e alla sospensione del trattamento con dupilumab. Tra i più comuni effetti avversi (osservati in più di 3 pazienti), reazioni nel sito di iniezione, naso-faringite, nausea e cefalea sono stati osservati più frequentemente nel gruppo dupilumab.

I dati dello studio sono rilevanti se si considera che nei pazienti arruolati non era possibile controllare l'asma con gli altri presidi terapeutici. La concordanza tra gli effetti terapeutici e la modulazione dei segnali infiammatori Th2 dimostra che la modulazione dell'infiammazione Th2 mediata è responsabile della risposta dei pazienti.

I dati di questo studio non concordano con quelli effettuati utilizzando lebrikizumab e tralokinumab, anticorpi che inibiscono il segnale della IL-13 ma non della IL-4. Tali anticorpi, infatti, hanno effetti sulla funzione polmonare ma non sui sintomi. Anche anticorpi diretti contro l'IL-5 hanno ridotto la frequenza di esacerbazione dell'asma e il numero di eosinofili, ma non hanno avuto grandi effetti sui sintomi e sulla funzione polmonare.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, il piccolo numero di pazienti trattati non permette di avere un'idea precisa sull'intero spettro di effetti avversi.

Lo studio dimostra che, in una sottopopolazione di pazienti con asma persistente, caratterizzati da asma moderata/grave e livelli elevati di eosinofili, la terapia con dupilumab in comparazione con il placebo è associata a minor rischio di esacerbazione associato alla sospensione degli altri farmaci (glucocorticoidi e LABA). Inoltre, nei pazienti trattati è stato dimostrato un miglioramento nel picco di flusso e nei parametri infiammatori Th2 e una diminuzione nell'uso degli agonisti beta-2 al bisogno.

A commento dello studio, Wechsler osserva che i dati presentati dagli autori sono impressionanti, considerato che è stata osservata una riduzione dell'esacerbazione dell'asma dell'87% rispetto al placebo e un miglioramento dei parametri polmonari anche in presenza della sospensione dei LABA e dei glucocorticoidi. Il limite più importante dello studio è che tali effetti vengono dimostrati su una piccola popolazione di asmatici, come dimostrato dal fatto che solo il 21% dei pazienti valutati è stato randomizzato. Dunque, non sappiamo se altre popolazioni di pazienti asmatici (quelli, ad esempio, senza eosinofilia, che sono molto più numerosi) siano ugualmente responsivi.

C'è anche da osservare che in clinica nessun medico sospende i glucocorticoidi e i LABA ad un paziente del genere, dunque il beneficio dimostrato dallo studio non è rilevante in clinica. Piuttosto, lo studio si presenta come una proof-of-principle, dimostrando l'efficacia del trattamento. E' cioè possibile sostituire LABA e glucocorticoidi con dupilumab, ma lo studio non dimostra se tale sostituzione porta vantaggi al paziente.

Dunque, nonostante uno dei grandi bisogni al quale la medicina attuale non risponde è quello di trovare un nuovo trattamento da associare ai LABA e ai glucocorticoidi per riuscire a trattare i pazienti asmatici resistenti, questo studio non risponde a questo bisogno. Inoltre, sia dupilumab che LABA e glucocorticoidi modulano la risposta Th2, e quindi non è detto che tale associazione sia vantaggiosa. In ogni caso, occorre effettuare studi di lunga durata nei quali dupilumab sia associato a LABA e glucocorticoidi per verificare una eventuale variazione nella frequenza delle esacerbazioni.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dalla Sanofi e dalla Regeneron Pharmaceuticals e il protocollo dello studio è stato sviluppato dagli sponsor sotto la guida del primo autore. I dati dello studio sono stati raccolti dagli autori e elaborati dagli sponsor. Alcuni autori sono dipendenti degli sponsor. Altri autori, incluso il primo autore, hanno ricevuto finanziamenti oltre che da altre case farmaceutiche anche dagli sponsor per se stessi e/o per le proprie organizzazioni per concepire/effettuare lo studio in questione.

Parole chiave: recettore dell'interleuchina 4, anticorpo monoclonale, asma persistente con eosinofili elevati.

Riferimenti bibliografici

Wenzel S et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. N Engl J Med 2013; DOI: 10.1056/NEJMoa1304048

Wechsler ME. Inhibiting Interleukin-4 and Interleukin-13 in Difficult-to-Control Asthma. N Engl J Med 2013; DOI: 10.1056/NEJMe1305426.

Sicurezza dei vaccini anti-Papilloma virus umano (Human Papilloma Virus - HPV): una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

La vaccinazione contro HPV, agente eziologico del tumore alla cervice, nonché di lesioni pre-neoplastiche e proliferative della cute, rappresenta una delle più grandi svolte della medicina. Attualmente sono disponibili due vaccini anti-HPV: il vaccino bivalente (2vHPV) Cervarix[®], contro l'HPV 16 e 18 (genotipi responsabili di circa il 70% dei casi di cancro della cervice) ed il tetravalente (4vHPV) Gardasil[®], efficace anche contro i tipi 6 e 11 (responsabili della formazione di condilomi genitali). Entrambi i vaccini sono stati approvati per l'uso nelle donne (il bivalente nelle donne di età compresa tra 10-25 anni e il tetravalente tra 9-26 anni); tuttavia, oggi, il 4vHPV è stato approvato anche nella popolazione maschile (9-26 anni) in USA, Canada e Australia, in base ai dati di efficacia riscontrati nella prevenzione di infezioni persistenti e di patologie neoplastiche intraepiteliali.

Con l'obiettivo di valutare le evidenze disponibili relative al profilo di tollerabilità di entrambi i vaccini è stata effettuata una revisione sistematica di studi clinici, meta-analitici e studi osservazionali post-marketing.

Gli articoli considerati sono stati ottenuti mediante una ricerca nei database OVIS Medline e OVIS EMBASE fino a maggio 2012. La ricerca è stata effettuata senza restrizioni di lingua, anche se ai fini della revisione sono stati presi in esame solo gli articoli in inglese. È stata anche effettuata una ricerca in rete utilizzando, quali parole chiave "vaccine HPV case report". Gli autori non hanno stabilito criteri di selezioni stringenti, ma hanno preso in considerazione tutti gli articoli che riportavano dati originali, a prescindere dalla tipologia di studio. La maggior parte degli studi clinici pre-marketing avevano come end-point di sicurezza le reazioni avverse sistemiche e in sede di inoculo, gli eventi avversi seri (SAE), la morte ed eventuali condizioni patologiche di nuova insorgenza. Molti risultati di questa revisione sono emersi da analisi cumulative di studi clinici. Relativamente ai dati di sicurezza del vaccino 4vHPV, un'analisi cumulativa di studi per un totale di più di 20000 soggetti di sesso femminile, di età compresa tra i 9 e i 26 anni, e circa 1350 soggetti di sesso maschile, di età compresa tra i 9 e i 16 anni, proveniente da Europa, America del Nord e America Latina ha evidenziato che le reazioni avverse in sede di inoculo sono quelle a maggiore frequenza nei soggetti vaccinati rispetto a quelli che o avevano ricevuto una dose di placebo con alluminio o senza alluminio. Il dolore in sede di iniezione è risultato l'evento più frequente in tutti e tre i gruppi (83% vs 77% vs 49%) ed è stato definito grave nel 4% dei pazienti cui è stato somministrato il vaccino e nel 2% di quelli trattati con placebo. Le reazioni locali si sono, inoltre, manifestate come eritema (24% vs 18% vs 13%) e gonfiore (24% vs 16% vs 8%). Non sono state osservate differenze significative tra i tre gruppi per quanto riguarda le reazioni avverse sistemiche, in particolare, cefalea (26%), febbre (13%) e nausea (6%) sono risultate le più comuni. Nei pazienti trattati con il vaccino 4vHPV sono stati riscontrati casi di tiroidite, artrite reumatoide e proteinuria

anche se con una frequenza $<0,1\%$. L'analisi di altri studi clinici, condotti su un totale di 6000 donne latino-americane, di età compresa tra i 9 e i 24 anni, ha confermato la maggiore frequenza di reazioni in sede di inoculo nel gruppo trattato con vaccino rispetto a quello trattato con placebo (85% vs 73%). Due studi che hanno confrontato l'incidenza di reazioni avverse locali in due gruppi di donne di età compresa tra 10-15 anni e 16-23 anni hanno messo in evidenza che il dolore in sede di inoculo è più frequente nelle donne più adulte rispetto alla febbre. Un confronto tra donne e uomini di età compresa tra 10-15 anni ha evidenziato che l'insorgenza degli eventi avversi seri locali e sistemici è risultata simile nei due gruppi. In uno studio condotto su 4000 maschi di età compresa tra i 16 e i 26 anni, l'insorgenza di reazioni in sede di inoculo è risultata molto più frequente nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo trattato con placebo contenete alluminio (60% vs 54%). La frequenza e la gravità degli eventi avversi nei soggetti vaccinati è stata valutata e confrontata tra la prima dose somministrata e quelle successive. In particolare, due studi di piccole dimensioni hanno constatato una riduzione nella comparsa di dolore nel sito di iniezione ed un aumento nella comparsa di eritema e gonfiore alle somministrazioni successive. Un altro studio ha messo in evidenza una progressiva riduzione della febbre al progredire delle dosi di vaccino somministrate in una popolazione di sesso maschile (5,1%, 4,3%, 2,6%, rispettivamente per le dosi 1, 2 e 3). Dai dati di un piccolo studio, è emerso un aumento della reattività dopo la terza dose di vaccino (80% delle donne dopo la quarta dose al 60° mese vs 65,5% delle donne dopo la terza dose al 6° mese) anche se gli eventi avversi sono risultati di entità lieve o moderata. È stato, inoltre, riscontrato un lieve aumento dell'insorgenza delle reazioni avverse in sede di inoculo e di quelle sistemiche (cefalea) con la contemporanea somministrazione del vaccino 4vHPV e del vaccino antipolio inattivo/antidifterico-tetanico-pertossico (dTpa-IPV). Relativamente al vaccino 2vHPV, un'analisi di 11 studi che, nel complesso, hanno arruolato circa 30000 soggetti di sesso femminile, di età 10 anni, ha dimostrato, ancora una volta, una più alta incidenza di reazioni avverse in sede di inoculo, anche se transitorie e di breve durata, nel gruppo trattato con vaccino rispetto al gruppo che assumeva il farmaco di controllo o il vaccino per l'epatite A. La reazione avversa più comune è stata il dolore (nel 97% delle pazienti), che è risultato grave nel 7,5% dei pazienti di età 15-25 anni. Le reazioni sistemiche più comuni, presenti nel 55% dei pazienti, sono state senso di affaticamento, cefalea e mialgia. Sono stati, inoltre, riportati 5 decessi, 1 nel gruppo in trattamento con vaccino 2vHPV e 4 nel gruppo di controllo; in nessun caso il decesso è stato correlato al vaccino. Al follow-up, eseguito dopo 4 anni o più, non sono state riscontrate differenze tra i gruppi in termini di comparsa di SAE e di condizioni patologiche di nuova insorgenza. I risultati ottenuti da studi di piccole dimensioni sono risultati in linea con quelli condotti su popolazioni più numerose. Un'interessante meta-analisi di 6 studi clinici che avevano preso in considerazione i vaccini 2vHPV, 4vHPV ed il vaccino monovalente 16 HPV L1-VLP, per un totale di 40323 partecipanti di sesso femminile, di età compresa tra i 15 e i 25 anni, randomizzate a ricevere il vaccino o placebo, ha evidenziato che il rischio di SAE è risultato simile nei diversi gruppi di trattamento (OR=0,998; IC 95%: 0,87-1,14). Un'altra meta-analisi di sette studi clinici, che ha esaminato un totale di 44142 donne, randomizzate a ricevere 2vHPV, 4vHPV o placebo ha confermato che non vi è un incremento delle SAE nei gruppi sottoposti a vaccinazione (risk ratio 1,00; 0,91-1,09). Dai dati di confronto dei due vaccini, uno studio randomizzato in singolo cieco, condotto su 1100 donne, di età 18-45 anni, ha evidenziato un'aumentata frequenza di eventi avversi nel gruppo che ha ricevuto il 2vHPV (95,1%; 92,8-96,7%) rispetto a quello cui è stato somministrato il 4vHPV (85,1%; 81,8-88,1%). Nel primo gruppo sono risultate più frequenti le reazioni nel sito di inoculo, l'arrossamento, il gonfiore, la fatica e la mialgia. Anche in questo caso, le reazioni sono state transitorie e di entità lieve o moderata. La risposta immunitaria è risultata superiore per il vaccino 2vHPV, così come confermato dai valori medi di anticorpi sierici neutralizzati, risultati 2,3-4,8 più alti per HPV-16 e 6,8-9,1 più alti per HPV-18, dopo la vaccinazione con 2vHPV, rispetto al vaccino 4vHPV.

In conclusione, gli studi randomizzati, riguardanti entrambi i vaccini, hanno dimostrato un eccellente profilo di sicurezza.

Nonostante la vaccinazione contro l'HPV non sia raccomandata durante la gravidanza, nel corso degli studi clinici, alcune partecipanti hanno ricevuto il vaccino in epoca gestazionale pur avendo utilizzato metodi contraccettivi. È stato possibile, quindi, ottenere importanti informazioni riguardo la sicurezza dei vaccini HPV in questa particolare condizione. Nel complesso, i dati relativi alla vaccinazione durante l'epoca gestazionale o in prossimità del

concepimento non hanno rilevato particolari evidenze di sicurezza. Tuttavia, la controindicazione per entrambi i vaccini durante la gravidanza rimane, tenuto conto sia della scarsità dei dati che delle limitazioni degli studi che hanno valutato tale aspetto.

Anche dai dati della farmacovigilanza post-marketing, in particolare dalla segnalazione spontanea è emerso che le più comuni reazioni avverse ai vaccini anti-HPV sono quelle in sede di inoculo, mal di testa e vertigini. Solo una piccola proporzione di eventi avversi sono stati classificati come gravi. Sebbene la maggior parte delle segnalazioni si riferiscano ad eventi insorti nella popolazione femminile, dall'autorizzazione del vaccino nella popolazione maschile in America, Canada e Australia, sono state inviate al sistema statunitense di raccolta di segnalazioni di eventi avversi da vaccini (VAERS) 504 segnalazioni di eventi avversi insorti proprio in questa popolazione e il 6,5% di questi eventi è stato considerato grave. Gli eventi avversi gravi associati ai vaccini anti-HPV sono stati: reazioni anafilattiche, sindrome di Guillain-Barrè, mielite trasversa ed eventi tromboembolici. Anche se non è stata dimostrata una relazione causale tra l'evento morte e la vaccinazione anti-HPV, in alcuni Paesi (Inghilterra e India) si sono verificati casi di decesso subito dopo la vaccinazione. Dalla commercializzazione in poi, anche la letteratura scientifica, in particolare attraverso la pubblicazione di casi clinici, ha contribuito alla definizione del profilo di tollerabilità dei vaccini in studio, come ad esempio casi clinici di lipoatrofia insorta in seguito a inoculazioni ripetute nello stesso sito. Tuttavia, va sottolineato che difficilmente i case report o i case series forniscono una forte evidenza della relazione causale con l'evento avverso.

I dati emersi da 4 studi post-marketing condotti in Italia, Nepal e Olanda che hanno utilizzato il metodo del sondaggio, hanno evidenziato che la frequenza delle reazioni in sede di inoculo e quelle sistemiche è risultata sovrapponibile a quella ottenuta dagli RCT pre-marketing.

Da studi post-marketing, condotti su popolazioni di grandi dimensioni, è emersa l'incidenza di sincope, anafilassi, sindrome di Guillain-Barrè e tromboembolismo venoso associata ai vaccini in studio; tuttavia, relativamente agli ultimi due eventi non è stata confermata una relazione causale. Relativamente, invece, alla sincope, talora sintomo di risposta alla sensazione dolorosa, rappresenta un evento facilmente gestibile con opportune misure di gestione del paziente; relativamente all'anafilassi, seppur rara, non è da escludere visto la presenza di allergeni in entrambi i vaccini.

Dagli studi clinici che hanno preceduto la commercializzazione dei vaccini anti-HPV sono state classificate come reazioni avverse comuni il dolore ed i sintomi sistemici (mialgia e mal di testa), risultate più frequenti con il vaccino 2vHPV. Sono stati, inoltre, forniti dati riguardanti la sicurezza del vaccino in gravidanza; in particolare, non vi sono dati supportanti la correlazione tra vaccinazione e danno fetale o aborto spontaneo. Dalla sorveglianza post-marketing, sono emerse, seppur con ridotta incidenza, reazioni anafilattiche, sincope, sindrome di Guillain-Barrè ed eventi tromboembolici.

I risultati rassicuranti di questa revisione sistematica sono in accordo con quanto riportato negli anni 2007/2008 dal Global Advisory Committee of the World Health Organisation circa la sicurezza dei vaccini anti-HPV. Ciò nonostante, si attendono dati da studi clinici volti a valutare la sicurezza dei vaccini nella popolazione maschile e sarebbe auspicabile che gli stessi fossero estesi anche a particolari sottopopolazioni, per esempio pazienti immunocompromessi, per le quali si dispone di dati limitati.

Parole chiave: vaccino HPV, revisione sistematica, sicurezza d'uso.

Riferimento bibliografico:

Macartney KK et al. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: A Review. Drug Safety 36, 6: 393-412, 2013.

Minore incidenza di outcome cardiovascolari registrati in pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina aspart rispetto a quelli trattati con regular insuline umana: evidenza osservazionale in medicina generale
A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La glicemia postprandiale a 2 ore è un forte predittore di malattie cardiovascolari e morte da tutte le cause. Le variazioni della glicemia postprandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) sono minori con l'insulina aspart ad azione rapida iniettata subito dopo i pasti rispetto all'insulina regolare umana. Recentemente, lo studio NICE (Nippon Ultra-Rapid Insulin and Diabetic Complications Evaluation Study, trial randomizzato e controllato di 5 anni effettuato in Giappone, *J Med Econ* 2011; 14: 36-46), ha dimostrato una riduzione del 43% nell'incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici trattati con insulina aspart, rispetto all'insulina regolare. Tuttavia mancano, attualmente, evidenze dell'effetto a lungo termine sul rischio di complicanze cardiovascolari in prevenzione primaria.

L'obiettivo di questo lavoro è stato analizzare e confrontare l'incidenza di eventi macro e microvascolari tra i pazienti trattati con insulina aspart e quelli trattati con insulina umana regolare in medicina generale.

È stato utilizzato un database nazionale dei medici di medicina generale in Germania, che raccoglie le prescrizioni, le diagnosi e i dati demografici. Il database includeva 1919 medici generali che hanno fornito informazioni nel periodo gennaio 2000-luglio 2011. Sono stati identificati tutti i soggetti trattati con farmaci antidiabetici (insulina e antidiabetici orali) o che avevano una diagnosi di diabete e sono stati selezionati quelli che avevano ricevuto una prima prescrizione (data di riferimento) di insulina aspart (N=12669) o insulina regolare (N=41456). Ulteriori criteri di inclusione comprendevano il trattamento continuativo sotto il controllo dello stesso medico (1 visita nei 6 mesi precedenti la data di riferimento e 1 visita ogni 6 mesi per almeno 3,5 anni dopo la data di riferimento), l'età >40 anni.

I criteri di esclusione erano rappresentati da: prescrizione sia di insulina aspart che regolare per lo stesso paziente, l'utilizzo di formulazioni di insuline premiscelate o la diagnosi di complicazioni al basale.

I pazienti sono stati paragonati secondo sesso, età, periodo di trattamento, assicurazione medica, portando ad un totale di 3154 pazienti analizzati per ciascun gruppo.

L'outcome primario è stato la valutazione delle complicanze micro e macrovascolari riportate nel database. Le complicanze macrovascolari sono state determinate attraverso i codici ICD-10* per le malattie coronariche (I20, I24, I25), per l'infarto del miocardio (I21, I22, I23, I25.2), stroke e attacchi ischemici transitori (I63, I64, G45) e patologie vascolari periferiche (E11.5, I73.9). Le complicanze microvascolari includevano la retinopatia (E11.3), la neuropatia (E11.4) e la nefropatia (E11.2, N18, N19). Disordini dei lipidi, ipertensione, uso di antiipertensivi, farmaci per le dislipidemie, antitrombotici e l'ipoglicemia documentata sono stati fissati come potenziali confounder. L'indice Charlson** è stato utilizzato come marker di comorbidità. Infine sono stati analizzati i dati relativi ai livelli di HbA1c, la glicemia a digiuno, e l'indice di massa corporea alla data di riferimento.

I pazienti di entrambi i sottogruppi (ciascuno composto da 3154 pazienti) avevano età media di 60 anni, con DM2 da almeno 2 anni. I soggetti del gruppo con insulina aspart erano stati maggiormente trattati dai diabetologi e i loro medici risiedevano prevalentemente nella Germania Est (P<0,05). Ci sono state differenze nella co-medicazione con analoghi dell'insulina intermedia (NPH) o a lunga azione (glargina o detemir). Nel gruppo aspart hanno ricevuto più prescrizioni per un analogo a lunga azione in aggiunta all'insulina a lunga azione, mentre l'insulina NPH è stata prescritta maggiormente ai pazienti trattati con insulina regolare umana (P<0,05). Le sulfaniluree e l'acarbiosio sono state prescritte maggiormente nel gruppo con insulina regolare (P<0,05), mentre le prescrizioni di metformina sono risultate simili. L'ipertensione è stata diagnosticata con una frequenza maggiore nei soggetti trattati con insulina regolare (P<0,05), mentre non si sono avute differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il rilevamento di iperlipidemia. I farmaci antiipertensivi sono stati somministrati in circa il 60% dei soggetti in entrambi i gruppi, mentre farmaci anti-iperlipidemici sono stati utilizzati in una percentuale lievemente maggiore nel gruppo aspart. Circa il 20% dei pazienti dei due gruppi ha ricevuto un farmaco antitrombotico.

La prevalenza basale di patologia coronarica e insufficienza cardiaca è stata leggermente superiore negli utilizzatori di insulina regolare ($P < 0,05$), mentre non si sono osservate differenze significative per l'infarto del miocardio, lo stroke e le patologie vascolari periferiche. Tra le complicanze microvascolari rispetto al basale, la neuropatia e la retinopatia sono state maggiormente riscontrate nel gruppo aspart ($P < 0,05$). L'ipoglicemia è stata osservata solo in pochi soggetti senza alcuna differenza significativa tra i due gruppi, così come è risultato simile l'indice di Charlson.

Il controllo glicemico basale è risultato scarso in entrambi i gruppi, mentre i livelli di HbA1c erano leggermente inferiori nel gruppo aspart al basale (7,9% rispetto a 8,3%; $P < 0,05$). Nessuna differenza è stata osservata nella glicemia a digiuno né nell'indice di massa corporea. Nel sottogruppo di cui erano disponibili i valori durante il follow-up (203 per aspart e 273 per insulina regolare), il valore medio di HbA1c alla fine dello studio (giorni 731-1095) è risultato inferiore rispetto al basale per tutti e due i gruppi (7,4% e 7,6%, rispettivamente), ma la differenza tra i due gruppi non era significativa.

L'incidenza cumulativa di eventi macrovascolari alla fine del periodo di studio (3,5 anni) è stata del 27,4% nel gruppo aspart e del 30,6% nel gruppo insulina regolare umana. Il gruppo aspart è risultato a minore rischio di complicanze macrovascolari: la curva della sopravvivenza libera da complicanze ha mostrato una differenza statisticamente significativa ($P < 0,001$) anche nell'analisi per sottogruppi, mentre non si sono avute differenze significative nelle complicanze microvascolari. È stato, inoltre, osservato un minor rischio di tutti gli eventi cardiovascolari incidenti negli utilizzatori di insulina aspart ($P < 0,001$).

La prescrizione di insulina aspart è associata ad una riduzione del rischio di complicanze macrovascolari nei pazienti con DM2 rispetto all'assunzione di insulina regolare umana, tenendo in considerazione i potenziali confounder.

Tra i limiti dello studio, gli autori stessi osservano: i) la natura retrospettiva e osservazionale non permette di utilizzare i dati come prova della relazione tra insulina aspart e diminuzione di eventi macrovascolari; ii) le comorbidità sono state valutate solamente attraverso i codici ICD e quindi non erano disponibili informazioni sul tipo di diabete, sulla dose giornaliera di insulina, sull'ipoglicemia e sulla durata del diabete; iii) i livelli di HbA1c e la glicemia a digiuno erano disponibili solo per un sottogruppo di soggetti.

Parole chiave: insulina aspart, complicanze micro e macrovascolari, studio osservazionale.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dalla Novo Nordisk.

Riferimento bibliografico:

Rathmann W. and Kostev K. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diab Obes and Metab* 15: 358–363, 2013.

Note:

* ICD-10: classificazione internazionale delle malattie e dei problemi correlati, proposta dall'OMS. L'ICD è uno standard di classificazione per gli studi statistici ed epidemiologici, nonché valido strumento di gestione di salute e igiene pubblica.

** Indice di Charlson: indice di comorbidità attualmente più utilizzato. Le patologie sono raggruppate in 4 classi, valutate da 1 a 6. A questi indici va applicata una correzione in considerazione dell'età: da 1 (50-59 anni) a 5 (90-99 anni). Tale indice è stato utilizzato soprattutto in pazienti anziani affetti da neoplasie, da malattia di Alzheimer ed in pazienti anziani cardioperati.

Effetto della duloxetina su dolore, funzionalità e qualità della vita nei pazienti con neuropatia periferica indotta da chemioterapia: uno studio clinico randomizzato
A cura della Dott.ssa Martina Fragni

Circa il 20-40% dei malati di cancro, sottoposti a chemioterapia, sviluppa sintomi dolorosi da neuropatia periferica (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN). Il dolore

neurologico è difficile da gestire e diversi approcci terapeutici con svariati farmaci, si sono dimostrati inefficaci. La duloxetina, un inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, si è dimostrata attiva sul dolore neuropatico in pazienti diabetici.

Obiettivo dello studio è stato valutare l'effetto della duloxetina sul dolore associato a CIPN.

È stato eseguito uno studio randomizzato di Fase III, in doppio cieco, (CALGB-170601, NTC00489411) con due outcome: valutazione della maggiore efficacia della duloxetina rispetto al placebo nella diminuzione del dolore medio e analisi degli effetti della duloxetina sulla qualità della vita (quality of life, QoL) e sugli eventi avversi. L'arruolamento multicentrico dei pazienti è avvenuto tra aprile 2008 e marzo 2011 e il follow-up è terminato in luglio 2012. La diagnosi di CIPN è stata eseguita valutando: decorso dei sintomi, perdita dei riflessi tendinei profondi, presenza d'intorpidimento simmetrico mano-piede e di parestesie. I pazienti eleggibili avevano un'età ≥ 25 anni e presentavano, per almeno 3 mesi dopo il termine della chemioterapia, un dolore sensoriale almeno di grado 1 e un dolore neuropatico almeno di grado 4. Il trattamento chemioterapico consentito era costituito da: paclitaxel, oxaliplatino, docetaxel e cisplatino. I criteri di esclusione erano: neuropatia derivante da compressione nervosa, carcinomatosi leptomeningea, depressione, ideazione suicidaria, disturbo bipolare, abuso di alcool, disordini alimentari e alterazioni della funzionalità renale ed epatica. I pazienti affetti da diabete mellito e malattia vascolare periferica, sono stati inclusi nello studio, ma definiti ad alto rischio. L'uso concomitante di analgesici selezionati era consentito, ma la dose doveva risultare stabile nelle 2 settimane precedenti l'inizio dello studio. I pazienti sono stati randomizzati 1:1; il gruppo A ha ricevuto duloxetina all'inizio del trattamento e il placebo nel periodo di crossover, viceversa il gruppo B ha assunto prima il placebo e poi la duloxetina. La randomizzazione, in doppio cieco, è stata eseguita dal centro statistico di CALGB/Alliance ed ha tenuto in considerazione il chemioterapico somministrato (taxani vs platino) e il rischio di sviluppare dolore. I 2 periodi di trattamento sono stati della durata di 5 settimane ciascuno, nella prima settimana sono stati somministrati 30 mg di duloxetina o placebo, nelle 4 successive 60 mg di duloxetina o placebo, alternati da due settimane di washout, per un totale di 14 settimane. L'entità del dolore e il suo impatto sulle funzioni quotidiane è stato valutato utilizzando il Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF*). La gravità del dolore medio è stata misurata seguendo le indicazioni dell'Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT), al fine di poter comparare i risultati ottenuti con quelli di studi precedenti. Il cut-off tra la differenza del dolore medio in seguito a trattamento con duloxetina e con placebo, è stato fissato pari a 0,98. Il QoL è stato misurato utilizzando il Functional Assessment of Cancer Treatment, Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx[™]); gli autori hanno assunto come indice di miglioramento di QoL, una variazione nel punteggio da 2 a 3. Infine, la valutazione degli eventi avversi è stata eseguita settimanalmente e ad essa è stato assegnato un valore da 0 (normale) a 4 (pericoloso per la vita), utilizzando il Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute (NCI CTCAE). L'analisi statistica è stata eseguita usando tabelle di contingenza e 3 modelli separati di analisi di covarianza. In totale sono stati inclusi nello studio 231 pazienti, 115 nel gruppo A e 116 nel gruppo B; di questi, 11 non hanno mai ricevuto il trattamento e quindi i pazienti si sono ridotti a 220 (Gruppo A=109, gruppo B=111). Il tasso di abbandono, dovuto ad eventi avversi, è stato del 11% nel gruppo A e del 1% nel gruppo B ($p < 0,001$). Entrambi avevano condizioni basali simili, eccetto per il punteggio di dolore medio: 6,1 (1,7) nel gruppo A e 5,6 (1,6) nel B ($p = 0,02$). Alla fine del primo trattamento, i pazienti che avevano ricevuto duloxetina, mostravano una riduzione maggiore di dolore medio (punteggio di variazione media=1,06; IC 95% 0,72-1,40) rispetto a quelli trattati con placebo (punteggio di variazione media=0,34; 0,01-0,66; $p = 0,003$). La differenza osservata nel punteggio di dolore medio tra i due gruppi era 0,73 (0,26-1,20). Tra i pazienti trattati all'inizio con duloxetina, il 59% ha riportato una riduzione del dolore mentre il 38% dei pazienti trattati con placebo hanno avuto riduzione del dolore. Rispetto al placebo, il rischio relativo di riportare una riduzione del dolore del 30% con duloxetina era 1,96 (1,15-3,35) e del 50% era 2,34 (1,11-5,30). Esaminando le possibili interazioni tra le classi di chemioterapici è emerso che i pazienti che erano stati trattati con platino (oxaliplatino) avevano più benefici dalla duloxetina, rispetto a quelli trattati con taxani ($p = 0,13$). In particolare, la differenza nel punteggio di dolore medio tra duloxetina e placebo nei pazienti trattati con platino era 1,06 (0,48-1,63), mentre in quelli trattati con taxani era 0,19 (da -0,61

a 0,98). Il rischio relativo di riportare una riduzione del 30% del dolore con duloxetina tra i pazienti trattati con taxani era 0,97 (0,41-2,32) e 1,22 (0,35-4,18) di riportare una riduzione del 50%, tuttavia nessuno dei due valori era statisticamente significativo. Analizzando l'entità del dolore nel periodo di crossover del trattamento, non sono emerse differenze significative ($p=0,43$). Alla fine del periodo di trattamento iniziale, i pazienti con duloxetina presentavano una maggiore riduzione dell'incidenza del dolore sulle funzioni vitali quotidiane rispetto ai pazienti con placebo. In particolare, il cambiamento di incidenza media nel primo gruppo era 7,9 (5,4-10,5) e 3,5 (1,1-5,9) nel secondo; la differenza tra il punteggio dei due gruppi era 4,40 (0,93-7,88). Il miglioramento della QoL è risultato maggiore con la duloxetina. Il cambiamento medio in FACT/GOG-Ntx era 2,44 (0,43-4,45) per il primo gruppo rispetto a 0,87 (1,09-2,82) del secondo. Eventi avversi di grado 3 (moderati) sono stati riportati nel 7% dei pazienti trattati con duloxetina e nel 3% di quelli ricevuti placebo. Il 41% dei pazienti trattati con duloxetina presentava una riduzione dell'intorpidimento e formicolio ai piedi, rispetto al 23% di quelli con placebo; mentre nei due gruppi non c'erano differenze significative nella riduzione dei sintomi alla mano. Il 43% dei pazienti del gruppo B utilizzava analgesici rispetto al 31% del gruppo A.

In conclusione, un trattamento di 5 settimane con duloxetina è associato ad una riduzione significativa del dolore rispetto al placebo, nei pazienti con neuropatia periferica indotta da chemioterapia. L'effetto della duloxetina è maggiore in seguito a somministrazione di platino, rispetto all'utilizzo di taxani.

Gli autori stessi sottolineano l'esistenza di limiti nel loro studio: tra i due gruppi è presente uno squilibrio nel tasso di abbandono; la determinazione della soglia del dolore è stata eseguita con il metodo NCI-CTCAE, ampiamente utilizzato in ambito oncologico, ma con un'affidabilità non ottimale e scarsa sensibilità ed, infine, non sono stati considerati cambiamenti nella concomitante terapia con analgesici.

Parole chiave:

Neuropatia periferica, duloxetina, dolore, studio clinico randomizzato.

Conflitto d'interesse:

Un Autore ha ricevuto finanziamenti dalla Genentech. La duloxetina è stata fornita da Ely Lilly

Bibliografia:

Lavoie Smith EM et al. Effect of Duloxetine on Pain, Function and Quality of Life Among Patients with Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2013; 309(13):1359-1367.

Note:

* Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF, è un test che permette di misurare l'entità del dolore, valutando quattro livelli (minimo, medio, massimo e peggiore nelle ultime 24 ore) e il suo impatto sulla qualità della vita, stimando 7 gradi di alterazioni delle funzioni vitali quotidiane. A questi due parametri viene poi assegnato un valore da 0 a 10.

~ Functional Assessment of Cancer Treatment, Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity, FACT/GOG-Ntx, è un test utilizzato per la valutazione delle proprietà psicometriche; è costituito da 11 quesiti sul grado di: formicolio, intorpidimento, fastidio mano-piede, scarso udito, acufeni, dolore e crampi muscolari, debolezza ecc. I livelli assegnati vanno da 0 a 4 e il punteggio finale da 0 a 44.

Livelli di trait-anxiety prima e dopo il trattamento con antidepressivi: uno studio di coorte in 3 tempi
A cura della Dr.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

Gli antidepressivi vengono sempre più frequentemente utilizzati per il trattamento dei disturbi ansiosi, come il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo ossessivo compulsivo ed il disturbo da stress post-traumatico. Un numero sempre maggiore di studi ha analizzato l'impatto potenziale degli antidepressivi non soltanto sulla sintomatologia ma anche sui tratti psicologici

che sembrano predisporre all'instaurarsi della depressione e dell'ansia. Tuttavia la maggior parte di questi studi presentavano delle limitazioni metodologiche, consistenti soprattutto nella bassa numerosità dei campioni presi in considerazione e dal fatto che erano stati reclutati soggetti già clinicamente depressi.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare i livelli di trait-anxiety prima e dopo il trattamento con antidepressivi in un'ampia coorte di soggetti senza una depressione clinicamente evidente al momento del reclutamento.

Lo studio è stato condotto in Finlandia tra il 1991 ed il 2005, attingendo i dati dal "Finnish Public Sector Study", un ampio studio di coorte allestito per esaminare l'impatto dei fattori psicosociali sulla salute, che ha reclutato la totalità dei dipendenti del settore pubblico di 10 comuni e 21 ospedali. Lo studio è stato effettuato in tre tempi, fra il 2000 e il 2002 (T1), in cui sono state raccolte le caratteristiche basali dei partecipanti; il 2004-2005 (T2) e il 2008-2009 (T3), in cui sono stati inviati questionari di follow-up.

Sono stati inclusi nello studio i soggetti, di età >18 anni, con un contratto di lavoro di almeno 6 mesi; sono stati esclusi i soggetti ai quali erano stati prescritti antidepressivi prima dell'inizio dello studio, quelli in psicoterapia, che si erano assentati dal lavoro per un lungo periodo per motivi di salute, con una pensione per disabilità temporanea, con uno o più episodi di ospedalizzazione dovuti a depressione o che avessero ricevuto un rimborso dal Sistema Sanitario Nazionale per l'utilizzo di psicofarmaci. Di questi, 4226 soggetti sono stati esclusi per la non tracciabilità dei dati inerenti le prescrizioni farmacologiche e 175 perchè avevano una diagnosi clinica di depressione. L'outcome primario dello studio è stato il livello di trait-anxiety (ansia come tratto, intesa come la tendenza stabile di un soggetto a rispondere in modo ansioso a più situazioni e contrapposta alla "state anxiety" o ansia come stato, intesa come uno stato emozionale transitorio) misurato tramite lo "Spielberg State-Trait Anxiety Inventory*.

Le differenze nelle caratteristiche del campione in funzione dei livelli di ansia in T1 e l'inizio del trattamento antidepressivo tra T1 e T2 sono stati valutati utilizzando un'analisi della varianza e un test W2, rispettivamente. I cambiamenti longitudinali nei livelli di trait-anxiety sono stati valutati prima e dopo il trattamento antidepressivo utilizzando un'analisi a modelli misti di misure ripetute. Sono stati utilizzati 3 modelli misti: nel modello 1, la variabile dipendente era rappresentata dalle 3 misure di trait-anxiety da T1 a T3, e le variabili esplicative sono state il periodo di tempo (T1, T2 e T3), lo stato di trattamento antidepressivo (sì/no), e l'interazione tra lo stato di trattamento antidepressivo e il periodo di follow-up. Queste analisi sono state ulteriormente regolate per età, status socio-economico, datore di lavoro, e l'area di lavoro nel modello 2. Nel modello 3, queste analisi sono stati inoltre adeguati per il fumo attuale, l'inattività fisica, alcolismo, l'obesità, il disagio psicologico, e la presenza di malattie croniche. Una significativa interazione è stata rilevata con il sesso ($p=0,01$), che ha portato ad effettuare l'analisi separatamente per uomini e donne.

Un totale di 18.732 soggetti (2963 maschi e 15.769 femmine) ha completato lo studio; non vi è stato alcun cambiamento significativo nei livelli di trait-anxiety tra T1 e T2 in uomini ($p=0,995$) o donne ($p=0,386$), mentre tali livelli sono diminuiti in media di 0,023 unità ($p=0,033$) negli uomini e 0,011 unità ($p=0,031$) nelle donne, tra T1 e T3. Nel modello 1, sia gli uomini ($\beta=0,435$, $PG=0,001$) sia le donne ($\beta=0,300$, $PG=0,001$). per i quali si è rivelato successivamente necessario un trattamento con antidepressivi, avevano livelli di trait-anxiety significativamente più alti al T1 rispetto a quelli non trattati. Nei maschi i livelli di trait-anxiety in relazione al trattamento antidepressivo sono rimasti stabili tra il T1 e T2 ($\beta=0,028$, $p=0,710$), tuttavia si sono ridotti in media di 0,163 punti ($p=0,012$) fra T1 e T3. Questo effetto persisteva dopo un aggiustamento in base ai fattori socio-demografici (modello 2, $P=0,012$) e in base ai comportamenti correlati con la salute (modello 3, $P=0,010$). Nelle donne si è verificato un piccolo ma statisticamente significativo aumento nei punteggi medi di trait-anxiety in seguito a trattamento con un farmaco antidepressivo, con una media di aumento 0,042 nel punteggio ($p=0,048$) tra il T1 e T2. Anche se una piccola diminuzione del punteggio ($\beta=0,017$, $p=0,486$) da T1 a T3 è stato visto in donne che hanno ricevuto un trattamento antidepressivo rispetto a coloro che non lo hanno ricevuto, questa differenza non era statisticamente significativa tra i due periodi di tempo.

Questo studio ha dato origine a 3 risultati principali: in primo luogo i livelli di trait-anxiety sono rimasti stabili tra il basale (periodo di trattamento pre-antidepressivi) e il primo follow-up ma una piccola diminuzione statisticamente significativa è stata osservata tra il basale e il secondo follow-up. In secondo luogo, gli uomini e le donne che hanno ricevuto un trattamento con antidepressivi avevano mostrato elevati livelli di trait-anxiety al basale; terzo, i livelli di ansia in relazione al trattamento antidepressivo sono rimasti stabili tra il basale ed il primo follow-up negli uomini. Tuttavia, negli uomini in trattamento con antidepressivi era significativamente maggiore la diminuzione dei livelli di trait-anxiety rispetto a quelli senza tale trattamento tra il basale e il secondo follow-up.

I punti di forza e gli aspetti innovativi dello studio sono stati l'uso di un disegno longitudinale e prospettico, l'inclusione di una campione ben caratterizzato di uomini e donne con nessuna anamnesi iniziale di depressione. Lo studio presentava anche alcuni limiti, dichiarati dagli stessi autori: innanzitutto l'impossibilità di verificare l'effettiva assunzione degli antidepressivi prescritti, essendo i dati ottenuti da un registro delle prescrizioni e non attraverso un rapporto diretto con il paziente; in secondo luogo è stato preso in considerazione un ampio spettro di antidepressivi, sebbene gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina costituiscano approssimativamente i due terzi del totale degli antidepressivi prescritti in Finlandia. Non è quindi chiaro quale antidepressivo sia responsabile dell'outcome di questo studio; è anche possibile che gli antidepressivi siano stati utilizzati non per la depressione ma per il trattamento dell'ansia, perché la prevalenza di disturbi d'ansia e depressione è uguale nella classe lavoratrice finlandese, presentando una prevalenza, rispettivamente, del 4,1% e del 5,3%. Questo può spiegare anche la tendenza verso una riduzione dei livelli di trait-anxiety nei maschi. In terzo luogo, i dati riguardo la depressione, che hanno portato all'esclusione di un certo numero di pazienti nella fase di reclutamento, non derivano direttamente da una diagnosi clinica ma sono stati ricavati in modo indiretto. Questo potrebbe aver generato dei bias o degli errori di classificazione dello stato di depressione, tenendo conto del fatto che in Finlandia soltanto il 33% delle depressioni sono effettivamente curate.

Inoltre, a causa di vincoli di spazio e di tempo, i livelli di trait-anxiety sono stati misurati con la forma breve dello Spielberger Trait-Anxiety Inventory. Sebbene la coerenza interna di questa scala abbreviata sia stata dimostrata, non possiamo escludere che il suo utilizzo al posto della versione classica abbia dato origine ad una sottostima nei punteggi di trait-anxiety. Infine, non possiamo formalmente escludere la possibilità che la maggiore diminuzione dei livelli di trait-anxiety negli uomini non sia un dato sufficientemente robusto.

In conclusione, il presente studio ha dimostrato una significativa diminuzione dei livelli di trait-anxiety (soprattutto negli uomini) in seguito al trattamento con antidepressivi in soggetti senza una diagnosi iniziale di depressione. Questa misurazione potrebbe quindi rappresentare un marker dell'efficacia del trattamento stesso ed un fattore prognostico per il decorso dei disturbi d'ansia e depressivi.

Ulteriori studi saranno necessari per determinare se una significativa riduzione nei livelli di trait-anxiety possa effettivamente prevenire le ricadute e ridurre la frequenza di episodi di depressione maggiore.

Parole chiave: trait-anxiety, antidepressivi, studio longitudinale

Riferimento bibliografico

Nabi H et al. Trait Anxiety Levels Before and After Antidepressant Treatment: A3-Wave Cohort Study. J Clin Psychopharmacol 2013; 33: 371-377.

Note:

*Spielberg State-Trait Anxiety Inventory: è uno strumento, che si compone di 40 item, per la misurazione dei livelli transitori e persistenti di ansia. Per questo studio è stata utilizzata la forma breve di questa scala di valutazione, che comprende 6 item per valutare la "trait-anxiety (ad esempio: "mi sento nervoso e inquieto", "mi sento inadeguato"). I punteggi sono stati attribuiti in base al tipo di risposta (da 1, quasi mai, a 4, quasi sempre)

Valutazione dell'efficacia degli acidi grassi polinsaturi n-3 nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare: risultati di uno studio clinico randomizzato (Risk and Prevention Study, R&P)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Si ipotizza che l'utilizzo degli acidi grassi polinsaturi n-3 (n-3 PolyUnsaturated Fatty Acids; n-3 PUFA), derivanti dal pesce, possa ridurre il rischio di patologie cardiovascolari mediante effetti benefici sui processi aritmici, trombotici, aterosclerotici ed infiammatori. Come precedentemente documentato negli studi GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto del miocardio; Lancet 1999;354:447-55) e GISSI-HF (Heart Failure; Lancet 2008;372:1223-30), gli n-3 PUFA riducono la mortalità e la morbilità cardiovascolare in pazienti con pregresso scompenso cardiaco o infarto del miocardio.

Lo studio clinico randomizzato e in doppio cieco (Risk and Prevention Study - R&P) ha confrontato l'efficacia degli n-3 PUFA contro placebo nel trattamento di pazienti con fattori di rischio cardiovascolare multipli o patologie vascolari aterosclerotiche, escludendo pazienti con pregresso infarto del miocardio.

Lo studio ha coinvolto 860 medici di medicina generale ambulatoriali ed è stato approvato dai Comitati Etici delle corrispondenti Aziende Sanitarie Locali. Tutte le procedure attuate nel corso dello studio sono state eseguite secondo le Linee Guida di Buona Pratica Clinica (Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice). Un Comitato di Direzione indipendente ha supervisionato l'andamento dello studio e monitorato la sicurezza dei pazienti arruolati, con un'analisi ad interim al raggiungimento della metà degli eventi in studio. La responsabilità della pianificazione, del coordinamento, dell'analisi e dell'interpretazione dei dati è stata affidata nella sua totalità al Comitato di Direzione.

I pazienti di entrambi i sessi selezionati per lo studio dovevano presentare almeno uno dei seguenti criteri: fattori di rischio cardiovascolare multipli, evidenza clinica di una patologia vascolare aterosclerotica o una qualsiasi altra condizione, a discrezione del medico di medicina generale, associata ad un alto rischio cardiovascolare. I fattori di rischio cardiovascolare multipli dovevano essere almeno quattro (almeno uno per i pazienti diabetici) tra i seguenti: età \geq 65 anni, sesso maschile, ipertensione (storia clinica di ipertensione o trattamento con farmaci antipertensivi), ipercolesterolemia (storia clinica di ipercolesterolemia o trattamento con farmaci ipolipidemizzanti), abitudine al fumo, obesità (con BMI \geq 30) o storia familiare di patologia cardiovascolare prematura (definita come una patologia vascolare insorta nel padre/fratello a $<$ 55 anni di età o nella madre/sorella a $<$ 65 anni di età). L'evidenza clinica di una condizione vascolare aterosclerotica è stata, invece, identificata con le seguenti patologie: angina pectoris, malattia arteriosa periferica, storia di ictus o attacco ischemico transitorio e precedente procedure di rivascolarizzazione arteriosa. I criteri di esclusione sono stati: precedente infarto del miocardio, ipersensibilità agli n-3 PUFA, gravidanza, condizione clinica con prognosi infausta a breve termine e impossibilità a fornire il consenso o ad attenersi al protocollo. Ogni paziente è stato consecutivamente arruolato (previo consenso informato scritto) in un periodo di tempo pre-specificato da ciascun medico di medicina generale.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una capsula quotidiana contenente 1 g di n-3 PUFA (etilestere degli acidi grassi polinsaturi associati ad acido eicosapentanoico e acido docosaesanoico in quantità non $<$ 85%, in un rapporto che variava da 0,9:1 a 1,5:1) o placebo (olio d'oliva). La randomizzazione era centrale, tramite telefonata a un numero verde dedicato o per via telematica, stratificata per medico.

I medici di base, all'arruolamento e alle visite di follow-up effettuate annualmente, hanno provveduto a raccogliere le informazioni pre-specificate: misure antropometriche, pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca, stile di vita, condizioni cliniche al momento della visita, qualsiasi nuova diagnosi di patologia cardiovascolare, esami clinici di laboratorio, terapie farmacologiche in atto, compliance del paziente al trattamento e risultati clinici. Durante le visite il medico ha, inoltre, valutato le condizioni cliniche del paziente in termini di rischio cardiovascolare ed ha adottato, quando necessario, strategie preventive volte a ridurre il rischio cardiovascolare totale del paziente stesso. Tutti i pazienti sono stati monitorati fino alla fine dello studio, anche quelli che, per qualsiasi motivo, hanno interrotto il trattamento.

All'inizio dello studio, l'endpoint primario era quello di valutare l'efficacia in termini di tasso cumulativo di mortalità, infarto del miocardio e ictus non fatali. Tuttavia, la valutazione in cieco condotta a 1 anno dall'inizio dello studio ha mostrato un risultato diverso da quanto atteso (valore atteso=2%/anno, valore effettivo=1,4%/anno); pertanto, l'endpoint primario è stato revisionato e definito come l'insieme del tempo intercorso tra la comparsa della patologia cardiovascolare e il decesso o la prima ospedalizzazione per cause cardiovascolari. Gli endpoint secondari di efficacia hanno compreso: il tempo intercorso fino al decesso, all'infarto del miocardio non fatale e all'ictus non fatale (obiettivo principale iniziale); mortalità coronarica e morte improvvisa da cause cardiache. La validazione di tutti questi eventi è stata effettuata in cieco rispetto ai trattamenti da un Comitato ad hoc costituito da cardiologi, internisti e neurologi di provata esperienza che hanno avuto accesso a tutta la documentazione clinica necessaria.

Per l'endpoint primario revisionato, è stata assunta una frequenza dell'evento del 15% nel gruppo placebo a 5 anni e una riduzione del rischio relativo del 15% con una percentuale di interruzioni del 10%. Per raggiungere una potenza del 90% con un livello di significatività (α) dello 0,05, era necessario un numero di eventi pari a 1383 con l'arruolamento approssimativamente di 11200 pazienti.

L'analisi principale dei dati è stata condotta secondo la logica dell' "intention-to-treat". Le caratteristiche di base dei pazienti sono state confrontate per gruppi di trattamento attraverso il test del chi quadrato (χ^2) per le variabili di categoria e il test t di Student o non parametrico per le variabili continue. Sono state, inoltre, valutate dall'arruolamento a 5 anni variazioni in: PA sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteina ad alta densità (HDL), trigliceridi, valori di glucosio ematico ed emoglobina glicosilata (HbA1c). La valutazione dell'efficacia del trattamento è stata effettuata mediante il modello di regressione logistica di Cox, calcolando l'Hazard Ratio (HR) con un intervallo di confidenza (IC) al 95%. L'efficacia del trattamento in termini di mortalità e di eventi cardiovascolari è stata confrontata attraverso curve di sopravvivenza alla Kaplan-Meier e attraverso il Log-Rank test. I risultati del trattamento oggetto dello studio sono stati stratificati in sottogruppi definiti da diversi livelli di rischio o condizioni coesistenti, quali età (<65 anni vs \geq 65 anni), sesso e criteri di inclusione.

Durante lo studio della durata di 3 anni (da febbraio 2004 a marzo 2007) sono stati arruolati 12513 pazienti; di questi, 6244 randomizzati a ricevere n-3 PUFA e 6269 a ricevere placebo. Dei pazienti arruolati, 12505 hanno iniziato il trattamento con n-3 PUFA (n=6239) e con placebo (n=6266). L'età media dei pazienti era 64,0 anni (P=0,54) e il 61,5% dei pazienti era di sesso maschile (P=0,04). Il criterio di inclusione più comune era la presenza di diabete mellito associato a uno o più fattori di rischio cardiovascolare, riscontrato in 5986 pazienti (47,9%). Inoltre, 3691 (29,5%) pazienti avevano una storia di patologie aterosclerotiche, 2602 (20,8%) almeno 4 fattori di rischio cardiovascolare (ad eccezione del diabete) e 226 (1,8%) un incrementato rischio cardiovascolare.

Al termine dello studio, il profilo di rischio cardiovascolare è migliorato in entrambi i gruppi, con una più significativa riduzione delle concentrazioni ematiche di trigliceridi nel gruppo in trattamento con n-3 PUFA ($-28,2 \pm 1,3$ mg/dl vs $-20,1 \pm 1,3$ mg/dl; $P < 0,001$) ed un leggero incremento delle concentrazioni di HDL ($+0,237 \pm 0,187$ mg/dl vs $-0,311 \pm 0,189$ mg/dl; $P = 0,04$). Non vi sono state differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne il miglioramento dei valori della PA, frequenza cardiaca, livelli totali del colesterolo LDL, glucosio ematico ed HbA1c.

Il follow-up, terminato il 31 ottobre 2011, è durato in media 5 anni. L'endpoint primario è stato raggiunto in 1478 pazienti (11,8%), dei quali 733 (11,7%) dei 6239 nel gruppo in trattamento con n-3 PUFA e 745 (11,9%) dei 6266 nel gruppo placebo. L'incidenza dell'endpoint primario non è stata, pertanto, ridotta in maniera significativa dall'assunzione degli n-3 PUFA (HR=0,97; IC 95%, 0,88-1,08).

Al termine dello studio, 1115 pazienti in trattamento con n-3 PUFA e 1218 pazienti in trattamento con placebo (17,9% vs 19,4%; $P = 0,03$) hanno interrotto la terapia. Tra i pazienti che hanno continuato la terapia (n=10172), il 10,3% del gruppo n-3 PUFA (n=527) e il 10,1% del gruppo placebo (n=510) hanno raggiunto l'endpoint primario (HR=1,01; 0,89-1,14; $P = 0,89$). La percentuale degli endpoint secondari è risultata simile nei due gruppi. I decessi da cause cardiovascolari si sono verificati nel 2,3% (n=142) dei pazienti che ricevevano n-3 PUFA e nel 2,2% (n=137) di quelli in trattamento con placebo (HR=1,03; 0,82-1,30; $P = 0,80$). La morte improvvisa per cause cardiovascolari è stata riportata in 49 (0,8%) pazienti del gruppo

n-3 PUFA e in 40 (0,6%) del gruppo controllo (HR=1,22;0,80-1,85; P=0,36). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per il numero di ospedalizzazioni da cause cardiovascolari (9,9% vs 10,1%; HR=0,98;0,87-1,09; P=0,68), ma vi è stata una notevole riduzione delle ammissioni in ospedale per insufficienza cardiaca tra i pazienti che assumevano il farmaco rispetto al gruppo che assumeva placebo [96 (1,5%) pazienti vs 142 (2,3%) pazienti; P=0,002]. Nell'analisi per sottogruppi, è emersa un'interazione significativa tra l'assunzione di n-3 PUFA e il sesso dei pazienti. La percentuale di eventi per l'endpoint primario è stata, infatti, più bassa nelle donne rispetto agli uomini, con una percentuale, peraltro, inferiore nelle donne in trattamento con n-3 PUFA che con placebo (HR=0,82;0,67-0,99; P=0,04). Non sono state riscontrate interazioni significative tra l'assunzione di n-3 PUFA e il consumo di pesce (P=0,46), né tra gli n-3 PUFA e la contemporanea assunzione di aspirina o statine (rispettivamente, P=0,34 e P=0,28).

In 240 pazienti (3,8%; P=0,27) del gruppo n-3 PUFA e 218 (3,5%; P=0,27) del gruppo controllo è stata osservata la comparsa di reazioni avverse, la maggior parte delle quali rappresentate da disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, diarrea ed altri sintomi). Sono stati riportati, inoltre, tra i pazienti che assumevano n-3 PUFA (ma anche in trattamento con anticoagulanti e antiaggreganti) 2 casi gravi di epistassi (P=0,16). Nel corso dello studio, vi sono state 490 (7,9%) diagnosi di cancro tra i pazienti in trattamento con n-3 PUFA e 453 (7,2%; P=0,19) tra i pazienti che assumevano placebo. Si sono, altresì, verificati episodi emorragici in 16 pazienti trattati con n-3 PUFA e in 12 trattati con placebo (0,3% vs 0,2%; P= 0,44).

I risultati ottenuti da questo studio non forniscono evidenze dell'utilità della somministrazione giornaliera di acidi grassi polinsaturi n-3 (n-3 PUFA) nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare in un'ampia popolazione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Questi risultati sono discrepanti con quanto emerso dallo studio GISSI-Prevenzione e GISSI-HF, in cui vi era un chiaro beneficio derivante dal trattamento con gli n-3 PUFA, in particolare nel ridurre le morti improvvise da cause cardiovascolari. Lo studio in questione ha avuto una potenza estremamente limitata nel valutare la riduzione di morte improvvisa da cause cardiovascolari o eventi aritmici.

Sono, tuttavia, emersi dallo studio in discussione due risultati significativi: la riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti trattati con n-3 PUFA e una loro azione preventiva nella popolazione femminile. Secondo gli autori, questi risultati potrebbero essere dovuti al caso, sebbene siano in accordo con i dati precedentemente riportati dallo studio GISSI-HF, riguardante, come detto, gli effetti benefici degli acidi grassi polinsaturi n-3 in pazienti con scompenso cardiaco e dallo studio JELIS (Japan Eicosapentaenoic Acid Lipid Intervention Study), riguardanti la riduzione degli eventi coronarici non fatali in pazienti (per la maggior parte donne) con ipercolesterolemia.

Parole chiave: Acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA) o n-3 PUFA, rischio cardiovascolare, studio clinico randomizzato.

Conflitti d'interesse: Lo studio è stato finanziato da: Società Prodotti Antibiotici, Pfizer e Sigma Tau. Alcuni Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende Farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Roncaglioni MC et al. n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. N Engl J Med 2013;368:1800-8.

Una iniziale terapia antipertensiva di combinazione riduce il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi: studio di coorte abbinato*
A cura del Dott. Vincenzo Urso

Le malattie cardiovascolari (CV) rimangono la prima causa di mortalità negli Stati Uniti ed il principale fattore di rischio è l'ipertensione arteriosa. Un rapporto stilato dalla International

Society of Hypertension ha valutato che il 54% degli stroke ed il 47% degli eventi ischemici è attribuibile ad una elevata pressione arteriosa non controllata. È stato stimato che ad ogni incremento di 20 mmHg della pressione sistolica o di 10 mmHg della pressione diastolica si raddoppia il rischio di morte cardiovascolare nella fascia di età tra i 40 ed i 69 anni. Tutte le linee guida internazionali raccomandano di ridurre la BP a valori di <140/90 mmHg o <130/80 mmHg per i pazienti con diabete mellito (DM), nefropatia cronica o altre condizioni a rischio. Per i pazienti che necessitano una riduzione 20 mmHg è raccomandata una terapia iniziale di combinazione, tuttavia diversi pazienti con ipertensione di stadio 2 continuano a ricevere in prima linea una monoterapia. Sia i trial clinici che gli studi osservazionali indicano che il trattamento iniziale con due farmaci antipertensivi consente di ottenere un rapido raggiungimento dei valori target rispetto alla singola terapia. Tuttavia studi definitivi non sono stati mai condotti e non è stato mai ben definito l'intervallo di tempo ottimale necessario ad ottenere adeguati target pressori.

In questo studio è stata condotta un'analisi retrospettiva utilizzando cartelle mediche elettroniche, per valutare l'effetto di una terapia di combinazione antipertensiva iniziale rispetto alla monoterapia sul tasso di eventi cardiovascolari e la sua relazione con la riduzione della pressione arteriosa e ottenimento dei target pressori ottimali. È stato inoltre analizzato l'impatto sulle risorse sanitarie delle due alternative terapeutiche.

Sono stati raccolti i dati di cartelle mediche elettroniche provenienti da una grande rete integrata tra ospedali e medici considerando l'intervallo che andava dal gennaio 2005 a novembre 2009. Venivano ricercati i dati demografici, servizi di degenza e ambulatoriali, prescrizioni, risultati di laboratorio, parametri clinici come pressione arteriosa, altezza, peso, abitudine al fumo. Venivano identificati i pazienti adulti con ipertensione non controllata, naive per il trattamento antipertensivo, cui veniva prescritta una terapia con: ACE-inibitori, sartani, calcio antagonisti, -bloccanti, diuretici, sia in mono che duplice terapia. La popolazione in studio era stratificata in due gruppi di trattamento mutuamente esclusivi: pazienti che iniziavano una terapia di combinazione continuata per 60 giorni (coorte terapia di combinazione) e pazienti che iniziavano in monoterapia per 60 giorni e successivamente passavano a duplice terapia (coorte di add-on). La terapia di combinazione poteva comprendere: singola compressa combinata (a dose fissa) o libera associazione di due farmaci (ACE-inibitori+calcio antagonisti, ACE-inibitori+diuretici, sartani+calcio antagonisti, sartani+diuretici). Veniva imposto un periodo di base di 90 giorni prima del trattamento affinché fosse possibile dimostrare la presenza di ipertensione non controllata definita da 1 misurazione con valori 140/90 mmHg o 130/80 mmHg per pazienti con DM o insufficienza renale cronica (IRC). Venivano esclusi dall'indagine i pazienti con storia di malattie cardiovascolari (CV). Gli end-point dello studio erano rappresentati dal rischio di eventi CV o di mortalità per tutte le cause, il tempo necessario per ottenere i valori pressori target e la misurazione del tasso di utilizzo delle risorse sanitarie. Il tempo necessario a raggiungere i valori pressori target andava dall'inizio del trattamento alle prime due misurazioni consecutive 140/90 mmHg o 130/80 mmHg per pazienti con DM o IRC. Il rischio di eventi CV o morte veniva valutato utilizzando l'end-point composito di: infarto acuto del miocardio, stroke/attacco ischemico transitorio (TIA), ospedalizzazione per scompenso cardiaco, morte per tutte le cause. I risultati venivano riportati per ciascun end-point separatamente. L'utilizzo delle risorse sanitarie veniva anche calcolato per entrambe le coorti lungo il periodo di follow-up e stratificato in 3 componenti mutuamente esclusivi: (1) servizi d'urgenza che includeva ospedalizzazioni e visite d'emergenza, (2) servizi ambulatoriali, (3) altri servizi.

Sono stati identificati 1808 pazienti che hanno iniziato una terapia antipertensiva di combinazione e 3309 pazienti che sono passati da una iniziale monoterapia ad una successiva terapia combinata. Tra questi due gruppi sono stati scelti 1762 pazienti della coorte trattata in duplice terapia dall'inizio (97,5%), i quali sono stati abbinati ad un uguale numero di soggetti della coorte di add-on. Le caratteristiche di base in termini di età, sesso, valori pressori basali, e stadio di pressione arteriosa, trattamenti concomitanti, comorbilità risultavano equamente distribuite tra i due gruppi. Il 67% dei pazienti di ciascuna coorte presentava un'ipertensione di stadio 1 mentre il restante 33% di stadio 2. Nella coorte di add-on la seconda molecola veniva aggiunta con una mediana di 13,5 mesi dall'inizio del trattamento.

La terapia di combinazione iniziale era associata ad una riduzione significativa di eventi CV o morte per tutte le cause rispetto al trattamento di add-on successivo (tutti i pazienti: IRR, 0,66 [IC 95%, 0,52–0,84], $P=0,0008$; escludendo i pazienti con DM o IRC: IRR, 0,45 [0,29–0,69], $P=0,0002$). Quando la valutazione di ciascun end-point avveniva in maniera separata, il rischio di sviluppo di infarto del miocardio, stroke/TIA, ospedalizzazione per scompenso cardiaco risultava costantemente più bassa per la coorte di combinazione rispetto a quella di add-on. Durante il periodo di follow-up, la proporzione complessiva di pazienti che raggiungevano i target pressori era consistentemente più alta nel gruppo di combinazione rispetto alla coorte di add-on (a 3 mesi, 27,9% vs 19,6%; a 6 mesi 40,3% vs 32,6%; a 12 mesi 56,1% vs 50,6%), con il risultato di un tempo mediano significativamente più breve per l'ottenimento dei target pressori (9,7 mesi vs 11,9 mesi; log-rank $P=0,0040$). Attraverso una curva di Kaplan-Meier si è dimostrato che l'ottenimento dei target pressori era associato ad una riduzione degli eventi CV indipendentemente dalla presenza di DM/IRC al baseline. In particolare, nel periodo di follow-up, si è osservato tra i pazienti non colpiti da evento CV un maggior numero di soggetti che raggiungevano i target pressori (tutti i pazienti: a 3 mesi, 24,1% vs 20,8%; a 6 mesi, 37,0% vs 30,7%; a 12 mesi, 54,0% vs 46,0%; escludendo i pazienti con DM/IRC: a 3 mesi, 31,5% vs 24,8%; a 6 mesi, 45,1% vs 39,1%; a 12 mesi, 64,2% vs 52,2%). Complessivamente, nei pazienti della coorte di terapia di combinazione si osservava una riduzione dell'utilizzo dei servizi sanitari del 9% rispetto alla coorte di add-on (IRR, 0,91 [0,90–0,92]; $P<0,001$). Ogni statistica individuale risultava a favore della terapia combinata (servizi di urgenza: IRR, 0,88 [0,81–0,96], $P=0,0022$; servizi ambulatoriali: IRR, 0,93 [0,91–0,94], $P<0,001$; altri servizi: IRR, 0,91 [0,90–0,91], $P<0,001$). Risultati simili si ottenevano quando venivano esclusi i pazienti con DM o IRC al baseline (tutti i servizi: IRR, 0,90 [0,89–0,91]; $P<0,001$).

I risultati di questo studio indicano che una terapia antipertensiva di combinazione iniziale risulta associata ad una riduzione significativa del rischio di eventi CV o morte. La pressione a target viene inoltre raggiunta più rapidamente con una terapia iniziale combinata rispetto ad un successivo add-on. Nel gruppo di pazienti trattati con terapia antipertensiva combinata si osserva una riduzione dell' utilizzo dei servizi del sistema sanitario.

I limiti di questo studio risiedono soprattutto nel fatto che le cartelle elettroniche utilizzate come fonte dati dello studio potevano contenere errori, inaccuratezze ed omissioni inoltre le prescrizioni dei medici potevano non riflettere la reale compliance del paziente. Per un adeguato controllo pressorio lo studio richiedeva 1 visita prima e dopo l'inizio del trattamento antipertensivo questo ha potuto causare l'inclusione soprattutto di pazienti molto attenti al proprio stato di salute ed alla gestione della propria ipertensione. Infine nonostante gli sforzi compiuti per effettuare una adeguata selezione dei pazienti in base a caratteristiche demografiche e cliniche potrebbero essere esistiti dei fattori di confondimento non registrati nelle cartelle ma osservati dal medico che hanno potuto influenzare la prescrizione.

Parole chiave: terapia combinata, ipertensione, studio abbinato di coorte

Conflitto di interesse: quattro autori dello studio lavorano presso la società di consulenza Analysis Group, Inc, che ha ricevuto finanziamenti da Novartis Pharma.

Riferimento bibliografico: Alan H. Gradman et al. Initial Combination Therapy Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients A Matched Cohort Study. Hypertension 2013;61:309-318

Note:

*In uno studio caso controllo, se i controlli sono scelti in base a particolari somiglianze con le persone individuate come "casi", i casi e i controlli sono detti "abbinati". I ricercatori abbinano le persone secondo le variabili che si considerano importanti, per esempio scegliendo persone nello stesso gruppo di simile età sesso e fattori di rischio.

Farmacovigilanza attraverso note non strutturate contenute nelle cartelle cliniche
A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Con l'incremento dell'uso di registri sanitari elettronici (EHR) è possibile estrapolare dati utili per la farmacovigilanza. Gli autori di questo studio hanno presentato nuovi metodi per riconoscere le informazioni non strutturate dalle cartelle cliniche e trasformarle in una matrice paziente-caratteristica, codificata utilizzando una terminologia medica.

Gli autori hanno descritto un metodo che elabora in modo computazionale il testo clinico con rapidità e precisione sufficienti per effettuare valutazioni specifiche quali la sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci.

La fonte primaria dei dati proviene dallo Stanford Translational Research Integrated Database Environment (STRIDE), che contiene i dati di 1.8 milioni di pazienti e 11 milioni di informazioni non strutturate. Gli autori hanno creato "norme" di riferimento delle associazioni farmaco-evento avverso per valutare la performance dei metodi utilizzati nella rilevazione di segnali di sicurezza dei farmaci presenti in un testo libero. Per gli eventi avversi causati da un singolo farmaco, i criteri di riferimento comprendevano 12 eventi distinti e 78 farmaci distinti, 28 casi positivi e 165 negativi. Gli autori hanno seguito inizialmente il progetto European Union Adverse Drug Event (EU-ADR) e sulla base di questo, hanno aggiunto 10 segnali di sicurezza per farmaci approvati dalla FDA negli ultimi dieci anni. L'incidenza di falsi segnali è stata determinata, generando un dataset di associazioni negative, creato con tutte le combinazioni di farmaci ed eventi, ed eliminando qualsiasi associazione nota che fosse stata identificata dai database EU-ADR, Medi-Span Adverse Drug Effects o dal Side Effects Resource. Per i casi con due farmaci, le interazioni note sono state estrapolate (e validate manualmente) dalle monografie del DrugBank e del Medi-Span Drug Therapy Monitoring System. In questo caso, è stato simulato il dataset negativo, associando le coppie di farmaci con un evento scelto a caso, e rimuovendo qualsiasi caso che fosse già noto per essere associato, sulla base di una fonte esterna [DrugBank, Medi-Span, Drugs.com, Unified Medical Language System (UMLS), o Side Effect Resource]. Questo dataset includeva 10 eventi distinti, 333 farmaci distinti, 466 casi positivi e 466 negativi. I segnali di sicurezza del farmaco sono stati rilevati tramite un procedimento a due fasi: nella prima fase è stato calcolato l'odds ratio (OR) crudo, di seguito aggiustato per potenziali fattori di confondimento. Questa fase è stata utile per indicare i presunti segnali, mentre la fase 2 per ridurre i falsi segnali. Nella prima fase, l'OR e l'intervallo di confidenza sono stati determinati, costruendo una tabella di contingenza 2x2 dalla matrice caratteristica-paziente. I pazienti sono stati inseriti nelle celle della tabella in base al primo farmaco assunto, all'evento, all'indicazione ed al tempo (essenziale nel determinare se l'evento segue l'esposizione). Nella seconda fase, è stato eseguito l'aggiustamento per i fattori di confondimento specifici dei pazienti: età, genere, razza, comorbidità e frequenza di co-prescrizione (come surrogato per lo stato di salute complessivo) calcolando il propensity score. Per le associazioni singolo farmaco-evento, sono state identificate le indicazioni del farmaco utilizzando il Medi-Span Drug Indications Database e il National Drug File-Reference Terminology. Nell'interazione tra farmaci, è stata considerata se l'associazione evento-combinazione dei due farmaci prevaleva sull'associazione evento-singoli farmaci. Per generare la matrice, è stata utilizzata l'ontologia esistente come fonte di un lessico di stringhe raggruppate insieme e collegate a più di un milione di sinonimi di concetto ed ad una gerarchia di più di 14 milioni di relazioni "padre-figlio". È stato utilizzato uno strumento denominato MGREP per riconoscere i termini nel testo iniziale, che identifica anche la posizione relativa a ciascun termine. In aggiunta ai termini clinici, basati sul sistema ConText, sono stati inclusi anche i termini corrispondenti ai segnali contestuali chiamati 'triggers'. Motivati dal precedente lavoro sull'identificazione e rimozione di termini non informativi, gli autori hanno applicato una serie di regole di eliminazione suddivise in due categorie: sintassi e semantica. I termini che erano principalmente sintagmi nominali, basati sull'analisi di più di 20 milioni di abstract MEDLINE, sono stati mantenuti; sono invece state rimosse le frasi non informative ricavate dall'analisi di più di 50 milioni di cartelle cliniche dal Mayo clinic; sono stati eliminati anche i termini con meno di 4 caratteri, poiché la maggior parte di questi tendono ad essere abbreviazioni ambigue. Le prescrizioni farmaceutiche sono state identificate tramite

l'elaborazione del testo, mentre il principio attivo è stato normalizzato attraverso la relazione RxNorm ed inserito per codice ATC. Per la normalizzazione per le patologie, i dispositivi e le procedure è stata utilizzata la query double hop, elaborata con il metodo di creazione guidata. Gli autori hanno completato prima tutte le gerarchie "padre-figlio", poi hanno revisionato i termini sinonimi che costituivano la classe di equivalenza alla quale assegnare un identificatore unico. Con queste due fonti, sono state utilizzate le mappature per trovare tutti gli identificatori canonici (first hop) e poi hanno calcolato la chiusura transitiva per includere tutti i concetti inseriti nella query. Successivamente, è stato ripetuto il processo una volta ancora con questo insieme di concetti esteso (double hop).

Dalla combinazione delle procedure sopraelencate (uso di query per stabilire le definizioni, termini normalizzati e aggregati ed uso di citazioni positive) vengono riconosciuti gli eventi e le esposizioni con accuratezza adeguata alla sicurezza farmacologica. La sensibilità e la specificità di ciascun evento sono state valutate utilizzando i termini corrispondenti alla definizione dell'evento di interesse con i termini riconosciuti tramite annotazione. Complessivamente l'identificazione di un evento ha una sensibilità del 74% ed una specificità del 96%. Per predisporre un ordine temporale, è stata utilizzata un'indicizzazione temporale per ciascuna nota per riconoscere i concetti in base al paziente. Pertanto, per ciascun paziente, la matrice contiene una lista di farmaci, patologie, dispositivi e procedure riportate nella cartella clinica distribuiti in ordine temporale.

I risultati di questo studio dimostrano che è possibile rilevare segnali di sicurezza del farmaco utilizzando note cliniche trasformate in una matrice, codificata usando una terminologia medica. Sono state valutate le prestazioni dei dati risultanti per la farmacovigilanza utilizzando riferimenti accurati degli eventi avversi da singolo farmaco e quelli correlati alle interazioni tra farmaci. Per rilevare l'associazione farmaco-evento avverso, è stata utilizzata, come esempio, l'associazione tra rofecoxib e infarto del miocardio ottenendo un OR di 1.31 (IC 95% 1,16-1,45). Gli autori hanno dimostrato che gli eventi avversi ai farmaci così come quelle dovuti alle interazioni possono essere rilevati attraverso una matrice estratta di dati dalle registri clinici. Questa matrice, fornisce dati di prevalenza non disponibili da altre fonti. L'approccio utilizzato per filtrare le informazioni cliniche è semplice in confronto all'elaborazione del linguaggio naturale (NLP) che può avere migliore accuratezza nell'identificare varie assegnazioni alle condizioni patologiche. Questo lavoro dimostra alcuni limiti ed opportunità di miglioramento. Non tutte le condizioni sono ugualmente identificabili e pertanto dovrebbero essere utilizzati strumenti NLP avanzati per migliorarne l'accuratezza. Errori presenti nel database dei riferimenti influenzano la stima della performance. Inoltre questo metodo dimostra capacità limitate nel definire i periodi temporali per i farmaci e le patologie.

In questo studio è stata dimostrata la possibilità di utilizzare informazioni cliniche per la farmacovigilanza. Dai registri sanitari elettronici è possibile rilevare le associazioni singolo farmaco-evento (AUC 80,4%) e le interazioni farmacologiche (AUC 81,5%) con elevata accuratezza e questo spiega come le informazioni cliniche siano una fonte importante di rilevazione dei segnali di sicurezza dei farmaci.

I risultati di questo studio sono stati commentati in un editoriale, nel quale è stato osservato che l'articolo pubblicato da LePendu e coll., pur non essendo considerato uno dei topics principali della rivista *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, rappresenta un'innovazione sostanziale per la valutazione della sicurezza dei farmaci e per la farmacovigilanza. L'importanza del rilevare i segnali di sicurezza precocemente, nella maniera più completa possibile e con un certo grado di accuratezza è ancor più rilevante quando si considera il dibattito continuo in corso circa la sicurezza dei farmaci autorizzati e l'uso sempre più diffuso di procedure di "approvazione accelerata" di un farmaco.

Parole chiave: informazioni cliniche, segnali di sicurezza dei farmaci.

Conflitto di interessi: nessuno.

Riferimenti bibliografici

LePendu P et al. Pharmacovigilance using clinical notes. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 547-55.

Honing PK. Advancing the science of pharmacovigilance. *Clin Pharmacology Ther* 2013; 93: 474-475.

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 Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Martina Fragni 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 Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

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

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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